

І.Ф. Ільїнська, І.В. Копосова, І.В.Ткаченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ ТА ЇХ КЛАСИФІКАЦІЇ

ДУ “Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України”

Другу половину ХХ сторіччя можна вважати початком нової ери співіснування людства з мікросвітом. Зміни в царині мікроорганізмів характеризуються появою нових (емерджентних) патогенів (наприклад, вірусів лихоманки Ебола, імунодефіциту людини, пташиного грипу, тощо), превалюванням збудників повільних інфекцій бактеріального та вірусного походження, як основного етіологічного чинника захворюваності й смертності, а також подальшим поширенням штамів, резистентних до існуючих лікарських засобів [1]. Це обумовлюється інтенсифікацією природного відбору мікроорганізмів, якому сприяють і забруднення навколишнього середовища, й розвиток фармакології, й постійне зростання кількості та розповсюженості різноманітної патології імунної системи серед людей: імунодефіцитів (ІД), алергічних, онкологічних та аутоімунних захворювань.

Стан імунологічної резистентності виступає одним з головних етіопатогенетичних чинників при багатьох хворобах інфекційного та неінфекційного генезу. З огляду на це одним з важливих принципів сучасної терапії вважається її комплексність із застосуванням в разі необхідності диференційованої імунокорекції. В області застосування нових імуномодуляторів відмічається повільний, але неухильний прогрес та відбувається помітне зрушення - перехід від використання препаратів, отриманих хімічним шляхом, в напрямку сполук природного походження або їх аналогів: рекомбінантних цитокінів, моноклональних антитіл та генної терапії [2-13]. Тому проблема розширення арсеналу таких лікарських засобів та подальше з'ясування відомостей про імунотропні властивості вже відомих речовин вважається вельми актуальною.

Досягнення експериментальної та клінічної імунології, молекулярної біології та фармакології обумовили народження та бурхливий розвиток принципово нової галузі науки – імунофармакології, яка опікується створенням та вивченням фармакологічних засобів управління імунологічними процесами, розробкою ефективних методів імунотерапії.

Імуноterapia – комплекс лікувальних або профілактичних заходів, які застосовуються при захворюваннях, пов'язаних з порушеннями імунної системи, і

спрямовані на усунення цих порушень. Сьогодні в клінічній імунології існують різні методи та засоби впливу на імунну систему, серед яких можна виділити:

1. Імунну інженерію (трансплантація кісткового мозку, тимусу, ембріональної печінки, імуноглобулінотерапія та екстракорпоральні методи - імуносорбція, гемосорбція).

2. Використання хвильової терапії: магнітно-резонансної, ультразвукової та лазерної, а також опромінення різного генезу (радіологічного, ультрафіолетового, ультрачервоного).

3. Застосування гормонів та медіаторів імунної системи (гормонів тимусу, мієлопіду, інтерферонів, інтерлейкінів та інших біологічно активних молекул) або їх синтетичних аналогів;

4. Призначення фармакологічних препаратів: синтетичних (левамізолу, диуцифону, ізопринозину), імуностимуляторів природного походження – вакцин та ендотоксинів, а також препаратів неспецифічної дії [2-13] .

Необхідно зазначити, що більшість існуючих лікарських засобів здатні тим чи тим чином впливати на імунну систему. Звичайно вони або стимулюють, або гальмують імунну реакцію. Це має досить суттєве значення, тому що в першому випадку такі препарати можуть сприяти формуванню імунної недостатності та зменшенню протиінфекційного та протипухлинного імунітету, а в другому бути причиною виникнення аутоімунних та алергічних станів. Іноді поєднання традиційних ліків, які призначаються з урахуванням їхнього впливу на імунітет, може усунути існуючі імунологічні розлади, проте може мати місце й посилення їх несприятливого впливу на імунітет, наприклад комбінація антигістамінних та антибактеріальних засобів (пеніциліну та супрастіну) призводить до збільшення супресорних властивостей обох препаратів [13].

З огляду на вищезазначене, ми вважаємо за доцільне в першу чергу розподілити усі лікарські засоби на ті, що безпосередньо впливають на імунологічні механізми й призначаються саме для цього (імуотропні препарати прямої дії), і на ті препарати, вплив яких на імунну систему має побічний або опосередкований характер. Так, наприклад, проведення дезінтоксикації або призначення протиішемічних засобів може гальмувати розвиток патологічних імунних реакцій і відновлювати пригнічені функції клітин імунного захисту, так саме, як нормалізація роботи нервової та ендокринної систем супроводжується покращенням порушених імунологічних показників. Антибактеріальна та противірусна терапія при інфекційних захворюваннях елімінує збудник з макроорганізму і таким чином сприяє відтворенню його антигенструктурного гомеостазу.

Сьогодні запропоновані різні класифікації імунотропних фармакологічних засобів, які розподіляють препарати:

- за характером їх впливу на імунну систему;
- за механізмом їх дії;
- за їх походженням та хімічним складом.

Хаїтов та співавт. [12] за характером впливу розрізняють імунотропні препарати 4 великих груп: імуномодулятори, імунокоректори, імуностимулятори та імунодепресанти. Згідно іншим класифікаціям [14, 15] усі імунотропні лікарські засоби прямої дії об'єднують в одну велику групу імуномодуляторів (ІМ), серед яких вже виділяють імуностимулятори, імунодепресанти та імунокоректори. Нам більше імпонує саме такий підхід, тому що, з нашої точки зору, модуляція – це той термін, який позначає зміну існуючого стану імунної системи в будь-якому напрямку, а в залежності від характеру цих змін імуномодулятор може бути віднесений або до стимуляторів, або до депресантів, або до коректорів.

