

Лекция 10

Аллергия. Аутоиммунные заболевания. Теории возникновения атеросклероза. Лекарственные препараты и их превращения в организме.

Иммунодефицитные заболевания

- **Швейцарский тип иммунодефицита.** Передается как аутосомно-рецессивный признак лимфоцитопении и гипогаммаглобулинемии (дефицита Т- и В-линий лимфоцитов одновременно), обнаруживается в первые недели жизни. Вилочковая железа зачаточной формы, кора и мозговое вещество ее не дифференцированы. В периферических лимфоидных органах (селезенке, лимфатических узлах) наблюдается резкое уменьшение количества лимфоцитов и плазматических клеток. Трансплантаты тканей не отторгаются, реакция замедленной гиперчувствительности отсутствует. **Определяются следы IgG, отсутствуют IgM и IgA.** У некоторых больных из-за отсутствия в клетках аденозиндезаминазы накапливается аденозин, который токсичен для лимфоцитов.
- **Иммунодефицит с телеангиэктазией и атаксией** (синдром Луи-Бар). Наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание. Нарушена **функция системы Т- и В-лимфоцитов, дифференцировка Т-лимфоцитов на ранних этапах генеза.** Вилочковая железа находится в зачаточном состоянии, количество Т-лимфоцитов снижено, **отсутствуют IgA, понижен или остается нормальным уровень IgG при нормальном содержании IgM.** Нарушены конечные этапы дифференцировки В-лимфоцитов.
- **Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой** (синдром Вискотта-Олдрича). Наследование заболевания сцеплено с полом, оно проявляется у мальчиков в возрасте старше 10 лет. **Прогрессивно нарушается функция системы Т-лимфоцитов, опустошаются Т-зоны в лимфатических узлах.** Одновременно нарушаются гуморальные иммунные реакции в связи с поражением В-системы: снижается количество IgM при нормальном содержании IgA и IgG.

Иммунодефицитные заболевания

- **Дефицит Т-лимфоцитов** приводит к значительному **снижению устойчивости к вирусным и грибковым заболеваниям**, в меньшей степени — к гноеродной и пневмококковой инфекции. При недостаточности Т-лимфоцитов снижается способность организма отторгать трансплантаты, а при тяжелых формах ее эта способность утрачивается.
- **Иммунодефициты системы В-лимфоцитов** выражаются отсутствием или снижением гуморальных реакций в связи с дефицитом иммуноглобулинов одного или многих классов. Наблюдается **значительное снижение устойчивости к стрептококковой, пневмококковой, кишечной инфекциям**, что обуславливает развитие респираторных инфекций, пневмонии. При этом сохраняется устойчивость к вирусной и грибковой инфекции.
- Вид дефицита иммуноглобулинов определяет снижение устойчивости организма к той или иной инфекции: **при дефиците IgM снижается устойчивость к грамотрицательным микробам; при дефиците IgA ослабляется защита слизистой оболочки пищеварительной системы, глаз и др.**

Иммунодефициты, связанные с недостаточностью ферментов

- В лейкоцитах также могут образовываться **наследственные дефекты ферментов**, необходимых для внутриклеточного разрушения бактерий) в частности **дефицит НАДФН-оксидазы и недостаточное образование перекиси водорода**, без которой процесс фагоцитоза нарушается и становится незавершенным. Этот дефект отмечается при хроническом гранулематозе. Больные устойчивы к пневмо-, стрепто- и менингококковой инфекции, в то время как стафилококки, кишечная палочка - условно патогенная флора — вызывают тяжелые заболевания. Это показывает, что основную функцию защиты от сапрофитных инфекций, возможно, выполняет фагоцитоз.
- К сходным нарушениям приводит **дефект миелопероксидазы**. Отмечены также наследственные дефекты актина, в отсутствие которого нарушается смыкание цитоплазматической мембраны над фагосомой.

Корреляция между иммунной системой и антигенным составом организма

- Антигенный состав организма может обуславливать и повышение иммунитета. Так, у лиц с **группой крови В (III) в несколько раз ниже заболеваемость чумой.**
- Благодаря иммунологическим методам исследования в организме обнаружены различные антигены, функция которых до настоящего времени остается неизвестной. Тем не менее установлена связь между этими антигенами и заболеваниями. Так, у лиц, **гомозиготных по антигенам I группы крови 0 (I), в 3 раза чаще встречается язвенная болезнь желудка.** Возможно, что антигены А- и В-групп крови необходимы мембранам клеток слизистой оболочки желудка в обеспечении их устойчивости к действию соляной кислоты, и именно эти антигены отсутствуют у лиц группы крови 0 (I), либо их присутствие мешает заселению желудка *Helicobacter pylori*.
- У людей, имеющих трансплантационный **антиген HLA-B8** главной системы гистосовместимости МНС (кодируется тремя генами, расположенными у людей в хромосоме 6-й пары), существенно **увеличена частота аутоиммунных повреждений мышц, надпочечных желез, печени, кожи, щитовидной железы, кишок.** У людей, имеющих трансплантационные антигены HLA-B8 и HLA-B15, чаще всего наблюдается **юношеский диабет**, у носителей HLA-B27 — поражение **мочеполовой системы** (болезнь Рейтера) и **юношеский ревматоидный полиартрит**, у носителей HLA-B13, HLA-17 и HLA-B28 — **псориаз**. **Инсулин-зависимый диабет** четко ассоциирован с наследованием главного локуса гистосовместимости **HLA-DR4**.

Типы Т-клеток

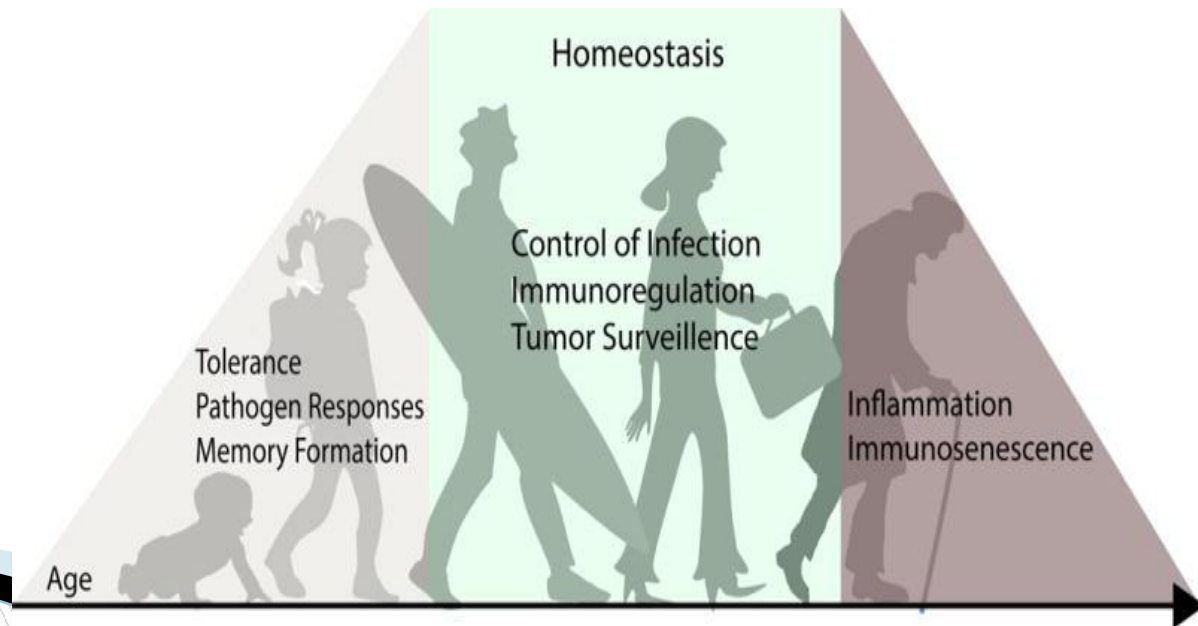
- **Т-киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты**, Т-лимфоциты, основная функция которых уничтожение повреждённых клеток собственного организма. Мишени Т-киллеров — клетки, поражённые внутриклеточными паразитами (к которым относятся вирусы и некоторые виды бактерий), опухолевые клетки. Т-киллеры – это основной компонент противовирусного иммунитета. Отличительный признак этих Т-клеток наличие на поверхности клетки молекулы рецептора CD8.
- Т-хелперы и Т-киллеры образуют группу эффекторных Т-лимфоцитов, ответственных за иммунный ответ. В то же время существует еще одна группа клеток, регуляторные Т-лимфоциты, функция которых заключается в регулировании активности эффекторных Т-лимфоцитов. Модулируя силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию активности Т-эффекторных клеток, регуляторные Т-клетки поддерживают толерантность к собственным антигенам организма и предотвращают развитие аутоиммунных заболеваний и аллергических реакций. Существуют несколько механизмов супрессии: прямой, при непосредственном контакте между клетками, и дистантный, осуществляющийся на расстоянии, через растворимые цитокины.

Роль Т-клеток в иммунном ответе

- Возникновение и поддержание иммунного ответа иммунного гомеостаза и памяти – это функция Т-клеток. Эти клетки экспрессируют рецепторы с такими возможностями, которые позволяют распознавать разнообразные антигены патогенов, опухолей и окружающей среды, именно они поддерживают иммунологическую память и толерантность по отношению к своим антигенам. Т-клетки являются основной движущей силой многих воспалительных и аутоиммунных заболеваний.
- У новорожденных и в раннем детстве большая часть Т-клеток являются наивными и среди них обнаруживается **значительное количество Treg**. В этот период организм сталкивается с огромным количеством новых антигенов наивные Т-клетки выполняют основную защитную роль защите от патогенов, в этот же период формируется популяция регуляторных Т-клеток и Т-клеток памяти: к **20-25 годам** уровень Т-клеток выходит на плато.

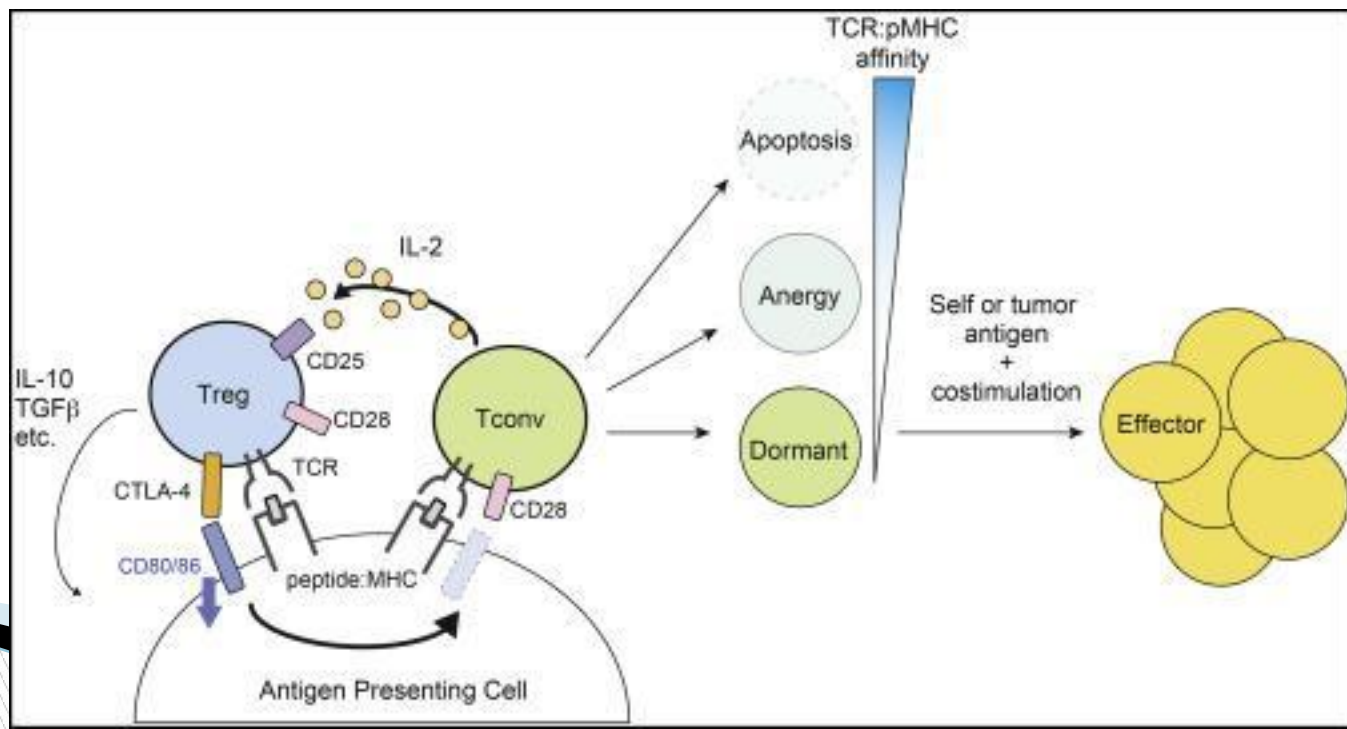
Изменени функциональности Т-клеток в течение жизни

