

**Министерство здравоохранения Украины
Высшее государственное учебное заведение
«Украинская медицинская стоматологическая академия»**

«Утверждено»

на заседании кафедры экспериментальной
и клинической фармакологии с
клинической иммунологией и
аллергологией

Заведующий кафедрой

Профессор _____ Т.А. Девяткина

«_____» _____ 2017 г. Пр. №__

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
для самостоятельной работы студентов
во время подготовки практического занятия**

Учебная дисциплина	Клиническая иммунология и аллергология
Модуль №1	Основы клинической иммунологии
Смысловой модуль №2	Иммунозависимая патология
Тема занятия 8	Возможности и перспектива иммунотерапии в стоматологии. Классификация иммунотропных препаратов, механизм действия, побочные действия. Принципы клинического применения иммунотропных препаратов, показания и противопоказания к назначению, подбор дозы, иммунологический контроль над терапевтической эффективностью. Основные принципы иммунопрофилактики бактериальных и вирусных инфекций.
Курс	5
Факультет	подготовки иностранных студентов «Стоматология»

Полтава 2017

1. Актуальность темы:

Иммунитет является системой защиты организма от генетически чужеродных веществ. Специфическая иммунная система представляет собой иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты). К неспецифической иммунной системе относятся микро- и макрофаги, система комплемента, лизоцим, ИФН и др. На фоне снижения иммунного ответа могут развиваться инфекции, возникать опухоли, а усиление иммунного ответа вызывает гипериммунные заболевания или реакции **отслойка** гомотрансплантатов. Во врачебной практике часто наблюдаются состояния, как требуют назначения ЛС, стимулирующие или подавляющие иммунную систему организма. Иммуностимуляция нуждаются инфекционные процессы с вялым хроническим течением, послеоперационные осложнения, лучевые поражения, предраковые и опухолевые процессы, лечение ГКС и др.

Трудно переоценить значение иммунных подходов, которые направляются на повышение эффективности противомикробной терапии и профилактики осложнений в хирургической практике. Наибольшую эффективность от назначения ИС следует ожидать при вторичных или приобретенных иммунодефицитах, что в 80-90% случаев проявляются в виде инфекционного синдрома.

2. Конкретные цели:

1. Определить роль иммунной системы при различных характерах течения воспалительных процессов.
2. Понимать значение иммунологических методов в диагностике инфекционных заболеваний.
3. Определять особенности развития противовирусной иммунной защиты.
4. Определять особенности развития противобактериальной иммунной защиты.
5. Выделять особенности развития противогрибковой иммунной защиты.
6. Интерпретировать данные лейкограммы и иммунограммы с учетом клинических данных, стадии иммунного ответа, иммунологического анамнеза.
7. Понимать значение клинико-лабораторные критерии диагностики, принципы лечения ВИЧ-инфекции.
8. Знать классификацию иммуотропных препаратов, механизм действия, побочное влияние.

3. Базовые знания, умения, навыки, необходимые для изучения темы (междисциплинарная интеграция)

Дисциплина	Полученные навыки
Анатомия	Знать строение тимуса, лимфатических узлов, пейеровых бляшек, селезенки, красного костного мозга. Провести физикальное обследование больных.
Нормальная физиология	Знать функционирования центральных и периферических органов иммунной системы. Овладеть основами клинико-лабораторных методов исследования.
Биохимия	Освоить основы биохимических лабораторных методов исследования. Действие цитокинов и действие различных групп биологически активных веществ.
Микробиология и вирусология	Знать иммунный ответ, диагностика бактериальной и вирусной инфекции. Овладеть основами специальных микробиологических методов исследования.
Терапия	Знать патогенез и клинические проявления аллергических заболеваний и вторичных иммунодефицитов. Уметь проводить сбор иммунологического и аллергологического анамнеза.
Стоматология	Знать структурно функциональной организации лимфоидной ткани слизистой оболочки полости рта.

4. Задания для самостоятельной работы при подготовке к занятию.