Таким чином, до ІМ належать ліки з прямою імунотропною активністю, які у терапевтичних дозах змінюють функції імунної системи. Сутність явища імуномодуляції полягає в тому, що при застосуванні фармакологічного агенту в певних дозах та часових режимах відбуваються бажані зрушення в імунній системі або внаслідок безпосереднього впливу препарату на функціональну активність клітин імунного захисту, або в результаті зміни взаємодії імунокомпетентних клітин чи їх продуктів [15].

Групу *імунокоректорів* складають ті фармакологічні імунотропні препарати, які нормалізують конкретне порушення в імунній системі: ті чи ті компоненти Т-клітинної ланки імунітету, В-системи, фагоцитозу або комплементу, тобто зменшують надмірно підвищені показники та збільшують низькі. Це передбачає наявність ІМ з виключно ізольованим впливом на конкретну функцію конкретних імунокомпетентних клітин (ІКК), які сьогодні практично не існують. Тому до імунокоректорів можна на 100 % віднести лише ті препарати, які використовуються в замісній імунотерапії для компенсації нестачі певних речовин (антитіл, комплементу), клітинних факторів (інтерферонів, інтерлейкінів, ростових факторів) або клітин (трансплантація кісткового мозку або введення лімфоконцентрату).

Імуностимулятори утворюють групу лікарських засобів, дія яких спрямована на посилення імунної відповіді. До них можуть належати не лише фармакологічні форми, але й харчові добавки, адьюванти та інші агенти, які прискорюють або збільшують інтенсивність імунних процесів.

Звичайно потреба стимулювання імунної системи виникає при розвитку імунної недостатності, тобто при тих станах, які супроводжуються пригніченням функціональної активності ефекторних клітин імунного захисту. Вторинна імунна недостатність може виникати внаслідок пухлинного, інфекційного чи аутоімунного захворювання і сама бути головним етіопатогенетичним чинником цих патологій, призводити до маніфестації клінічних ознак захворювання та його хронізації, розвитку опортуністичних інфекцій, а також виникнення резистентності до антибактеріальних препаратів.

Виділяють 2 головних способи стимуляції імунної відповіді: *активний* та *пасивний*. Кожен з них може бути *специфічним* та *неспецифічним*.

Специфічні методи спрямовані на підвищення імунітету до антигенів конкретних збудників, а *неспецифічні* забезпечують той самий ефект через стимуляцію загальної реактивності імунної системи за допомогою неспецифічних лікарських засобів. *Активні* методи реалізуються через вплив призначених препаратів на ту чи ту ланку імунної системи, а *пасивні* засновані на введенні в макроорганізм готових клітинних чи гуморальних факторів імунного захисту, наприклад, специфічних імуноглобулінів (*Ig*), інтерферонів (*IFN*), чи інтерлейкінів (*IL*). Саме тому пасивні методи посилення імунологічної реактивності ще мають другу назву – замісної імунотерапії.

Активне специфічне посилення імунної відповіді передбачає застосування тих чи тих способів введення вакцин та анатоксинів - оптимізованих антигенів або антигенних модифікацій. *Активний неспецифічний* спосіб посилення імунної відповіді заснований в першу чергу на використанні адьювантів (Фрейнда, протитуберкульозної вакцини та інших), а також певних природних речовин (наприклад, бактеріальних та дріжджових ліпополісахаридів (*ЛПС*) - пірогеналу, продігіозану, зимозану) та синтезованих сполук. *Пасивний специфічний* спосіб стимуляції імунітету полягає у застосуванні специфічних антитіл, в тому числі моноклональних, а також застосування свіжої чи консервованої плазми, а *пасивний неспецифічний* спосіб включає введення гама-глобуліну з плазми донорів, ліmfоконцентрату, трансплантацію кісткового мозку, використання алогенних препаратів (тимічних факторів, ліmfокінів, тощо) [15].

Імунодепресанти – імуномодулятори, що гальмують імунну відповідь. Головною метою призначення імунодепресантів є стримання процесів проліферації, диференціювання й активації ліmfоцитів (Лф) при небажаній або надмірній імунній відповіді. Класичними імунодепресантами вважаються *цитостатики* (азатіоприн, циклофосфід, мофетіл, лефлуномід, малонитриламід, метотрексат, винкрисдин и цитарабін), які застосовуються при лікуванні різноманітних імунозалежних захворювань). Імуносупресивна дія цих препаратів виявляється пригніченням проліферації Т- та В-Лф,

гальмуванням синтезу антитіл, цитокінів. Тому їх широке застосування в першу чергу має місце в хіміотерапії онкологічних захворювань, як антипроліферативних та антимітоточиних засобів. Препарати цієї підгрупи також використовують при трансплантаціях, при лікуванні аутоімунних захворювань: системного червоного вовчка, ревматоїдного артриту, хвороби Крона, розсіяного склерозу, аутоімунної гемолітичної анемії, гранулематозу Вегенера. Головним недоліком цих лікарських засобів виступає відсутність ізольованої дії, через що в першу чергу ушкоджуються найбільш чутливі клітини кісткового мозку й тонкого кишечника [17-22].