- Во взрослом периоде человек сталкивается с небольшим количеством новых антигенов, в это время Т-клетки выполняют в основном функцию иммунорегуляции в отношении ответа на повторно появляющиеся антигены и надзора над опухолевыми клетками. В поздний период жизни (старше 65 лет) происходит старение иммунной системы, что приводит к увеличению воспаления и снижению активности Т-клеток, к дерегуляции иммунного ответа и возникновению патологий.



Регуляторные Т-клетки

- Регуляторные Т-клетки (Treg) экспрессируют транскрипционный фактор Foxp3, играющий важнейшую роль в поддержании иммунного гомеостаза и предотвращении развития аутоиммунного ответа.
- Характерная черта Foxp3⁺ Treg – это конститутивно высокая экспрессия CD25 (α цепь рецептора для IL-2), который вместе с β и γ цепями формирует высокоаффинный рецептор для этого цитокина совместно с ингибиторной молекулой CTLA-4. **Отсутствие Foxp3⁺CD4⁺ Treg клеток приводит к тяжелейшим аутоиммунным патологиям и аллергии**



Роль Foxp3 в функции Treg

- Однако один Foxp3 не может контролировать все аспекты функционирования этих клеток: судьба предшественников CD25⁺Foxp3⁺, появляющихся в тимусе - быть регуляторными клетками. Далее происходит эпигенетическое деметилирование ДНК важнейших для функции Treg генов, в частности, критичной для функции является Treg-специфическая область деметилирования (TSDR) в пределах энхансера Foxp3 CNS2; делеции в этой области устраняют экспрессию Foxp3 в пролиферирующих Treg.

Аллергия

- ▣ **АЛЛЕРГИЯ** (allergia; allos другой + ergon действие) — повышенная чувствительность организма к воздействию некоторых факторов окружающей среды (химических веществ, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, пищевых продуктов и др.), называемых аллергенами. **Аллергия – это реакция гиперчувствительности, запускаемая иммунологическими механизмами.**
- ▣ Аллергия может быть антитело- или клеточно-опосредованной. У большинства пациентов антитело, отвечающее за аллергическую реакцию, принадлежит к **IgE-изотипу**, про этих пациентов можно сказать, что они страдают от **IgE-опосредованной аллергии или атопии**
- ▣ Выявлено более 20 генов-кандидатов, вызывающих возникновение гиперчувствительности атопического типа. С практической точки зрения, важен факт, что гены, определяющие бронхиальную гиперреактивность и механизмы атопических реакций различны, следовательно, **даже тяжелое течение атопического дерматита (АД) не всегда приводит к развитию бронхиальной астмы (БА)**. Отмечают также, что существуют отдельные гены-кандидаты, ответственные только за назальные симптомы при аллергическом рините (АР).
- ▣ Возникновение аллергии в первую очередь связано **с нарушением баланса между Th1 и Th2 хелперами**

Проявления аллергии

- ▣ **Аллергический ринит** — наиболее распространенное в этом ряду заболевание. Он бывает как сезонным, возникающим во время цветения растений, так и круглогодичным, в качестве реакции на бытовые аллергены. Заложенность носа, насморк, сопровождающийся раздражением глаз и слезотечением, является к тому же и первопричиной заболеваний нервной системы.
- ▣ **Бронхиальная астма** (тяжелое дыхание) — это хроническое заболевание дыхательных путей, сопровождающееся приступообразным кашлем, выделением мокроты, приступами удушья. Как и другие аллергические болезни, астма часто передается по наследству.
- ▣ **Крапивница** — это аллергическая реакция, встречающаяся не менее часто, чем ринит и бронхиальная астма. При крапивнице на коже появляются зудящие волдыри, похожие на ожоги от крапивы.
- ▣ **Отек Квинке** — вид аллергической реакции, длящийся от нескольких часов до нескольких суток. Для него характерно внезапное появление отека кожи, подкожной клетчатки и слизистых оболочек. Обычно отек поражает губы, щеки, веки, половые органы. При отеке Квинке в области гортани возникает удушье.
- ▣ **Анафилактический шок** (ana — обратный и philaxis — защита) — самая тяжелая аллергическая реакция, возникающая при повторном попадании аллергена в организм. Ее характерные проявления заключаются во внезапном появлении острого зуда, за которым следуют затруднение дыхания и шок. В тяжелых случаях возможен также отек легких и головного мозга. Чаще всего возникает при проникновении в организм различных сильнодействующих веществ, а также при укусах насекомых.

Классификация

▣ **Аллергическая реакция I типа** (реакция немедленного типа, реагиновый, анафилактический, atopический тип). Она развивается с образованием АТ, относящихся к классу IgE и IgG4, которые фиксируются на тучных клетках и базофилах. При их соединении с аллергеном из этих клеток выделяются медиаторы: гистамин, гепарин, серотонин, тромбоцитактивирующий фактор, простагландины, лейкотриены и др., определяющие клинику аллергической реакции немедленного типа. После контакта со специфическим аллергеном клинические проявления реакции возникают в течение 15-20 мин.

Аллергическая реакция II типа (цитотоксический тип). Тип характеризуется тем, что АТ образуются к клеткам тканей и представлены IgG и IgM. Этот тип реакции вызывается только АТ, способными активизировать комплемент. АТ соединяются с видоизмененными клетками организма, что приводит к **реакции активации комплемента**, который также вызывает повреждение и разрушение клеток с последующим фагоцитозом и удалением их. Именно по цитотоксическому типу происходит развитие лекарственной аллергии.

Классификация

Аллергическая реакция III типа (повреждение тканей иммунными комплексами - тип Артюса, иммунокомплексный тип). Возникает в результате образования циркулирующих иммунных комплексов, в состав которых входят **IgG и IgM**. АТ этого класса называют преципитирующими, так как они образуют преципитат при соединении с АГ.

Этот тип реакции является ведущим в развитии сывороточной болезни, аллергических альвеолитов, лекарственной и пищевой аллергии, при ряде аутоаллергических заболеваний (ревматоидный артрит).

Аллергическая реакция IV типа, или аллергическая реакция замедленного типа (гиперчувствительность замедленного типа, клеточная гиперчувствительность).

Наиболее распространенные аллергены

- ▣ **Пыльцевые аллергены.** Поллинозы (pollen - пыльца) характеризуются строгой сезонностью, поражением дыхательных путей, конъюнктивы глаз, реже - кожи. Аллергенность пыльцы зависит от ее сенсibilизирующих свойств, количества в воздухе и т.п. Выделяют несколько групп алергоопасных растений. В средней полосе России это деревья (береза, ольха, орешник), злаковые (тимофеевка, ежа, овсяница), сорные травы (полынь). При постановке кожных тестов с пыльцевыми алергенами возможны перекрестные реакции: например, при алергии на пыльцу березы - на алергены орешника и ольхи.
- ▣ **Бытовые алергены.** К категории бытовых алергенов относят домашнюю пыль, в состав которой входят алергены микрочлещей, тараканов, споры грибов, эпидермис и слюна домашних животных, частицы отделочных материалов и т.д.

Наиболее распространенные аллергены

Эпидермальные аллергены. Наиболее значимыми источниками эпидермальных аллергенов являются домашние животные (кошки, собаки, птицы), иногда – другие люди

Грибковые аллергены. Аллергия к вдыхаемым грибковым аллергенам жилища (споры плесневых грибов, ржавчинный, головневый, дрожжевой грибы) является причиной респираторных аллергических заболеваний. Концентрация грибковых аэроаллергенов особенно высока в квартирах с высокой влажностью. Грибы заселяют бумажные изделия, обои, кожу, комнатные растения, землю в цветочных горшках (здесь создаются условия для их интенсивного размножения).

Развитие аллергической реакции

- В течении специфических аллергических реакций различают три стадии: **I стадию — иммунологическую;**
II стадию — патохимическую, или образования медиаторов;
III стадию — патофизиологическую, или стадию клинического проявления повреждения.
- В I стадии отмечается повышенная чувствительность к впервые попавшему в организм аллергену — **сенсibilизация**. Происходит это в результате выработки антител, образующихся в ответ на введение только данного аллергена, или появления лимфоцитов, способных взаимодействовать с данным аллергеном. Если к моменту их возникновения аллерген удален из организма, никаких болезненных проявлений не наблюдается. При повторном воздействии на уже сенсibilизированный к нему организм аллерген соединяется с образовавшимися антителами или лимфоцитами.

Развитие аллергической реакции

С этого момента начинается **II стадия** — происходит ряд биохимических процессов с выделением гистамина и других медиаторов. Если количество медиаторов и их соотношение оказываются неоптимальными, то это приводит к повреждению клеток, тканей, органов — **развивается III стадия**, т. е. собственно клиническое проявления аллергической реакции. Повышенная чувствительность организма в таких случаях специфична: она проявляется по отношению к аллергену, который ранее вызвал состояние сенсibilизации

Механизмы, запускающие аллергические реакции

- При недостаточной активности **определенной субпопуляции Т-супрессоров, либо при повышенной активности Th2 хелперов** происходит переключение В-лимфоцитов на синтез IgE, что может привести к возникновению сенсibilизации атопического типа. **Дефицит секреторного IgA** способствует проникновению через слизистые оболочки дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта аллергенов и развитию аллергических реакций как атопического, так и других типов.
- В крови здоровых людей IgE содержится в незначительных количествах — всего 20—120 ед/мл, а в крови аллергиков с атопическими проявлениями этот уровень повышается до нескольких тысяч единиц, в зависимости от длительности и тяжести заболевания. Причем повышение этого иммуноглобулина у таких больных фиксируется как во время приступов, так и между ними.

Механизмы аллергической реакция I типа

По-видимому, реакции атопического типа развиваются в результате **дефекта механизма, который ингибирует синтез IgE**. Происходит переключение В-лимфоцитов на синтез IgE, что может привести к возникновению сенсibilизации.

Дефицит секреторного IgA способствует проникновению через слизистые оболочки дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта аллергенов и развитию аллергических реакций как атопического, так и других типов.

Экспериментально торможение синтеза IgE получено:

1) при удалении вилочковой железы; 2) при введении циклофосамида (иммунодепрессант); 3) при низких дозах облучения рентгеновскими лучами; 4) с помощью антисыворотки против Т-супрессоров, то есть эта реакция связана с Т-лимфоцитами. Часто наблюдается ассоциация высокого уровня IgE с дефицитом Т-клеток.

Кроме того, периферические **лимфоциты индивидуумов с аллергией продолжают спонтанно секретировать IgE in vitro**, что не характерно для нормальных лимфоцитов.

Субпопуляции Т-хелперов

- Возникновение аллергии в первую очередь связывают с **нарушением баланса между Th1 и Th2 хелперами**. Однако в основную роль в развитии аллергии играют **регуляторных Т-клеток (Treg)**, подавляющих иммунный ответ. Аллергия, по-видимому, связана с изменением баланса между **аллерген-специфичными Treg I и Th2**. Treg I осуществляют свои эффекты, выделяя интерлейкин 1 и трансформирующий фактор роста β .
- Th2 вовлечены в развитие, в основном, гуморального иммунного ответа. При индукции иммунного ответа **аллергенами** чаще формируются клоны Th2-клеток
- Микроокружение **слизистых оболочек** благоприятствуют развитию Th2-клеток
- При отсутствии ИЛ-12 и интерферона γ CD4+ клетки дифференцируются в Th2-клетки. Развитию последних способствует ИЛ-4. Вероятнее всего его продуцируют тучные клетки. **Под действием ИЛ-4 происходит переключение В-лимфоцитов на синтез IgE.**
- ИЛ-4 повышает экспрессию на В-лимфоцитах и тучных клетках CD23 — низкоаффинного рецептора для IgE, который потенцирует выработку IgE. Эти эффекты **способность ИЛ-4 поддерживать пролиферацию тучных клеток** имеют прямое отношение к развитию аллергии

Механизмы, вовлеченные в возникновение аллергии

Микроокружение **слизистых оболочек** благоприятствуют развитию Th2-клеток, при отсутствии ИЛ-12 и интерферона γ CD4+ -клетки дифференцируются в Th2-клетки. Развитию последних способствует ИЛ-4. Вероятнее всего его продуцируют тучные клетки. **Под действием ИЛ-4 происходит переключение В-лимфоцитов на синтез IgE.** ИЛ-4 повышает экспрессию на В-лимфоцитах и тучных клетках CD23 — низкоаффинного рецептора для IgE, который потенцирует выработку IgE. Эти эффекты **способность ИЛ-4 поддерживать пролиферацию тучных клеток** имеют прямое отношение к развитию аллергии

Механизмы, вовлеченные в возникновение аллергии

Механизмы, тормозящие синтез IgE

Существует несколько групп механизмов регуляции выработки IgE: регуляторные отношения между лимфоцитами внутри групп Т-лимфоцитов (Т-Т), В-лимфоцитов (В-В) и между этими группами (Т-В):

В результате взаимодействия между В-лимфоцитами, приводящего к образованию субпопуляции В-лимфоцитов, вырабатывающей ингибитор синтеза IgE (**супрессорный фактор аллергии, СФА**).

Кроме того, между субпопуляциями Т- и В-лимфоцитов существуют кооперативные взаимоотношения по выработке СФА.

Механизмы, вовлеченные в возникновение аллергии

Механизмы, снимающие ограничения синтеза IgE:

Один из них по линии взаимодействия В-Т-В приводит к выработке **индуцируемого IgE регуляторного ингибитора (ЕИР)**, тормозящего синтез супрессорного фактора аллергии (СФА) субпопуляцией В-лимфоцитов.

Второй механизм осуществляется по линии Т-Т и приводит к синтезу регуляторного медиатора, получившего название **усиливающего фактора аллергии (УФА)**, который повышает продукцию IgE, блокируя с субпопуляции Т-лимфоцитов, вырабатывающую **супрессорный фактор аллергии**.

Механизмы возникновения аллергии

- Кроме того, обнаружены механизмы **прямого действия Т-клеток на В-клетки**, в частности, выработка определенными субпопуляциями Т-лимфоцитов **пептидов, которые являются факторами, связывающими IgE**. Этими пептидами Т-лимфоциты в плазматических клетках, продуцентах IgE, регулируют как синтез, так и секрецию иммуноглобулинов E.
- Регуляция выработки иммуноглобулинов E посредством **гликозилирования вырабатываемых Т-клетками факторов связывания IgE**: малогликозилированные факторы связывания IgE ингибируют продукцию IgE; сильно гликозилированные факторы усиливают продукцию IgE.

Гиперчувствительность клеточного типа

- В развитие аллергических реакций **клеточно-опосредованной аллергии** вовлечены, в первую очередь Т-лимфоциты. Эти реакции не удастся воспроизвести при пассивной иммунизации сывороткой, но они развиваются при пересадке жизнеспособных лимфоцитов или ткани лимфатических узлов, селезенки. Замедленная гиперчувствительность вызвана **сверхстимуляцией иммунных клеток**, в частности, лимфоцитов и макрофагов **через цитокины** (в основном интерферон γ), **выделяемые Th1**.
- Другая клеточно-опосредованная аллергия включает аутоиммунные заболевания, в развитие которых включены **цитотоксические Т-клетки**, и похожий феномен – отторжение трансплантата. Чтобы создать аутореактивные Т-клетки киллеры, необходим интерлейкин 2, производимый CD4+ Т-клетками. Механизм, который Т-клетки киллеры используют при индукции аутоиммунности, почти идентичен механизму их ответа на вирусы, и **некоторые вирусы способны вызвать аутоиммунные заболевания**, такие как сахарный диабет I типа.

Лечение аллергии

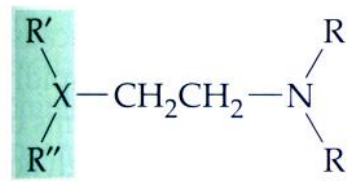
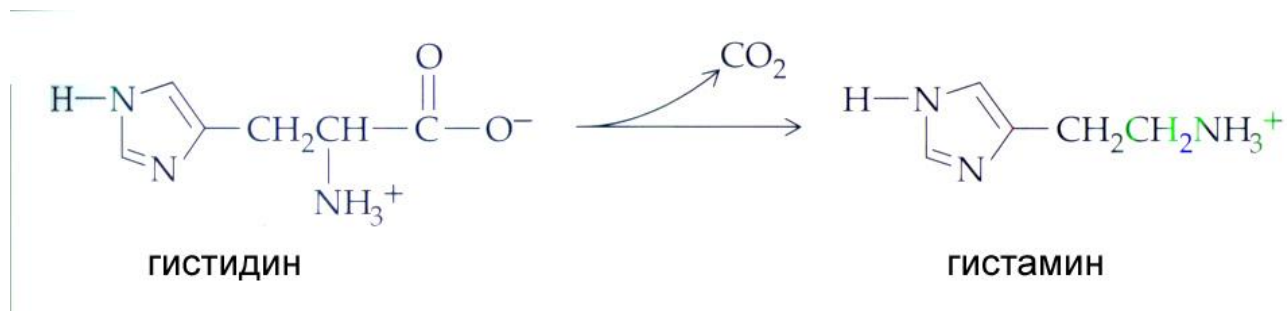
- Наиболее известны препараты т.н. первого поколения, к которым относятся **димедрол, тавегил, супрастин, фенкарол, кетотифен**. Несмотря на эффективность этих лекарств, у них есть ряд недостатков. Они обладают снотворным эффектом, вызывают сухость слизистых оболочек, нарушают зрение, повышают аппетит (а соответственно увеличивается вес тела). Многие из них способны снижать артериальное давление и даже извращать действие некоторых лекарств; к ним быстро развивается привыкание, и необходима смена препарата уже через 7-10 дней. Кроме того, при длительном применении препараты первого поколения нарушают психоэмоциональное развитие ребенка, а у мужчин могут вызвать импотенцию.

Препараты второго поколения более совершенны: большинство из них не оказывает угнетающего действия на центральную нервную систему, не влияет на умственную и физическую работоспособность, не обладает снотворным эффектом и не вызывает привыкания. К числу таких препаратов относятся **кларитин (лоратадин), трексил, гисманал, гисталонг, аллергодил** и др. Однако некоторые препараты второго поколения (в частности, терфенадин, астемизол) при передозировке или в сочетании с другими лекарствами способны оказывать кардиотоксический эффект, проявляющийся в развитии тяжелых аритмий. Прием антигистаминных средств второго поколения зачастую противопоказан при заболеваниях печени и почек.

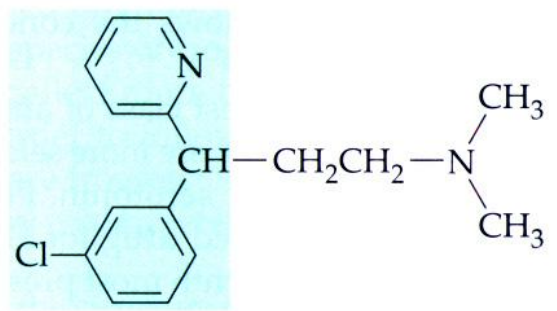
Лечение аллергии

В последние годы появились препараты, лишенные целого ряда недостатков своих предшественников. Это т.н. антигистаминные препараты третьего поколения (хотя такого деления придерживаются не все специалисты). Они обладают рядом преимуществ: у них отсутствует кардиотоксический эффект, возможен прием при заболевании печени, почек, они сочетаются с другими медикаментами и не зависят от приема пищи. Одним из наиболее удачных представителей этих антигистаминных средств является дезлоратадин (эриус). Эриус создан на основелоратадина (кларитина), который многие годы успешно применялся для лечения многих аллергических заболеваний и реакций, в т.ч. атопического дерматита и крапивницы.

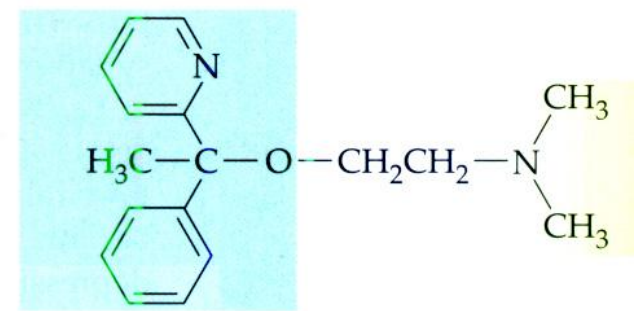
Антагонисты H1-рецепторов



Антигистаминовая структура (H1)



Хлорфенирамин антагонист H1



Доксиламин антагонист H1

Специфическая иммунотерапия

- Наиболее эффективным способом лечения аллергических заболеваний является специфическая иммунотерапия (СИТ) специально созданными препаратами аллергенов. СИТ, заключающаяся в многократном введении больным субклинических доз специфических аллергенов с целью снижения гиперреактивности, используется уже более 80 лет, однако ее механизмы до конца не изучены. Главный принцип СИТ - введение малых доз аллергена при сниженном риске провокации реакций анафилактического типа - определяет и основные требования к лечебным формам аллергенов. Лечебные аллергены обладают меньшей активностью, чем диагностические, сохраняют исходную специфичность. Обычная схема предусматривает 24-54 инъекций. Курс предсезонной терапии продолжается 2-4 мес. Для СИТ выбирают аллергены, элиминация которых невозможна (аллергены деревьев, трав, цветов, клещей, спор грибов, яда насекомых), причем те, которые, несомненно, провоцируют у пациента аллергические реакции.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- **Аутоиммунные заболевания** развиваются в результате выработки антител, которые могут взаимодействовать с антигенами собственного организма. Это может происходить при:
 - 1) демаскировании антигенов;
 - 2) снятии толерантности;
 - 3) при соматических мутациях;
 - 4) недостаточности антиидиотипических антител;
 - 5) нарушении распознавания "своего" посредством рецепторов, в качестве которых Т-лимфоциты используют антигены главного комплекса гистосовместимости.