За останні десятиріччя арсенал імунодепресантів збагатився *антибіотиками*, яким притаманна ізольована дія. Так, *циклоспорину А*, виділеному із грибів роду *Streptomyces*, притаманна ізольована дія на Т-лімфоцити, яка реалізується через порушення синтезу активного нуклеарного фактору (*NF-AT*) при активації Т-клітин. Циклоспорин А часто призначається після пересадки кісткового мозку, для лікування аутоімунних захворювань, увеїтів, тромбоцитарної пурпури, поліміозитів, міастенії, первинного біліарного цирозу, цукрового діабету I типу та псоріазу [23]. До антибіотиків з виразним імуносупресивною активністю також відносяться такі препарати, як *сиролімус (рапаміцин)* та *дактиномицин* [18, 20].

Імуносупресивні ефекти присутні і широко відомим протизапальним препаратам: *глюкокортикоїдам* (дексаметазону, преднізолону) та *нестероїдним протизапальним фармакологічним агентам*. Ці лікарські засоби здатні суттєво обмежувати такі прояви запалення, як вазодилатацію, набряк, міграцію нейтрофільних гранулоцитів (НГ) та моноцитів (Мц) до вогнища запалення, що одночасно призводить до зниження протиінфекційного захисту. Глюкокортикоїди пригнічують і функціональну активність клітин запалення, зокрема знижують антибактеріальну активність фагоцитів через зменшення секреції ними нейтральних протеаз. Відомо, що ці препарати виступають фізіологічними регуляторами імунної відповіді на різних її стадіях: рециркуляції лімфоцитів, адгезії клітин до ендотелію, активації лімфоцитів та антиген-презентуючих клітин, секреції цитокінів та експресії цитокінових рецепторів. Глюкокортикоїди пригнічують продукції медіаторів запалення (лейкотриєнів, простагландинів, гістамину, брадикініну). Їх призначення показано при аутоімунних захворюваннях (наприклад, ревматологічних) та алергічних станах, зокрема, при бронхіальній астмі, а також при трансплантаціях для попередження відторгнення алотрансплантатів [17, 24].

Активність нестероїдних протизапальних препаратів реалізується двома головними механізмами: інгібіцією синтезу простагландинів (*ібупрофен, диклофенак*) та

перешкоджання інфільтрації й активації прозапальних лейкоцитів (індометацин, піроксикам). Перші ефективні при гострому запаленні, другі – при хронічному.

Імуносупресивні властивості притаманні *антитілам проти лімфоцитів*, дія яких розповсюджується переважно на циркулюючі малі Лф, що проявляється ізольованим пригніченням клітинної імунної відповіді (гіперчутливості уповільненого типу - ГУТ) при збереженні антитілоутворення. Ефективність застосування такого лікування доведена при аутоімунних захворюваннях [17, 25, 26]. Спроби збільшити вибірковість імуносупресії призвели до створення моноклональних антитіл (МКАТ), які інгібують лише певні функції Лф або навіть їх окремих субпопуляцій.

Існує декілька рівнів дії імуномодуляторів:

- вплив на процеси проліферації та диференціювання клітин-попередників;
- вплив на транспорт клітин з первинних лімфоїдних органів до вторинних, з лімфоїдних органів в кровоток та з кровотоку в тканини;
- вплив на процеси розпізнавання антигену та його презентації, на процеси активації та клональної селекції;
- вплив на функціональну активність ІКК, зокрема на продукцію та секрецію ними цитокінів;
- вплив на експресію рецепторів, зокрема цитокінових, та на шляхи передачі сигналів від рецепторів до ядра клітини, а також на транскрипційні фактори [17].

Щоби той чи той лікарський засіб був віднесений до групи імуномодуляторів має бути доведена його здатність певним чином змінювати імунологічну реактивність. Для цього досліджуваний препарат піддається доклінічним іспитам, які повинні відповідати вимогам Фармакологічного комітету при МОЗ України [27]. Проведення цих досліджень передбачає визначення імуотропної активності лікарського засобу – виявлення наявності та оцінку характеру впливу на основні ланки імунної системи: фагоцитоз, систему комплементу, гуморальний імунітет, клітинний імунітет, систему цитокінів тощо [28, 29]. Після цього цей препарат має пройти клінічні іспити відповідно до принципів *GCP*, у результаті яких на підставі подвійного сліпого рандомізованого дослідження буде доведена його клінічна й імунологічна ефективність [30]. На останок препарат реєструється Фармакологічним Комітетом при МОЗ України й отримує дозвіл на медичне застосування та/або промислове виробництво.

За механізмом дії J. W. Hadden [31] розподілив ІМ на препарати з переважним впливом на моноцити/макрофаги, Т-, В-клітини і природні кілери (NK).

Як правило, фагоцити (НГ і макрофаги – Мф) виступають мішенями для препаратів мікробного походження (продігіозану, пірогеналу, рибомунілу, лікопиду, нуклеїнату

натрію та деяких синтетичних лікарських форм, наприклад, поліоксидонію). Характерною рисою їх дії є те, що вони активують фактори природної резистентності: клітини моноцитарно-макрофагальної системи, НГ та НК-клітини. Активація макрофагів веде до посилення синтезу практично всіх цитокінів, які продукуються цими клітинами, через що відбувається посилення функціональної активності факторів як клітинного, так і гуморального адаптивного імунітету. Тобто, під впливом цих препаратів зрушення відбуваються в усій імунній системі [31-33], що відповідає природному ходу активації імунітету й спостерігається при розвитку будь-якої імунної відповіді. Умовно цей тип змін в імунній системі під впливом ІМ отримав назву доцентрового, тобто такого, дія якого реалізується від периферії до центру.