Демаскирование антигенов

- ▣ **Демаскирование антигенов** наблюдается в высокодифференцированных органах при нарушении гистогематических барьеров (в головном мозге, хрусталике, яичке, щитовидной железе и др.). В этих органах имеются вещества, которые являются **аутоантигенами**, поскольку в период формирования иммунной толерантности и в последующем они были изолированы от иммунной ткани гистогематическими барьерами. При нарушении барьеров происходят демаскирование этих аутоантигенов и выработка против них аутоантител.
- ▣ Демаскирование аутоантигенов, скрытых внутри биологических макромолекул, отмечается и в органах, в которых специализированные барьеры отсутствуют. Под действием **физических, химических и биологических факторов** возможно появление **потенциально аутоантигенных детерминант** и возникновение аутоаллергической реакции.

Снятие иммунной толерантности

- ▣ **Снятие иммунной толерантности** к гаптенам своего организма возможно при **замене носителя гаптепов**. Известно, что к большому числу антигенов своего организма В-лимфоциты не толерантны. Объясняется это различиями в условиях формирования иммунной толерантности у Т- и В-лимфоцитов. Однако **в норме В-лимфоциты не вырабатывают аутоантитела к компонентам собственного организма, так как к ним толерантны регулирующие их активность Т-лимфоциты**. При встрече с этими антигенами Т-лимфоциты не вступают в кооперацию с В-лимфоцитами, без чего нетолерантные В-лимфоциты не вовлекаются в иммунный ответ.
- ▣ Если в организм попадают **макромолекулярные антигены**, к которым присоединяются **собственные гаптены**, то Т-лимфоциты начинают реагировать на антигенные носители и кооперироваться с В-лимфоцитами, а последние в свою очередь начинают реагировать на гаптены своего организма, вошедшие в антигенный комплекс с чужеродным носителем.
- ▣ Ко многим веществам в организме поддерживается иммунная толерантность, в основе которой лежит **активация антигенами Т-супрессоров**. Неблагоприятные влияния на организм, а также наследственные нарушения могут вызвать **снижение функции Т-супрессоров** и развитие иммунного ответа против нормального компонента организма.

Соматические мутации

- ▣ **Соматические мутации** в различных органах могут привести к появлению клеток, обладающих антигенными свойствами по отношению к своему организму. В большинстве случаев это завершается быстрой элиминацией мутировавшего клона соматических клеток.
- ▣ **Мутация иммуноцитов** может стать причиной аутоиммунных заболеваний в связи с тем, что приводит к **появлению "запретных" клонов**, воспринимающих нормальные компоненты организма в качестве антигенов.
- ▣ Появление запретных клонов может происходить и другим путем. Поскольку в нормальном организме у В-лимфоцитов не формируется иммунная толерантность к антигенам своего организма, то мутации первично могут приводить к **отмене функции супрессоров или появлению запретного клона хелперов**. В результате **нетолерантные В-лимфоциты начинают реагировать на нормальные компоненты тканей своего организма**. К аутоиммунным заболеваниям, возникающим по этому типу, относят **ревматоидный артрит, системную красную волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию и лейкопению**. При ревматоидном артрите наблюдается выработка антител к собственному гамма-глобулину крови. В патогенезе системной красной волчанки ведущее значение имеют противоядерные аутоантитела, реагирующие с компонентами ядер клеток крови и тканей.

Недостаточность антиидиотипических

антител

- Детерминанта антитела, реагирующая только с данным антигеном, имеет уникальное строение и **сама является своеобразным антигеном** — идиотипом (от греч, *idios* — своеобразный). Существование антиидиотипических антител было установлено экспериментально.
- Существует предположение, что аутоиммунный процесс может развиваться из-за **недостаточной активности клона, вырабатывающего антиидиотипические антитела к каким-либо аутоантителам**. Данное предположение экспериментально подтверждено при аутоиммунном адьювантном артрите, вызываемом находящимися в адьюванте туберкулезными микобактериями, обладающими **двумя антигенами, имеющими общность с антигенами протеогликанов хрящей суставов**. Введение животным, больным адьювантным артритом, клонов иммуноцитов, несущих антиидиотипические антитела к противохрящевым антителам, предупреждает или прекращает заболевание

Нарушение распознавания свой-чужой

- Антигены главного комплекса гистосовместимости используются Т-лимфоцитами в качестве рецепторов иммунного распознавания. Это создает **возможность ошибки распознавания на основе различной экспрессии антигенов этой системы в клеточных мембранах** за счет нарушения селекции клонов иммуноцитов по этим антигенам, которое у Т-лимфоцитов обязательно происходит в вилочковой железе. Эти механизмы аутоиммунной патологии имеют место при аутоиммунных антиген-ассоциированных заболеваниях. В частности, при инсулин-зависимом диабете, когда Т-лимфоциты собственного организма убивают β -клетки островков поджелудочной железы, **установлена явная связь с наследованием антигенов группы HLA-DR.**
- Механизм аутоиммунного поражения развивается также при инфекции нецитопатогенными вирусами (вирус хориоменингита у мышей и вирус гепатита В у человека). Эти вирусы не вызывают гибели инфицированных клеток, но **антигены вирусов экспрессируются зараженными клетками в составе антигенов МНС в своих мембранах, где распознаются Т-лимфоцитами, которые разрушают инфицированные клетки,** вызывая тяжелое, иногда смертельное заболевание. Блокада активности Т-лимфоцитов при этих заболеваниях улучшает состояние заболевших, но они становятся вирусоносителями.

Теории возникновения атеросклероза

- Существует несколько теорий возникновения атеросклероза. Каждая выделяет ведущий фактор воздействия, которые значимы в комплексе. Принято считать, что атеросклероз возникает как **«реакция на повреждение»** слоя эндотелия, которое может быть вызвано разными причинами.
- В ответ на метаболические, механические, химические или инфекционные воздействия **возникает местное воспаление и нарушение проницаемости эндотелия**. Воспаление могут инициировать **высокие гемодинамические нагрузки** (которые через активацию YAP/TAZ индуцируют экспрессию некоторых генов, включая цистеин-обогащенный ангиогенный индуктор 61 (CYR61), ростовой фактор соединительной ткани (CTGF) и домен 1 с анкириновыми повторами (ANKRD1). Экспрессию провоспалительных генов могут вызвать **токсины, иммунные комплексы, вирусы**. Нарушение целостности эндотелия приводит к секреции факторов роста, миграции моноцитов и образованию жировых отложений.

Теории возникновения атеросклероза

- ▣ У пациентов с ИБС в период обострения, **выявляется повышенное образование характерных для острой фазы воспаления реактантов и цитокинов с местным накоплением клеток воспаления.** При хроническом повреждении стенки артерии в ней наблюдается инфильтрация макрофагами, Т-лимфоцитами, секретирующими интерферон, который подавляет синтез коллагена и пролиферацию ГМК. В плазме крови больных ИБС повышается уровень маркёров воспаления: **С-реактивного белка**, интерлейкина-6, интерлейкина-8. В настоящее время определение в плазме крови повышенного уровня **С-реактивного белка** в сочетании с высоким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности является маркёром развития атеросклероза и ИБС.

Теории возникновения атеросклероза

- Повреждение эндотелия сосудов усугубляется взаимодействием компонентов липидного обмена с иммунными факторами. У больных атеросклерозом установлен **дисбаланс иммунологических показателей - высокая активность гуморального иммунитета и дефицит Т-клеток в периферической крови**. У них обнаружено повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов, а также **снижение количества Т-лимфоцитов и их активности**, хотя количество Т-супрессоров повышено.
- Сами **ЛП обладают иммунорегуляторными свойствами**: ЛПНП и ЛПОНП **могут ингибировать иммунный ответ**. Сочетание иммунного поражения сосудистой стенки с гиперлипидемией является реальным условием развития атеросклероза.

Теории возникновения атеросклероза

- ▣ **Нарушения в антиоксидантной системе:** процесс свободно-радикального окисления липидов вызывает ряд патологических проявлений (синдром пероксидации): повреждением мембран клеток и внутриклеточных органелл, нарушением активности антиоксидантных и мембранных ферментов, накоплением первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Это приводит к окислению ЛП и фосфолипидов, распаду эластических волокон, индуцирует старение коллагена. Мембраны клеток эндотелия артерий очень уязвимы, потому что в их составе **много легкоокисляемых фосфолипидов и они контактируют с относительно высокими концентрациями кислорода.**
- ▣ Ключевым в атеросклеротическом воспалении считается **изменение рецепторного поглощения клетками липопротеидов.** Его прямое следствие - **накопление в стенке артериальных сосудов ЛПНП с дефицитом ненасыщенных жирных кислот.** Дефицит возникает потому, что их транспортной системой являются именно ЛПНП.

Теории возникновения атеросклероза

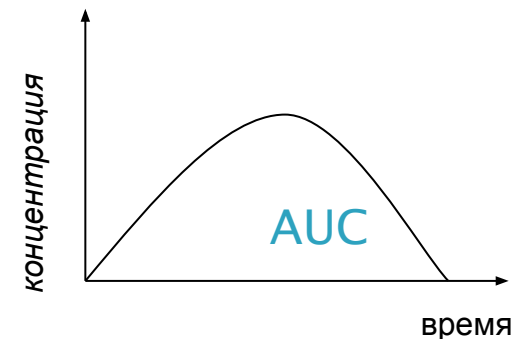
- Для образования атеросклеротической бляшки необходимо поглощение ЛПНП макрофагами. Для этого накапливающиеся ЛПНП должны быть предварительно **модифицированы**. Этот процесс требует участия нейтрофильных лейкоцитов, высвобождается большое число активных радикалов, участвующих в реакциях перекисного окисления липидов. Именно этими реакциями, системой комплемента, с изменением числа связанных с рецепторами сиаловых кислот, в конечном итоге, обеспечивается окисление накапливаемых в крови липопротеидов.
- В лизосомах макрофагов происходит деградация этих структур, но справиться с этим полностью они не могут. **Негидролизованые структуры накапливаются сначала в лизосомах, далее занимают цитоплазму моноцитов, образуя "пенистые" клетки.**

Основные понятия фармакокинетики

- **Фармакокинетика** — раздел фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения, связывания с белками, биотрансформации и выведения лекарственных веществ.

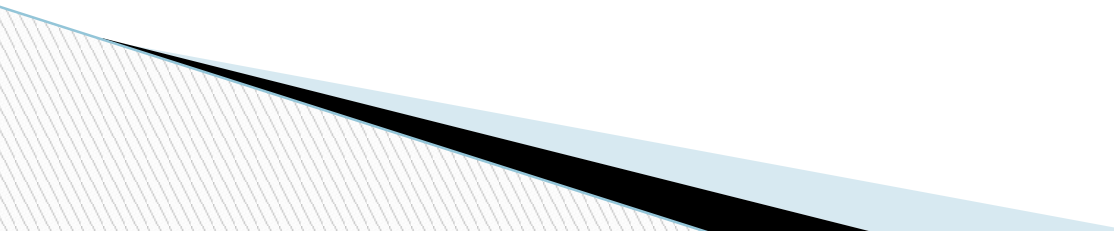
Основные понятия:

- **Скорость элиминации** — величина, которая определяет скорость удаления препарата из системного кровотока путем биотрансформации (метаболизации) и выведения.
- **Абсорбция** — величина, описывающая скорость поступления лекарства в системный кровоток из места введения.
- **Площадь под кривой: (AUC – area under the curve)** – это интегральный параметр, характеризующий общее время нахождения лекарственного препарата в крови и его концентрацию, т.е. величина, характеризующая суммарное количество лекарственного кровеносном в кровеносном русле после его принятия
- **Биодоступность** – количество неизмененного лекарственного вещества, достигшего плазмы крови, по отношению к количеству исходной дозы.
За биодоступность в 100 % принимают величину поступления препарата в системный кровоток при внутривенном введении.



Требования к лекарственному соединению

Химический реагент становится лекарством только в том случае, если он:

- хорошо всасывается;
 - достигает тканей-мишеней;
 - метаболизируется так, что сохраняется его фармакологическая активность;
 - в процессе метаболизации не возникает токсических продуктов.
- 

Лекарственная форма

- ▢ Лекарство употребляется не в виде активной субстанции, то есть химического вещества, которое обладает определенным физиологическим и биохимическим эффектом, а в виде **лекарственной формы**, то есть таблеток, капсул, инъекций и т.д.
- ▢ В состав лекарственной формы входит активная субстанция, носитель и дополнительные вещества

Таблетка помимо активной субстанции, может содержать:

1. Связующее вещество (целлюлоза)
2. Разжижающее вещество (микроцеллюлоза)
3. Антистатический агент (коллоидный кремнезем)
4. Буферные агенты
5. Смазочный материал (стеариновая кислота, луброл, полиоксиэтиленгликоль) и т.д.
6. Антиоксиданты
7. Консерванты

Дополнительные вещества обеспечивают доставку активной субстанции, например, всасывание в нужном отделе желудочно-кишечного тракта, нормальные условия его сохранения и т.д. Например, наличие соединений, которые обеспечивают медленное растворение активной субстанции, дают возможность обеспечить **пролонгированное действие** лекарства

Одна и та же активная субстанция может быть представлена в нескольких формах

- ▣ **Аморфная форма или различные кристаллические формы (например, запатентовано около 10 кристаллических форм омепразола), которые различаются по:**
 - ▣ **1. стабильности,**
 - ▣ **2. растворимости,**
 - ▣ **3. химической реакционно-способности, например, по скорости гидролиза или окисления,**
 - ▣ **4. механическим изменениям, например, таблетки крошатся при хранении (кинетически предпочтительная форма при этом может превращаться в термодинамически более стабильную)**
 - ▣ **5. различной чувствительности к распаду при высокой влажности) и т.д.**

Генерики и оригинальные препараты

- По данным ВОЗ еще в 2008 году глобальные расходы на здравоохранение составили 5,7 триллионов долларов, по мнению экспертов ВОЗ ни в одной стране мира в настоящее время нет достаточных средств на здравоохранение. Причина этого - рост цен на медицинские услуги и лекарственные средства. Для снижения стоимости фармакотерапии ВОЗ и другие международные организации рекомендуют проведение политики генерических замен лекарственного средства.
- Первые постановления по генерикам в США были приняты в 1938 г., после инициирования федерального закона о продуктах питания, лекарствах и косметике (Federal Food, Drug and Cosmetic Act, FDCA). Как и для брендов, регулирование непатентованных средств подверглось существенному изменению вслед за поправками 1962 г. к FDCA, особенно, после принятия **закона о ценовой конкуренции лекарств и сохранении срока действия патентов для них** (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act) от 1984 г., обычно называемого законом Хэтча-Ваксмана (Hatch-Waxman Act). В нем установлен период действия патента (data exclusivity) для оригинальных препаратов и утверждена упрощенная процедура регистрации для генериков: не требуется проводить доклинические и клинические исследования, допускается только **доказательство биоэквивалентности**. Благодаря этому закону было введено новое допущение, что **биоэквивалентные препараты являются терапевтически эквивалентными и поэтому — взаимозаменяемыми**.

Что такое генерик

- Препарат **генерик** (дженерик) – лекарственный препарат, срок действия патентной защиты на который уже закончился.
- Воспроизведенный лекарственный препарат (генерик) – лекарственный продукт, который должен обладать **доказанной терапевтической взаимозаменяемостью** с оригинальным инновационным лекарственным средством аналогичного состава, выпускаемый производителем, **но не разработчиком оригинального препарата и без лицензии разработчика.**

Эквивалентность генериков

- Фармацевтическая эквивалентность – **эквивалентность по качественному и количественному составу** лекарственных средств
- Фармакокинетическая эквивалентность (**биоэквивалентность или сходная биодоступность**), изученная на добровольцах, на больных или на животных;
- **Клиническая терапевтическая эквивалентность**, изученная по эффективности на больных людях;
- **Клиническая терапевтическая эффективность** лекарств со специальным вниманием к переносимости и безопасности при применении у пациентов с определенным патологическим состоянием. Эти две стадии испытаний всегда проводятся для оригинальных препаратов и требуют больших финансовых затрат. Именно поэтому дженерики всегда дешевле оригинальных ЛС.

Для генериков определяются только 2 первых параметра, (фармацевтическая эквивалентность и фармакокинетическая эквивалентность или биодоступность) причем они определяются на 24-36 добровольцах и нормальным считается, если величина AUC может находиться в пределах 80-125% по отношению к тому же параметру оригинального лекарственного средства

Фармацевтическая эквивалентность

Генерики и оригинальные препараты содержат одну и ту же активную субстанцию и согласно закону содержание лекарственного средства не должно отличаться более чем на 5% (фармацевтическая эквивалентность)

Препарат А

Чистота 99,9%

Препарат В

Чистота 99,9%

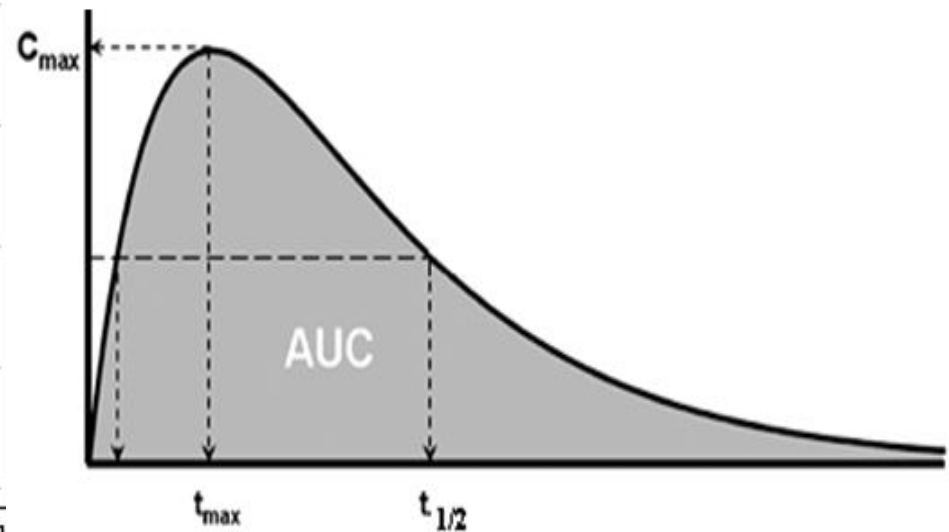
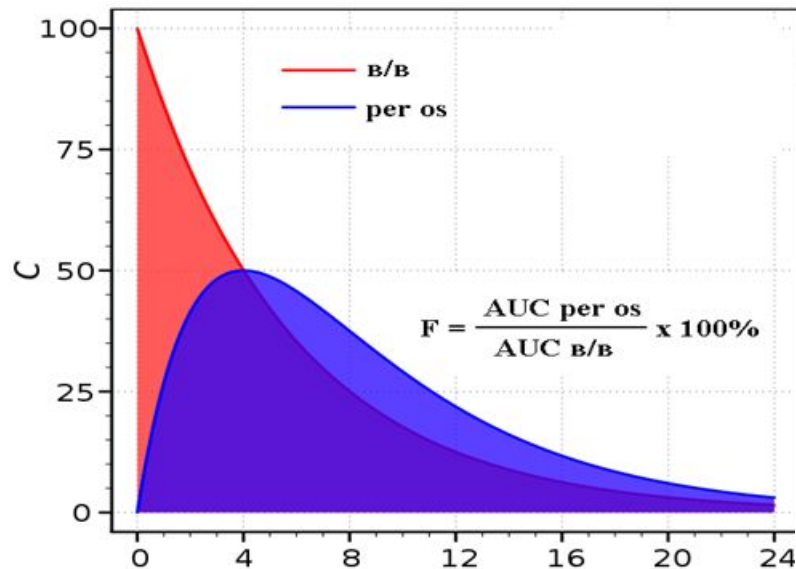
Одинаково ли действуют эти препараты?

Генерики могут производиться с использованием другого технологического процесса, что может влиять как на количество, так и на состав примесей. Например, в оригинальном препарате ксеникал (ингибитор кишечных липаз фирмы Hoffman-La Roche) методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии обнаружено 3 примеси, а в дженерике орсотен (KRKA) – 13. Однако наличие определенного вида примесей даже в небольших количествах может снижать терапевтическую эффективность лекарственного средства, поскольку эффект может зависеть от характера примесей.

Основные фармакокинетические параметры

Площадь под кривой

Максимальная концентрации в крови



Площадь под кривой (AUC) – интегральный параметр, численно равный общему количеству химической субстанции, попавшей в кровеносное русло при пероральном введении.

Биодоступность – соотношение AUC при пероральном и внутривенном введении

Различия между генериками и оригинальными препаратами

- Допущение, что **биоэквивалентные препараты являются терапевтически эквивалентными и поэтому — взаимозаменяемыми** может привести к тому, что генерик и оригинальное лекарственное средство могут существенно различаться.
- Исследование, в котором сравнивался оригинальный кларитромицин (фирма Abbott Laboratories) и 65 его генериков, находящихся на фармацевтическом рынке 18 стран, подтвердило это. Было обнаружено, что в 6 препаратах-генериках содержание активного вещества не соответствовало стандартам компании-разработчика, у 28 препаратов количество высвобождавшегося при растворении активного компонента было ниже, чем у оригинального, у 12 лекарственных средств был превышен 3%-ный лимит посторонних примесей и 0,8% лимит для 6,11 ди-О-метилэритромицина А. В итоге 46 генериков из 65 не соответствовали критериям компании, разработавшей оригинальное лекарственное средство.

Метаболизация лекарственного соединения: цитохромы P-450

- Метаболизация лекарственного соединения осуществляется **системой монооксидаз, содержащих цитохром P-450**, совместно с другими ферментами, в частности моноаминоксидазой (MAO) и УДФ-глюкуронозилтранс-феразой.
- **Комплекс восстановленного гемопротейна P-450 с окисью углерода имеет характерный максимум поглощения при 450 нм**, что определило название фермента. Использование слова "цитохром" по отношению к гемопротейнам класса P450 нельзя считать удачным, так как функция цитохромов - это перенос электронов, а не катализ монооксигеназных реакций.
- В рекомендациях по номенклатуре семейства P450, предложенной Д. Небертом, слово "цитохром" упоминается только при расшифровке обозначения CYP (т.е. cytochrome P-450), используемого при обозначении генов P450.
- В настоящее время известно около **160 различных P450**, обнаруженных в животных, растениях, грибах, бактериях.