Т-лімфоцити виступають основними мішенями для препаратів тимічного походження - тималіну, тактивину, тимогену, тимоптину, імунофану тощо [34]. Ці імуномодулятори активують проліферацію й диференціювання Т-клітин шляхом посилення продукції інтерлейкіну-2 (*IL-2*) та його рецепції чутливими клітинами, а також впливають на синтез фактору некрозу пухлини (*TNF- α*). Як *IL-2*, так і *TNF- α* притаманна плейотропна дія на різні компоненти імунної системи, що викликає зміни їх функціональної активності, в т.ч. й клітин моноцитарно-макрофагального ряду. Умовно цей тип змін імунної системи отримав назву відцентрового, тобто від центру до периферії [9].

Існують деякі ІМ, які мають здатність активувати імунну систему в обох напрямках, зокрема, *мієлонід*. Цей препарат [35] складається з ряду мієлопептидів (МП). Компонент МП-1 діє переважно на Т-клітини, компонент МП-3 – на макрофаги, підсилюючи в них цитотоксичність, експресію антигенпрезентуючих антигенів головного комплексу гістосумісності (HLA-DR-антигенів) і здатність представляти антигенні пептиди [36, 37].

Імунна система “працює, як терези, в яких поява вантажу на одній із чашок надає руху всій системі” [32]. Тому поза залежністю від початкової спрямованості змін, які відбуваються під впливом ІМ, наостанку тою чи тою мірою змінюється стан всієї імунної системи в цілому. ІМ може здійснювати вибірковий вплив на відповідний компонент імунітету, але кінцевий ефект його впливу на імунну систему завжди буде багатогранним. Це обумовлено тим, що головними регуляторами імунітету, через які реалізується дія на імунну систему як специфічних, так і неспецифічних стимулів, виступають цитокіни, яким притаманні множинні й різноманітні ефекти [38]. Досі невідомі цитокіни зі строго специфічною дією. Такі особливості функціонування імунної системи практично унеможливають існування ІМ з абсолютно селективним кінцевим впливом. Тобто, будь-який препарат, який ізольовано діє на відповідний компонент імунної системи, крім

ефекту на цей компонент, неминуче буде здійснювати й загальний неспецифічний вплив на всю імунну систему в цілому.

За походженням, імуномодулятори звичайно розподіляють на 3 групи: полімерні (або синтетичні), екзогенні та ендогенні [7, 39, 40]. В той же час Ярилін А.А., Пінегин Б.В. (1996) за цим принципом виділяють 6 груп: мікробні, тимічні, кістково-мізкові, цитокіни, нуклеїнові кислоти та хімічно-чисті [8]. Г.М. Драннік та співавт. розрізняють вже 7 груп імунотропних препаратів прямої дії [41]:

I. Препарати центральної регуляції імунітету:

- препарати тимусу (екстракт тимусу, тимоптин, вілозен, тактивін, тималін, тимоген);

- імуномодулятори кістково-мізкового походження (*мієлонід*);

- препарати селезінки (*спленін, спленопептін*)

II. Кортикостероїди.

III. Вакцини, препарати бактеріального походження, імуноглобуліни.

IV. Цитокіни: інтерферони, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини.

V. Імуносупресори (*азатиоприн, D-пеніциламін, метотрексат, хлорохін, циклоспорин А*).

VI. Неспецифічні стимулятори імунної відповіді (*деринат, гепарин, декстран, дібазол, діуцифон, модимунал, левамизол, метілгурацил, нуклеїнат натрію, циметидін, вітаміни, мікроелементи тощо*).

VII. Рослинні імуномодулятори.

Але більш коректним, як нам здається, буде виділення за походженням спочатку двох головних груп препаратів з прямою імунотропною активністю – синтетичних та природних, а також групу напівсинтетичних/комбінованих імуномодуляторів. Природні імуномодулятори має сенс дійсно розподіляти на екзогенні та ендогенні ІМ і кожен з цих двох груп – на відповідні підгрупи в залежності від їх походження (рис. 1.1) та хімічного складу.

Широко відомі й інші класифікації ІМ за змішаними ознаками [6, 13, 16, 42, 43], часто досить складні та багатокомпонентні (табл. 1.1 – 1.4). Але досі єдиної класифікації препаратів прямої імунотропної дії на нормативному рівні не прийнято, і тому кожний автор, як правило, обирає найбільш зручний та зрозумілий для себе її варіант.