Цитохромы P-450

- ❑ Ферменты с названием цитохромы P450 являются по сути не цитохромами, поскольку они не переносят электроны к другим белкам. Они представляют собой **оксигеназы**, поскольку переносят электроны на кислород, катализируя окисление различных химических молекул. Их можно отнести к монооксигеназам или к оксидазам со смешанной функцией.
- ❑ Название цитохромы P450 они получили благодаря тому, что имеют специфическую последовательность FXXGX_bXXCXG, в которой X_b – это основная аминокислота и C- остаток цистеина, которые служат как **аксиальный лиганд для гема** и обеспечивают его уникальные спектральные характеристики, а именно: поглощение света при длине волны примерно 450 нм в цистеин-тиолатной форме комплекса железо-монооксид углерода.
- ❑ Некоторые белки, в частности NO-синтазы и некоторые пероксидазы тоже имеют аксиальный тиолатный лиганд и похожие спектральные свойства, а также осуществляют похожие каталитические реакции, но не классифицируются как P450, поскольку имеют иную трехмерную структуру.

Реакции, осуществляемые цитохромами P-450

- Оксигеназные реакции, катализируемые цитохромом P450, разнообразны. Одна из распространенных реакций окисления ксенобиотиков- **реакция окислительного деалкилирования, которая сопровождается окислением алкильной группы, присоединенной к N-, O- или S-атомам.**
- Второе место по распространенности принадлежит реакциям **гидроксилирования циклических соединений**, которые включают гидроксилирование ароматических, предельных и гетероциклических углеводородов.
- P450 может также катализировать **реакции гидроксилирования алифатических соединений, N-окисление, окислительное дезаминирование, реакции восстановления азо- и нитросоединений.**
- Реакции окисления природных соединений включают ω -окисление насыщенных жирных кислот, гидроксилирование стероидных гормонов, желчных кислот и холестерина, биосинтез простагландинов, перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот.

Реакции, осуществляемые монооксигеназами печени (цитохромами P-450)

- P450 наряду с монооксигеназной может проявлять и оксидазную активность, генерируя активные формы кислорода в виде супероксидного и гидроксильного радикалов, перекиси водорода. В связи с этим в литературе иногда P450 называют оксидазой со смешанной функцией.
- А.И. Арчаков с сотрудниками обнаружили, что P450 может функционировать и как истинная четырехэлектронная оксидаза, генерируя из молекулы кислорода только воду.
- P450 обнаруживает и пероксидазную активность, используя в реакции окисления в качестве кофакторов вместо NAD(P)H органические перекиси или перекись водорода.
- Имеются данные, что P450 может катализировать диоксигеназные реакции. Таким образом, характерной особенностью P450 является множественность функций, но основной является монооксигеназная.

Свойства системы цитохромов P-450

- Прокариоты содержат растворимый цитохром P450, эволюционно он наиболее древний. У эукариот (дрожжи, грибы) происходит встраивание P450 в мембрану. Все цитохромы P450 высших организмов - мембранные ферменты.
- На промежуточной стадии эволюционной лестницы **стоит митохондриальная гидроксилазная система надпочечников**. Она имеет все признаки бактериальной растворимой системы и состоит из трех компонентов. Два ее компонента - FAD-содержащий флавопротеин (NADPH- или NADH-зависимая редуктаза) и негеминовый серосодержащий белок (адренотоксин) являются водорастворимыми ферментами и локализованы в матриксе митохондрий, третий - P450, встроен в мембрану.
- P450 играют важную роль **в окислении многочисленных соединений**, как эндогенных (стероиды, желчные кислоты, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, биогенные амины), так **и экзогенных** (лекарства, яды, продукты промышленного загрязнения, пестициды и т.п.), последние называют **ксенобиотиками**.

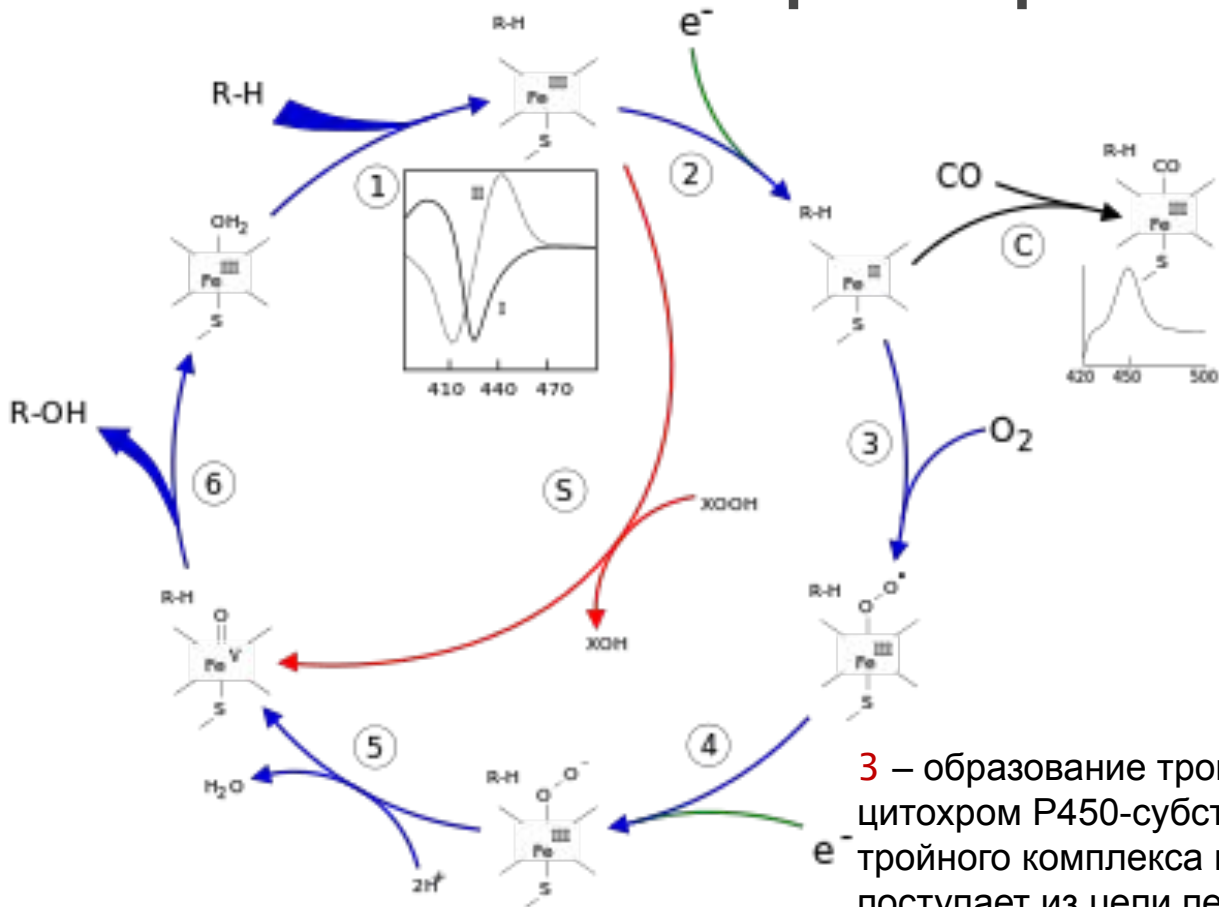
Свойства оксигеназ с цитохромами P-450

- По типу катализируемых реакций P450 можно отнести к **монооксигеназам внешнего типа**. В присутствии доноров электронов (NAD(P)H) P450 способен активировать молекулярный кислород, один атом которого затем внедряется в молекулу окисляемого субстрата, а другой восстанавливается до воды



где R - субстрат,
ROH - продукт,
AH - донор электронов.

Каталитический цикл цитохрома P450



1-я часть цикла заключается в активации кислорода, 2-я – в окислении субстрата.

1 – это взаимодействие субстрата с окисленной формой P450. При связывании P450 с субстратами происходит переход гемового железа из низкоспинового в высокоспиновое состояние.

2 – это восстановление фермент-субстратного комплекса первым электроном, который поступает от НАДФН через флавопротеид I (НАДФН-цитохром P450 редуктазу).

3 – образование тройного комплекса: восстановленный цитохром P450-субстрат-кислород; 4 - восстановление тройного комплекса вторым электроном, который поступает из цепи переноса электронов (НАДФН-цитохром b5 редуктаза или флавопротеид II и цитохрома b5). 5 - процессы, включающие внутримолекулярные превращения восстановленного тройного комплекса и его распад с образованием гидроксильированного продукта и воды. На этой стадии цитохром P450 переходит в исходную окисленную форму. 6 - окисленный субстрат уходит из активного центра.

Классификация цитохромов P-450

- Цитохромы P450 млекопитающих представляют собой **структурно и функционально различные изоферменты**, кодируемые суперсемейством генов. Классификация P450 основана на дивергентной эволюции и гомологии нуклеотидной/аминокислотной последовательностей. Суперсемейство разделено на **семейства, подсемейства и индивидуальные гены**.
- Цитохромы P450, имеющие более **40% гомологии** аминокислотных последовательностей **объединяют в одно семейство**, а имеющие более **59% гомологии** – в **одно подсемейство**. При составлении номенклатуры **не учитывалась каталитическая активность цитохромов**, поэтому члены различных подсемейств могут иметь перекрывающуюся субстратную специфичность.

Классификация и обозначение цитохромов P-450



Семейства и подсемейства цитохрома P450;
подчеркнуты изоферменты, принимающие участие в биотрансформации ЛС

Семейства цитохромов P450 обозначают арабскими цифрами, **подсемейства** – латинской буквой и римскими цифрами. Отдельные изоферменты обозначают: сначала арабская цифра (семейство), далее латинская буква (подсемейство) и в конце – арабская цифра, соответствующая изоферменту. Например, изофермент цитохрома P450, обозначаемый как CYP2D6, принадлежит к семейству 2, подсемейству IID, изофермент 6.

Структура цитохромов P450



Сведения о первичной структуре, субстратной специфичности, индуцибельности, локализации в клетке, строении гена и многих других свойствах смотри в базе данных "Cytochrome P450, Database" (CPD).

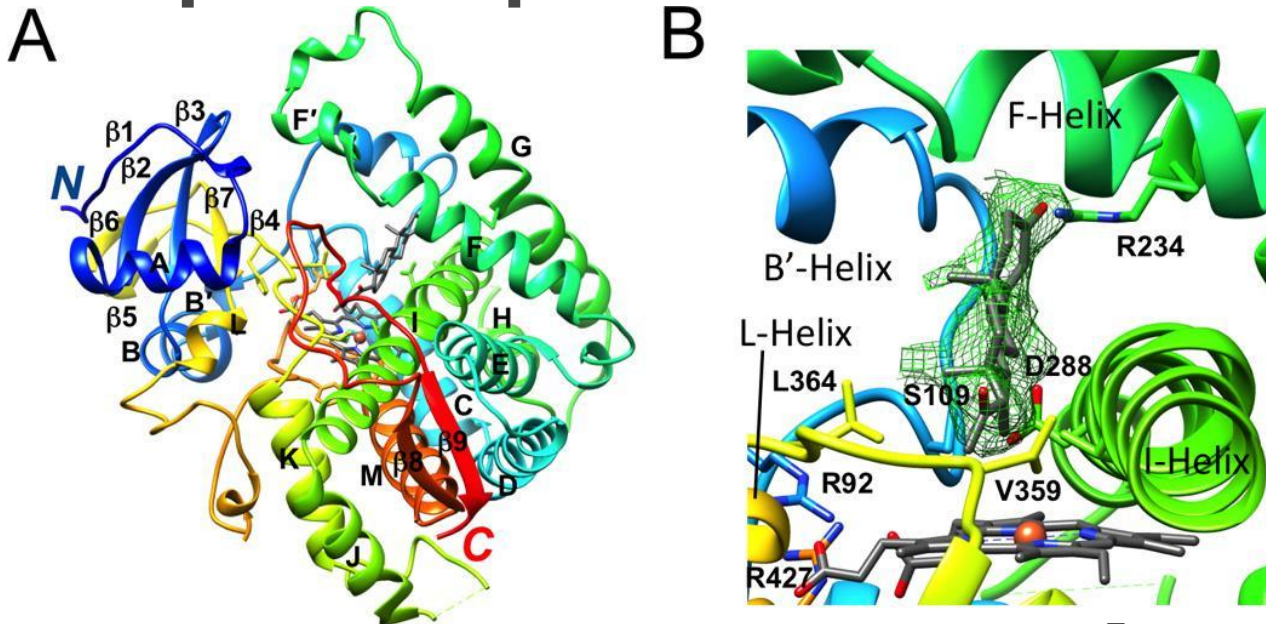
Молекулярная масса различных P450 колеблется 44 - 60 кДа. Мономеры гемопротейна состоят из одной полипептидной цепи, содержащей от 45 до 55% неполярных аминокислотных остатков. В отсутствие детергента они существуют в виде агрегатов с молекулярной массой от 300 до 700 кДа. Полная аминокислотная последовательность установлена для более чем 150 цитохромов P450

Трехмерная структура одного из первых исследованных цитохромов P-450, полученная с помощью рентгеновской кристаллографии - это структура P450 из *P. putida*. Белок содержит 414 аминокислотных остатков, молекулярная масса - 47 кДа. Молекула этой монооксигеназы представляет собой асимметричную призму с основанием 3,0 нм и сторонами по 5,5 и 6,0 нм. Белок содержит 3 вида структур: 4 анти-параллельных спиральных участка, смесь спиралей и неупорядоченных структур, перемежающихся параллельными бета-структурами. Гем расположен между двумя параллельными спиральями; с пропионовыми группами гема взаимодействуют остатки Arg-112, Arg-229 и His-335, другие аминокислоты, окружающие гем, неполярны: гем не выходит на поверхность молекулы. Наименьшее расстояние от поверхности до гема составляет около 0,8 нм.

Структура цитохромов P450

- В настоящее время известно 57 генов человека, кодирующих цитохромы P-450. Все это мембранные белки, из них 50 находится в мембране эндоплазматического ретикулума и 7 во внутренней мембране митохондрий.
- Первые кристаллы цитохрома P-450 из *P. putida* были получены в лаборатории Гансалуса (Gunsalus) в 70-е, а структура белка была определена в середине 1980-х (www.rcsb.org: PDB 1CPP, 2CPP).
- Следующая структура (1993, PDB 2HPD) представляла собой гем-содержащий домен других бактерий P450, P450_{BM-3} или P450 102A1, а также гидроксилазы жирных кислот из *Bacillus megaterium*.
- С 2004 начали публиковаться структуры цитохромов P450, которые важны для метаболизма лекарственных веществ (PDB 1R9O, 1W0E, 1W0F, 1W0G, 1TQN).

Третичная структура комплекса P450 21A2 с прогестероном



(A). Атомы углерода гема и прогестерона выделены серым; атом Fe показан в виде оранжевой сферы. Мембранные P450 содержат до 12 α -спиралей, обозначенных буквами A - L, и N-концевые β -складки, обозначенные цифрами. В ядре белка расположены спирали C, D, I, K и L, и β -складки, которые составляют часть гем-связывающего центра и прилегающую область, с которой соприкасаются белки-партнеры. Субстраты связываются в щели, расположенной выше гема, где имеется несколько каналов, открывающихся на поверхность. (B) Вид активного центра со связанным прогестероном.

Структуры различных цитохромов P450 похожи

- Структуры различных P-450 очень похожи. I и L альфа-спирали контактируют с гемом, перед спиралью L имеется участок из β -структур, где находится цистеиновый лиганд. Имеется основной участок на поверхности, включающий аргинины, которые прилегают к гему с той же стороны, что и каталитический цистеин (например, в человеческом P450 17A1, Arg-347 и Arg-358 спирали K, а также Arg-449 из спирали M. Эти основные остатки рассматриваются как участники, вовлеченные во взаимодействие с редокс-партнером цитохромом b_5 , который играет определенную роль во многих, но не во всех реакциях эукариотических P450 как партнер, а иногда как аллостерический модулятор. Такая же основная область связывает еще один партнер, флафопротейн НАДФН-P450 редуктазы.

Индукцибельные и конститутивные цитохромы Р-450

- Независимо от структуры и хромосомной локализации, цитохромы Р450 подразделяют на **конститутивные и индуцибельные**. Конститутивные изоформы Р450 постоянно продуцируются клеткой, независимо от условий роста. Экспрессия индуцибельных ферментов может контролироваться химическими соединениями. **Специфическая индукция отдельных форм Р450** – одно из важнейших свойств этих ферментов, приобретенных в процессе эволюции.
- **Индукторы цитохромов могут уменьшить эффективность лекарств-субстратов**. Существует и другая сторона этого явления. Внезапная отмена лекарства-индуктора (или прекращение воздействия индуктора из окружающей среды) может неожиданно привести к сильному повышению концентрации препарата в плазме крови, который ранее интенсивно метаболизировался.
- Примером может служить ситуация, когда курильщики, привыкшие к постоянному употреблению кофе, решают внезапно бросить курить, в результате чего снижается активность СYP 1A2, и в плазме крови повышается концентрация кофеина. Это может усугублять выраженность синдрома отмены: головную боль и возбуждение.

Метаболизм лекарственных средств

- Несмотря на разнообразие цитохромов в организме человека, *метаболизм лекарственных средств* происходит с участием *ограниченного количества CYP 450*. Наиболее распространенными представителями этой группы являются шесть CYP: *CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2 D 6, CYP 2E1, CYP 3A4* (метаболизация более 90% известных лекарственных препаратов).
- Один цитохром может метаболизировать несколько лекарственных препаратов, имеющих различную химическую структуру;
- Один и тот же лекарственный препарат может подвергаться воздействию различных CYP 450 в разных органах и системах человеческого организма.
- Скорость ингибирования зависит от фармакокинетических свойств «конфликтующих» препаратов. Если и ингибитор, и лекарство-субстрат имеют короткий период полураспада (например, *циметидин и ингибитор его метаболизма – теофиллин*), взаимодействие окажется максимальным на 2–4-й день. Столько же времени потребуется для прекращения эффекта взаимодействия.
- В случае одновременного применения *варфарина и амиодарона* для прекращения ингибиторного эффекта потребуется 1 месяц и более, что связано с длительным периодом полураспада последнего.

Взаимодействие лекарственных препаратов

- Если два препарата метаболизируются с участием одного цитохрома, это приводит к **снижению скорости метаболизации обоих препаратов** и повышению их уровня в плазме (взаимодействие лекарственных препаратов).
- Отраднo, что существует не так много препаратов, обладающих характеристиками выраженного ингибитора. **Характерными ингибиторами являются циметидин, эритромицин, кетоконазол и хинидин.** Среди более новых препаратов потенциальными ингибиторными свойствами обладают селективные **ингибиторы обратного транспорта серотонина** и **ингибиторы протеаз.**

Генетическая вариабельность метаболизации лекарственных препаратов

- Для каждого человека характерен свой метаболизм лекарственных веществ, отличающийся от такового других людей. Индивидуальные особенности зависят от генетических факторов, возраста пациента, его пола, состояния здоровья, характера питания, сопутствующей фармакотерапии и т.д.
- Генетическая вариабельность лекарственного метаболизма была установлена случайно: стандартные дозы лекарств неожиданно вызывали нестандартные реакции у разных индивидуумов. Активность метаболизирующих ферментов бывает двух (иногда трех) основных видов: интенсивная и слабая (иногда и средняя), соответственно метаболизм лекарственных веществ может происходить быстро и медленно.

Взаимодействие ингибиторов протонного насоса и других лекарственных препаратов

ИПП, диклофенак, фенитоин,
варфарин, толбутамид, гликлазид,
глибенкламид, глипизид,
метформин,
клопидогрель



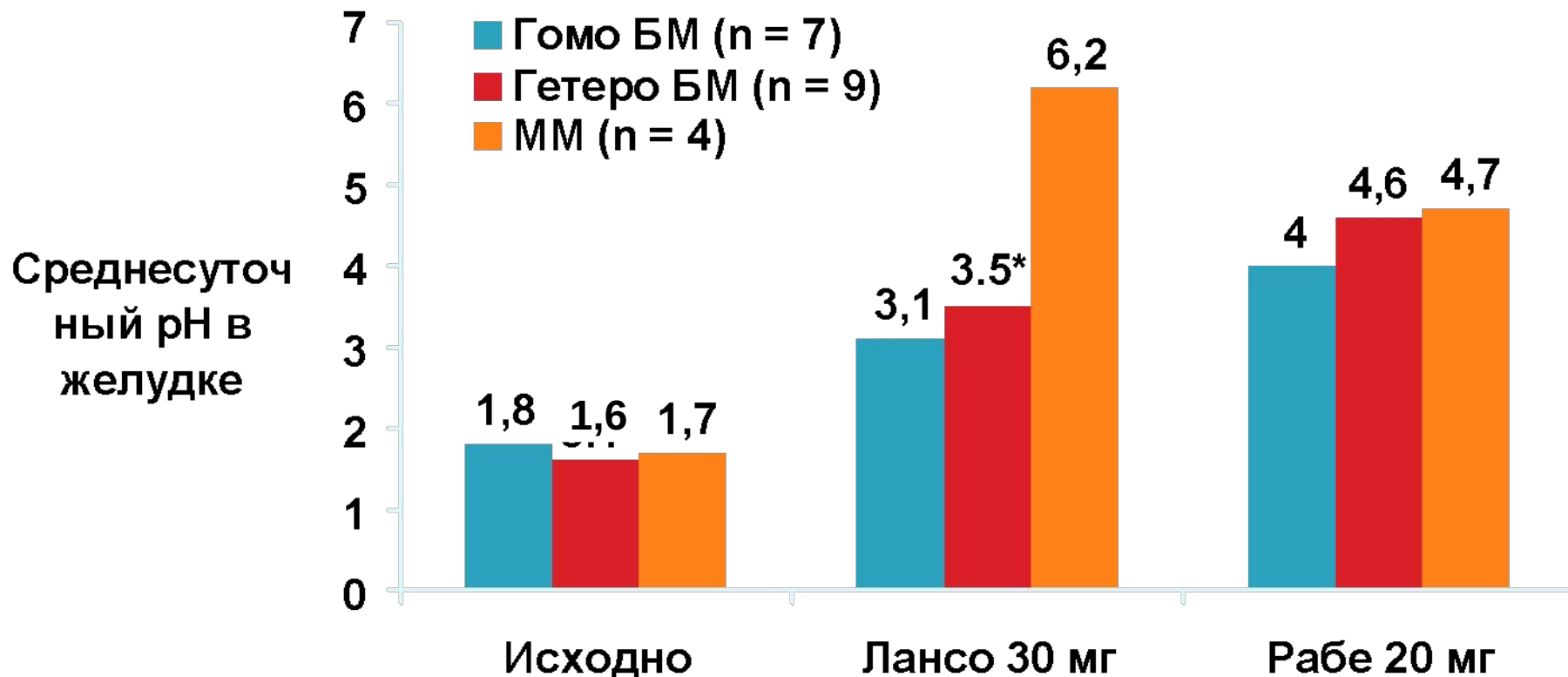
CYP
2C19

ИПП
фелодипин, нифедипин,
амлодипин, дилтиазем,
лозартан, натеглинид,
розеглитазон, статины
(симвастатин и торвастатин)
грейпфрутовый сок