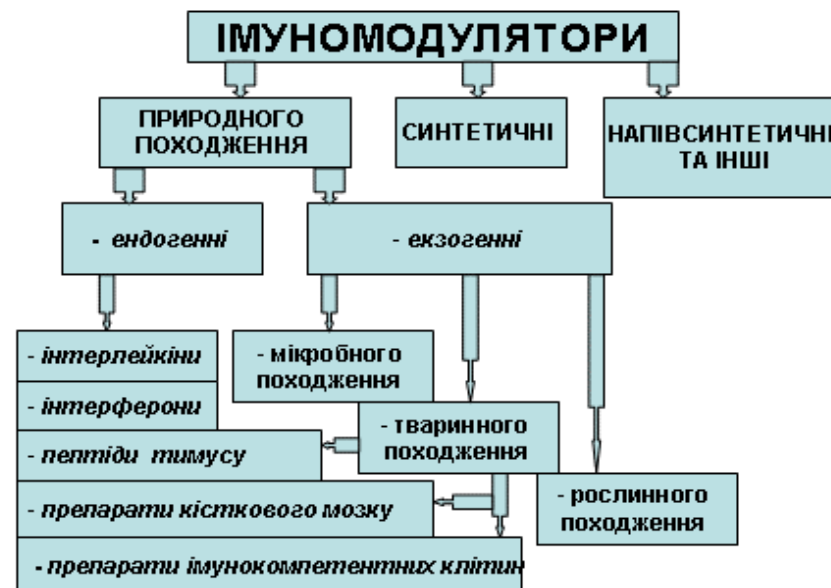


Рис. 1.1 Класифікація імуномодуляторів за їх походженням

Класифікація імуностимуляторів *I.B. Несторової та співавт.* за змішаними онаками [6]

№ п/п	Групи препаратів (за механізмом дії):	Підгрупи препаратів (за походженням та хімічним складом):
1	– з переважним впливом на неспецифічні фактори імунологічної реактивності	– ретиноїди – похідні пурину та і піримідину (ізопрінонозин, метілурацил, оксимета-цил, оротова кислота пентоксил,);
2	– з переважним впливом на моноцити та макрофаги	– нуклеїнат натрію; – мурамілпептид та його аналоги; – вакцини (BCG, CP); – рослинні ліпополісахариди; – пополісахариди грамнегативних бактерій (пірогенал, біостим, продигіозан)
3	– з переважним впливом на Т-лімфоцити	– похідні імідазолу (левамізол, дибазол, іmunітол); – препарати тимусу (тимоген, тактивін, тималін, вілозен); – препарати Zn; – лобензарит Na; – інтерлейкін-2; – тіобутарит

№ п/п	Групи препаратів (за механізмом дії):	Підгрупи препаратів (за походженням та хімічним складом):	
4	– з переважним впливом на В-лімфоциті	– мієлопіди (В-активін); – олігопептиди (тафцин, даларгин, рігін);	– низкомолекулярні імунокоректори (бестатін, амастатін, форфеніцин)
5	- з переважним впливом на натуральні клітини-кілери	інтерферони; протівірусні препарати (ізопрінозин, тилорон)	

Класифікація імуотропних препаратів Т.П. Маркової [42]

№ п/п	ІМУНОМОДУЛЯТОРИ	
	Групи	Препарати
I	<i>Препарати бактеріального походження</i>	
	- лізати мікроорганізмів	- бронхомунал, рибомуніл, ВП-4 (вакцина полікомпонентна), біо-стим, ІРС-19, імудон, солкоуровак, рузам, флонивін-БС, сальмозан, продигіозан, пірогенал
	- синтетичні	- лікопід
II	<i>Препарати рослинного походження</i>	- елеутерококк, китайський лимонник, женьшень, бояришник, левзея, ехінацея, імунал
III	<i>Мед та продукти бджолярства</i>	- прополіс, маточне молочко
IV	<i>Гормони, цитокіни та і медіатори</i>	
1	Препарати тимусу: - природного походження	- тактивін, тималін, тимотропін
	- синтетичні	- тимоген, імунофан
2	Препарати кісткового мозку: - природного походження	- мієлопід
	- синтетичні	- сераміл
3	Інтерферони: - природного походження	- інтерферон лейкоцитарний, лейкінферон
	- рекомбінантні	- реальдирон, реаферон, інтрон А, віферон

№ п/п	ІМУНОМОДУЛЯТОРИ	
	Групи	Препарати
4	Індуктори інтерферону: - природного походження	- саврац, рогасин, мегасин, кагоцел, гозалідон, ридостин, ларифан
	- синтетичні	- циклоферон, аміксин, полудан, полигуацил, ампліген
5	Інтерлейкіни	- беталейкін, ронколейкін
6	Моноцито-гранулоцито-макрофа-гальні колониєстимулюючі фактори	- лейкомакс, граноцит, нейпоген, лейкоцитарний трансфер-фактор
7	Фактор некрозу пухлини	
<i>V</i>	<i>Похідні поліетиленпіеразину</i>	- полиоксидоний
<i>VI</i>	<i>Препарати нуклеїнових кислот:</i> - природного походження	- нуклеїнат натрію, зимозан
	- синтетичні	- метілурацил, пентоксил
<i>VII</i>	<i>Сульфопіримідінові похідні</i>	- діуцифон
<i>VIII</i>	<i>Похідні імідазолу</i>	- левамізол
<i>IX</i>	<i>Похідні амінофталгідрозиду</i>	- галавіт
<i>X</i>	<i>Імуноглобуліни</i>	- імуноглобулін людини, актогам, цитотект, інтраглобін, імуноглобу-лін протиалергічний
<i>XI</i>	<i>Моноклональні антітела</i>	- антитіла проти IgE (omalizumab), антитіла до фактору некрозу пухлини - альфа (infliximab)
<i>XII</i>	<i>Імунодепресанти:</i>	- циклоспорин, антилімфоцитар-ний глобулін, тимодепресин

Класифікація імуномодуляторів А.А. Воробйова [13]