CYP
3A4

Влияние генетического полиморфизма на антисекреторный эффект лансопризола и рабепразола

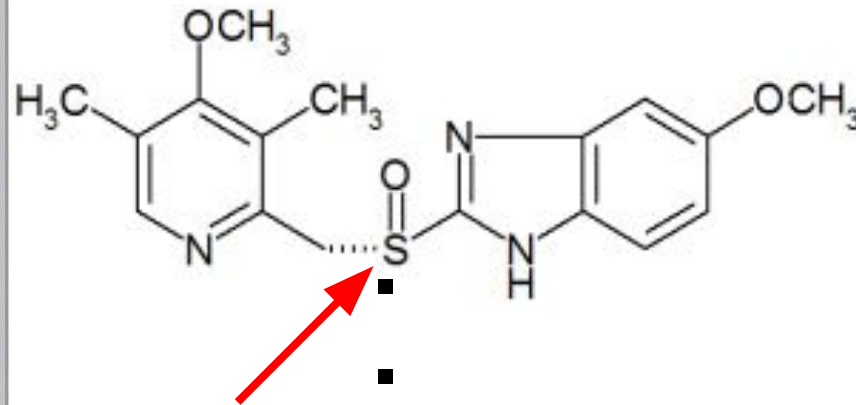
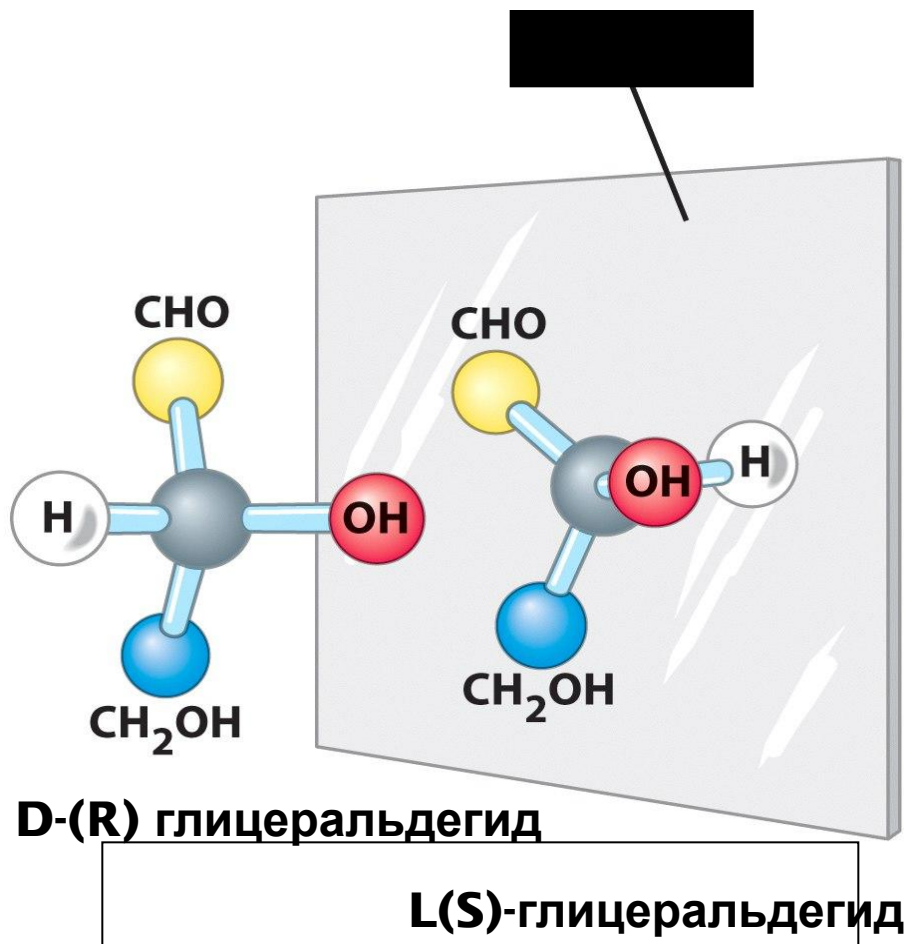


БМ = быстрые метаболизаторы

ММ = медленные
метаболизаторы

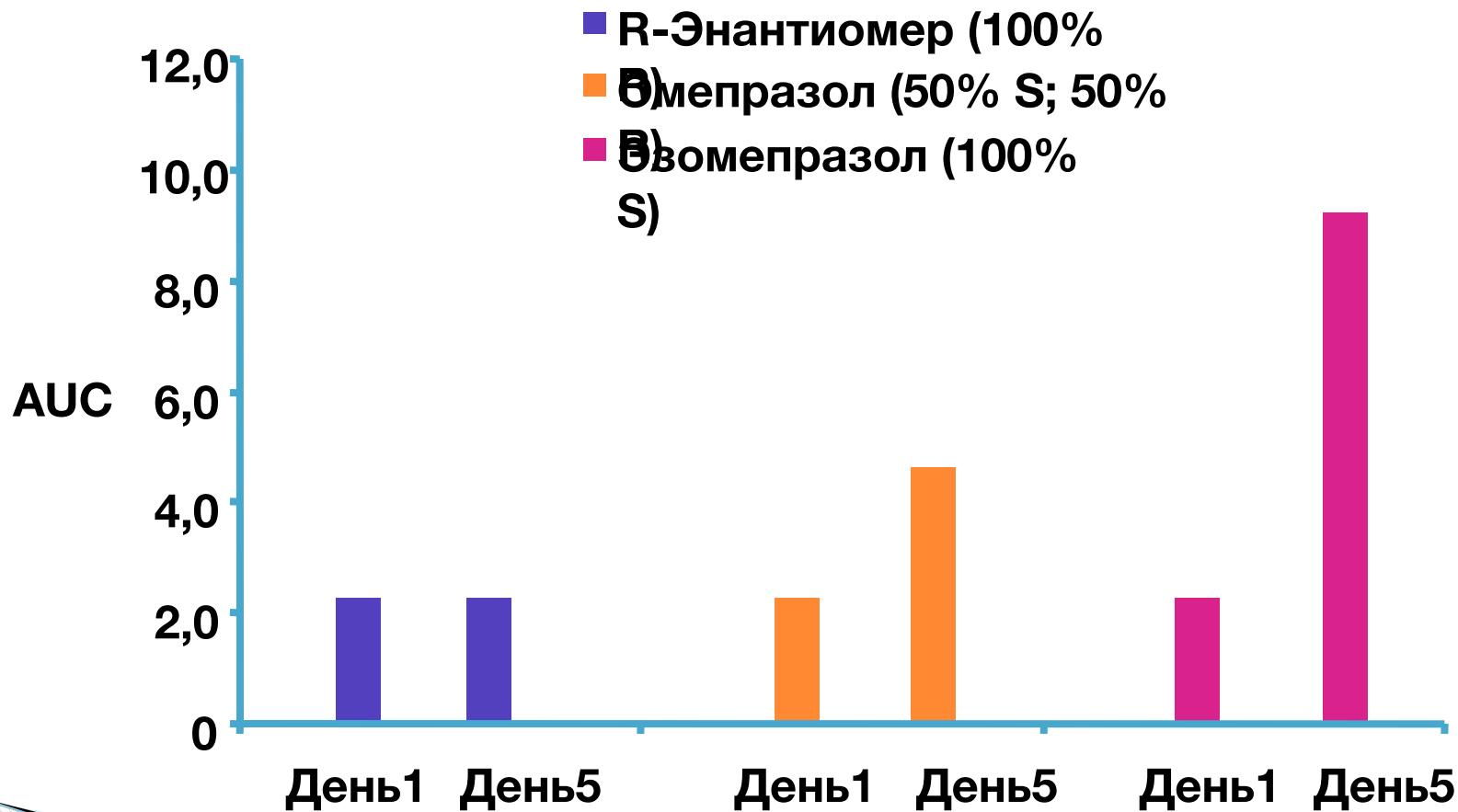
* $p < 0.01$ vs ММ

Эзомепразол – (S-энантиомер) чистый оптический изомер омепразола



Пара оптических антиподов (энантиомеров), одна молекула является зеркальным отражением другой

Эзомепразол (S-энантиомер омепразола) прогрессивно ингибирует CYP2C19



Моноклональные антитела в медицине

- ▣ Моноклональные антитела — антитела, вырабатываемые иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, то есть произошедшими из одной плазматической клетки-предшественницы. Они могут быть использованы для обнаружения соответствующего антигена или для его очистки. В последнее время их начали использовать для получения лекарственных препаратов. В случае их использования в качестве лекарства его название оканчивается на *-mab* (от английского «**monoclonal antibody**»).

Моноклональные антитела

- Процесс получения моноклональных антител изобретён Жоржем Кёлером и Сезаром Мильштейном в 1970 годах, за что в 1984 году они получили Нобелевскую премию по физиологии. Идея состояла в том, чтобы взять линию миеломных клеток, которые не обладают способностью синтезировать свои собственные антитела, и слить такую клетку с нормальным В-лимфоцитом, синтезирующим антитела. После слияния получают бессмертные клетки, производящие антитела, необходимо лишь отобрать гибридные клетки, синтезирующие нужное антитело. Идея была успешно реализована и уже к началу 1980-х годов началось коммерческое получение различных гибридом и очистка антител против заданных антигенов.
- Так как лимфоциты были мышиные и синтезировали мышиный иммуноглобулин, введение таких моноклональных антител человеку вызывает иммунную реакцию отторжения. В 1988 г Грег Винтер разработал специальную методику «очеловечивания» (**гуманизации**) моноклональных антител, что в основном снимает проблему иммунного ответа на введение антител больному с терапевтическими или диагностическими целями.

Антитела с адресной доставкой

- Моноклональные гуманизированные антитела против **CD56, CD33, CD44** конъюгированные с химиотерапевтическими препаратами метотрексатом, даунорубицином, доксорубицином, винкристином, винбластином, мелфаланом, митомицином С и хлорамбуцилом, используются при **лечении рака груди и шейки матки**, но они оказались неэффективными против в рака поджелудочной железы.

Терапевтические моноклональные антитела

- Даклизумаб - **иммуносупрессорное гуманизированное моноклональное антитело** (иммуноглобулин IgG1), производимое с использованием технологии рекомбинантной ДНК.
- Даклизумаб специфически связывается с высоким сродством с альфа-субъединицей (p55 α , CD25 или Tac-субъединица) человеческого рецептора для IL-2, который экспрессируется на поверхности активированных лимфоцитов

Способы диагностики полигенных заболеваний: рак

- На основании изучения наблюдаемых иммунных ответов на человеческие опухоли было высказано предположение, что **сывороточные аутоантитела** ("aABs") могут быть полезными при диагностике рака
- Проводится детектирование aAB в биологических образцах и **используются различия в иммунном статусе**, определенном по характеристике аутоиммунных антител, для выявления различий в физиологических состояниях или фенотипах (определяемых как классы) для получения прогностической информации
- Для определения меры связывающих активностей в образцах от больных раком и нераковыми заболеваниями применяется **набор синтетических пептидов**, кроме того, идентифицированы и применяются наборы информативных эпитопов для характеристики иммунного статуса, ассоциированного с раком