Клас препаратів		Група		Підгрупа	
А	Імуностимулятори (ІС)	I	ІС бактеріального походження	1	Вакцини (BCG, CP)
				2	Мікробні ліпополісахариди грамнегативних бактерій (продігіозан, пірогенал)
				3	Низькомолекулярні імунокоректори
		II	ІС тваринного походження	1	Препарати тимусу, кісткового мозку та їх аналоги (тималін, тактивін, тимоген, вілозен, міселопід та ін.)
				2	Інтерферони (альфа, бета, гамма)
				3	Інтерлейкіни (<i>IL-2</i>)
		III	ІС рослинного походження	1	Дріжджові полісахариди зимозан, декстрини, глюкани)
		IV	Синтетичні ІС	1	Похідні піримідинів (метілурацил, пентоксіл, оротова кислота, діуцифон)
				2	Похідні імідазолу (левамізол, дибазол)
				3	Мікроелементи (сполуки Zn, Cu та ін.)
		V	Регуляторні пептиди (тафцин, доларгін)		
		VI	Інші імуноактивні лікарські засоби (вітаміни, адаптогени)		

Клас препаратів		Група		Підгрупа			
В	Імунодепресанти	I	Глюкокортикоїди				
		II	Цитостатики	1	Антиметаболіти: а) антогоністи пурину; б) антогоністи піримідину; в) антогоністи амінокислот г) антагоністи фолієвої кислоти		
				2	Алкілюючі засоби		
				3	Антибіотики		
				4	Алкалоїди		
				5	Ферменти й інгібітори ферментів		
		Фізичні та біологічні засоби імуномодуляції		1	Іонізуюче опромінення		
				2	Плазмаферез		
				3	Дренаж грудного лімфатичного протоку		
				4	Антилімфоцитарна сироватка		
5	Моноклональні антітела						

Класифікація імуномодуляторів Ю.Г. Завади та співавт. [16]

ІМУНОМОДУЛЯТОРИ		
1.	<i>Активатори природної імуно резистентності та моноцитарно-макрофагальної системи</i>	
1.1	Мікробного походження	- пірогенал, продігіозан, полібіолин, нуклеїнат натрію, глікопін (лікопід), ромуртид, піцибаніл, крестін, лентінін, а також препарати еубіотичної дії – біфі-кол, колибактерин, нормофлор, солкоуро-вак, флонідин-БС, біфідумбактерин, бактисубтил та ін.
1.2	Похідні дріжджів	- сальмозан, ридостин, зимозан та ін.
1.3	Вакцини	- препарати специфічної антимікробної спрямованості – стафілококова інактивована вакцина, стафілококовий анти-фагін, антистафілококова суха вакцина, полівалентна аактивована рідка синьо-гнійна вакцина, стафіло-протеїно-синьо-гнійна адсорбована рідка вакцина та ін.
1.4	Бактеріофаги	- бактеріофаг стрептококовий, бактеріо-фаг ешеріхіозний рідкий, бактериофаг клебсієльозний полівалентний очищений, бактеріофаг коли-протейний рідкий, бактеріофаг протейний рідкий та ін.

ІМУНОМОДУЛЯТОРИ		
1.5	Препарати крові та тканьові похідні	- альбумін, протеїн, амінокровин, гідро-лізин [Л-103], гідролізат казеїну, аміно-пептид, препарат АСД, солкосерил, актовегін, церебролізин, фібриносол та ін.
1.6	Анатоксіни	- стафілококовий рідкий анатоксин, анатоксин синьогнійної палички
1.7	Сироватки та похідні імуноглобулінів	- імуноглобулін, імуноглобулін людини, інтраглобін, веноглобулін, пентаглобу-лін, сандоглобулін, цитотект, імуногло-булін стафілококовий, комплексний імуноглобуліновий препарат, нативна та антистафілококова плазма, полівалентна рідка протигангренозна сироватка та ін.
1.8	Адаптогени	- алое, ФІБС, торфот, есберитокс, апілак, сапарал, імунал, рослінн настоянки жень-шеню, елеутерококу, аралії манжурської, китайського лимоннику, бісед, ромазулон та ін.
1.9	Препарати амінокислот	- глютамінова кислота, метіонін, цистеїн, вицеїн, оротат калію, амінолон, гамалон, гіпофенат та ін.
1.10	Вітаміни, мікроелементи, препарати комплексної дії	- С, Е, А, В, В2, В6, В12 - мідь, селен, цинк

ІМУНОМОДУЛЯТОРИ		
1.11	Гепатопротектори	- ЛІВ-52, ессенциале, сірепар, легалон та ін.
1.12	Похідні пурину та піримідину	- метілурацил, пентоксил, поли-АИ, полудан та ін.
1.13	Похідні діазепінів	- фенозепам, діазепам та ін.
2	<i>Активатори з переважним впливом на Т-клітинну ланку імунітету</i>	
2.1	Препарати тимусу: пептидні екстракти, синтетичні похідні:	- 1-го покоління (тималін, тактивін, тимувакол); - 2-го покоління (тимоген, α-тимозин, тимоптин, тимостимулін, тимомодулін, вілон); - 3-го покоління (тимунокс, тимопентін-ТР-5); - 4-го покоління (імунофан, бестім);
2.2	Сполуки імідазолу	- левамизол чи декарис, діуцифон та ін.
2.3	Нейропептиди	- епіталамін, гемалін, соматостатін чи сандостатін та ін.
2.4	Похідні різних груп	- ретіноїди, ноотропіл чи пірацетам, цинаризін, натрію лобензерит, димексид, гепарін та ін.

ІМУНОМОДУЛЯТОРИ		
3	<i>Активатори природної імунорезистентності та адаптивної імунної відповіді (антитіло залежної форми та клітинної цитотоксичності)</i>	
3.1	Препарати цитокінів	
3.1.1	Рекомбінатні інтерферони	- сс-реаферон, альфаферон, реальдирон, віферон, роферон, Р-інтрон, берафор, бетаферон, фрон, гаммаферон, лейкоінферон
	Індуктори інтерферонів	- низькомолекулярні – циклоферон, амі-ксин; полімерні – полудан; - похідні госсиполу – кагоцел, саврац, рагосин; - похідні РНК – ларифан, ридостин та ін.
3.1.2	Рекомбінантні колоніє-стимулюючі фактори	ГМ-КСФ – лейкомакс, молграстим; Г-КСФ – нейкоген, леногратім та ін.
3.1.3	Рекомбінатні інтерлейкіни	- ІЛ-1 – беталейкін чи рекомбінантний інтерлейкін-1-людини; ІЛ-2 – ронколейкін чи пролейкін, ІЛ-2 «Cetus»
3.1.4	Препарати, що підвищують внутрішньоклітинний вміст цГМФ, цАМФ	- холіноміметики, іономістки поліелектроліти, макроергічні препарати – АТФ, фосфаден та ін.

ІМУНОМОДУЛЯТОРИ		
4	<i>Інгібітори цитокіногенезу, синтезу ейкозаноїдів, кінинів, системи комплементу та інших реакцій</i>	
4.1	Інгібітори синтезу ейкозаноїдів, простагландинів, ендотелінів, кінинів	<ul style="list-style-type: none"> - неселективні інгібітори циклоокси-генази-2 (препарати арилкарболових, арилалконових, етоликових кислот — індометацин, диклофенак, піроксикам, напраксен, ібупрофен, аспірин та ін.). - селективні інгібітори циклооксигенази-2 (мелоксикам чи моваліс, німесулід чи месулід та ін.). - високоселективні інгібітори циклоокси-генази-2
4.2	Інгібітори системи комплементу	- гепарин, інтал та ін.
4.3	Інгібітори калекриїн-кінінової системи	- антиферментні препарати – контрикал, трасилол, гордокс, пантрипін, габексат, овамін, амінокапронова кислота, лексипафант – останній виступає найсучаснішим та ефективним антиферментним препаратом [Leeder PC, 1997])
4.4	Антигістамінні препарати	- блокатори H ₁ -рецепторів – диметінден, бікарфен, цети сер та ін.
4.5	Антисеротонінові препарати	- стугерон, лізенил

ІМУНОМОДУЛЯТОРИ		
4.6	Інгібітори активації фактору некроза пухлини - альфа	- пентоксифілін чи трентал
4.7	Цитостатики, кортикостероїди, антипаразитарні засоби	
4.8	Інгібітори ПОЛ, антигіпоксанти	
5	<i>Активатори з переважним впливом на В-систему імунітету</i>	
5.1	Лікарські сироватки, імуноглобуліни, бактеріофаги	
5.2	Миєлопептиди (миєлопептід 1, 3, 4 фракцій);	
5.3	Олігопептиди та похідні лейкефалінів	- тафцин, ригин, даларгин, соматостатин
5.4	Низькомолекулярні синтетичні препарати	- бестатин, амастатин, леакадін, форфеніцил
5.5	Адамантомісткі сполуки (кемантан);	
6	<i>Імунокоректори комплексного призначення</i>	
6.1	Засоби, що підвищують кооперацію імуноцитів (через IR-антигени)	
6.1.1	Поліелектроліти з контрольованою структурою	- поліакрилова кислота, полівінілпірралідон, гемодез, реополіглюкін, макродез, неорондекс, полівінілетилпіридонію бромід
6.1.2	Бетаїнові похідні гетеротипічних аїфатичних полімерних оксидів (поліоксидоній)	
6.1.3	Сполуки гаптенів чи нзькоімуногенних антигенів з молекулами неприродних поліелектролітів	

ЛІТЕРАТУРА

1. Ільїнська І.Ф. Механізми розвитку імунодефіциту при ВІЛ-інфекції // Журн. Практичного лікаря. – 2005. – № 5. – С. 36 – 41.
2. Кириллов В.И. Клиническая практика и перспективы иммунокорректирующей терапии (обзорный материал) // Практикующий врач. – 1998. – № 12. – С. 9 – 12.
3. Пинегин Б.В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов // Лечащий врач. – 2000. – № 8. – С. 34 – 38.
4. Петров Р. В. Я или не я. Иммунологические мобили. – М.: Молодая гвардия, 1987.
5. Петров Р.В. Иммунореабилитация и стратегия медицины // Int. J. Immunorehabil. – 1994. – № 1. – Р. 5 – 6.
6. Иммунотерапия и иммуностропные препараты. / Нестерова И.В., Старченко А.А., Иванова С.А., Симбирцев А.С. – В кн. Справочник по иммунотерапии для практического врача. – М.: Диалог, 2002. – С. 88 – 99.
7. Сепиашвили Р.И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике // Аллергол. и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 325 – 331.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина. – 1996. – Т.74, № 8. – С. 7 – 12.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодефициты: диагностика и иммунотерапия // Лечащий врач. 1999. – № 2–3. – С. 63 – 69.
10. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии //Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – № 1. –С. 9 – 16.
11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. 2000. – № 5. – С. 4-7.
12. Кетлинский С.А.. Симбирцев А.С.. Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. Санкт-Петербург: Гиппократ, 1992. – 255 с.
13. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей. / Иммунокоррекция в педиатрии под ред. М.В.Костинова. – М.: Медицина для всех, 2001. – С. 91– 99.
14. Иммунотерапия и иммуностропные препараты / Нестерова И.В., Старченко А.А., Иванова С.А., Симбирцев А.С. – В кн.: Справочник по иммунотерапии для практического врача. – М., Диалог, 2002. – С. 88 – 99.
15. Иммуноактивные средства <http://max.1gb.ru/farm/farm023.shtml>

16. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции: Руководство для врачей / Ю. М. Гаин, С. И. Леоновим, Н. В. Завада и др. – Минск: Юнипресс, 2001. – 256 с.
17. Фрейдлин И.С. Структура, функции и регуляция иммунной системы // Иммунодефицитные состояния. – СПб.: Фолиант, 2000. – С. 17 – 90.
18. Brazelton T., Morris R. Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil, and leflunomide // *Curr. Opin. Immunol.* – 1996. – Vol. 8. – P. 710 – 715.
19. Colvin O. An overview of cyclophosphamide development and clinical application // *Curr. Pharm. Des.* – 1999. – Vol. 5. – P. 555 – 562.
20. Dambrin C., Klupp J., Morris R. Pharmacodynamics of immunosuppressive drugs // *Current Opinion in Immunol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 557 – 562.
21. Gerber D., Bonham C., Thomson A. Immuno-suppressive agents: recent developments in molecular action and clinical application // *Transplant. Proc.* – 1998. – Vol. 30. – P. 1573 – 1581.
22. Lamers C. et al. Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 230. –Suppl. 1. – P. 111 – 115.
23. Gummert J., Ikonen T., Morris R. Newer immunosuppressive drugs: a review // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 1366 – 1372.
24. Dale M., Foreman J., Fan T. *Textbook of immunopharmacology.* – Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1994. – 380 p.
25. Jordan S. et al. Immunomodulatory actions of intravenous immunoglobulin (IGIV): potential applications in solid organ transplant recipients // *Pediatr. Transplant.* – 1998. – Vol. 2. – P. 92 – 98.
26. Merion R. Current use of polyclonal antilymphocyte antibody preparations // *Transplant. Proc.* – 1999. – Vol. 31. – P. 2208 – 2217.
27. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О.В. Стефанової. Вивчення імунотоксичної дії лікарських засобів. – К.: МОЗ України, 2001. – С. 102 – 113.
28. Экспериментальное изучение иммуотропной активности фармакологических препаратов / Хаитов Р.М., Гуцин И.С., Пинегин Б.В., Зебрев А.И. // *Ведомости фармакологического комитета.* – 1999. –№ 1. – С. 31– 36.
29. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Латышева Т.В. Методические указания по испытанию новых иммуномодулирующих лекарственных средств // *Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств.* – 2002. – № 1. – С. 11– 21.

30. Руководство ICH по Качественной Клинической практике (GPS): пер. с англ. – СПб.: Pharma Support Inc., 1997. – 65 с.
31. Hadden J. W. Immunostimulants // Immunol. Today. – 1993. – № 14. – Р. 275 – 280.
32. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения / Петров Р.В., Хайтов Р.М., Некрасов А.В. и соавт. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. –1999. - № 3. – С. 3 – 6.
33. Lampson L. Beyond inflammation: site-directed immunotherapy // Immunol. Today. - 1998. - Vol. 19. - P. 17-22. , 14, p. 275–280.
34. Имунофан – пептидный препарат нового поколения в лечение инфекционных и онкологических заболеваний: свойства, область применения / Покровский В.И., Лебедев В.В., Шелепова Т.М. и соавт. // Практикующий врач. 1998. – № 12. – С. 14 – 15.
35. Михайлова А. А. Индивидуальные миелопептиды — лекарства «нового поколения», используемые для иммунореабилитации // Int. J. Immunoreabilit. – 1996. – 2. – С. 27 – 31.
36. Белевская Р.Г., Михайлова А.А., Луценко Г.В., Сапожников А.М. Влияние миелопида МП-3 на функциональную активность макрофагов. Иммунология. 2000, N2, в печати.
37. Иммунокорригирующее действие миелопида у больных после операции на сердце в условиях искусственного кровообращения // Богомолова Н. С., Аббакумов Р. Н., Степаненко Р. Н и соавт. // Иммунология. – 1991. – № 1. – С. 55 – 58.
38. Ярилин АА. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7 – 14.
39. Кириллов В.И. Клиническая практика и перспективы иммунокорригирующей терапии (обзорный материал) // Практикующий врач. – 1998. – № 12. – С. 9 – 12.
40. Лазарева Д. Н., Алехин Е. К. Стимуляторы иммунитета. М.: Медицина, 1985.
41. Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. Иммуностропные препараты. – К.: Здоровье, 1994. – 286 с.
42. Маркова Т.П. Иммуностропные препараты. За и против. <http://www.immun.medprofedu.ru/specialist.htm>
43. Козлов В.Н. Возможные направления в решении проблемы классификации иммуномодулирующих препаратов // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4. – № 2. – С. 15-20.