4.1. Перечень основных терминов, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятию:

Термин	Определение
Иммунологическая регуляция	это комплекс этиотропных или патогенетических мероприятий, направленных на регуляцию иммунологической реактивности организма, включая ее интенсивность и продолжительность.
Иммунокоррекция или иммуномодуляция	это активное вмешательство в работу иммунных механизмов с целью влияния на звено системы, неадекватно реагирует.
Иммуносупрессия	это угнетение или прекращения реакции на антиген путем супрессии или элиминации определенного клона иммунокомпетентных клеток (специфическая иммуносупрессия) или влияние на всю иммунную систему (неспецифическая).
Имунадаптация	комплекс мероприятий, направленных на оптимизацию работы иммунных механизмов при воздействии на организм экстремальных условиях (физико-химических, метеоклиматических, экологических, психологических).
Иммунореабилитация	комплекс мероприятий, которые способствуют поддержанию работы иммунной системы на нормальном, сбалансированном уровне после проведения иммунотерапевтических мероприятий, перенесенных заболеваний.

4.2. Теоретические вопросы к занятию:

1. Классификация иммуностропных препаратов, механизм действия, побочное действие.
2. Основные принципы назначения иммунорегулятивных средств.
3. Иммуностимуляторы микробного происхождения.
4. Иммуностимуляторы биологического происхождения.
5. Синтетические иммуностимуляторы.
6. Классификация иммунодепрессантов.
7. Применение иммуностимуляторов и иммуносупрессантов в клинической практике.

4.3. Практические работы, которые выполняются на занятии:

1. Знать основные принципы назначения иммуностропной терапии в комплексном лечении иммунозависимых болезней.
2. Изучить основные клинические и лабораторные признаки приобретенных иммунодефицитных состояний, оценить значение определения абсолютного количества иммунозависимых клеток.
3. Уметь выявлять признаки иммунодепрессии по данным общего клинического анализа крови.
4. Назначить иммуностропную терапию в комплексном лечении инфекционных заболеваний.
5. Оценивать эффективность назначенной иммунотерапии в динамике.
6. Владеть принципами иммунопрофилактики и использовать их в клинике.
7. Проводить заместительную терапию иммуноглобулинов препаратами.
8. Проводить противовирусную иммунотерапию с назначением препаратов интерферона и индукторов интерферона.

Содержание темы:

Классификация иммуотропных средств

Иммуотропные называют средства, которым присуще прямое или косвенное влияние на деятельность иммунной системы организма. В широком смысле к иммуотропным препаратам можно отнести практически все известные на сегодня средства, поскольку иммунная система высокочувствительная и всегда определенным образом реагирует на введение тех или иных веществ. Однако на практике под иммуотропными препаратами понимают только те средства, основным фармакологический эффект которых непосредственно связан с влиянием на иммунные процессы.

Сегодня нет унифицированной классификации иммуотропных препаратов. Все известные иммуотропные средства можно разделить по происхождению на природные, синтетические и рекомбинантные. Природные иммуотропные средства в свою очередь делятся на растительные (препараты эхинаеи пурпурной, солодки голой), животные (например, тимических препараты, эрбисол, препараты иммуноглобулинов), бактериальные (имудон, ИРС-19), грибковые (в частности суспензия зимозан, имуномакс). К синтетическим иммуотропным препаратам относятся полиоксидоний, галавит, левамизол и многие другие. Рекомбинантными есть те иммуотропные препараты, полученные с помощью генно-инженерных технологий. В частности, классическими рекомбинантными иммуотропными средствами являются препараты интерферонов и интерлейкинов.

Все иммуотропные препараты можно разделить на те, которые применяются в терапевтических целях (подавляющее большинство) и такие, которые используются для специфической профилактики инфекционных заболеваний (вакцины, сыворотки). По принципу действия все иммуотропные препараты терапевтического назначения разделяют на иммуностимуляторы, иммуномодуляторы, иммунокорректоры и иммуносупрессоры. Сегодня установлено, что подобное разделение достаточно условно, так как один и тот же иммуотропный препарат может проявлять различные свойства в зависимости от дозы и конкретной клинической ситуации. Поэтому более корректно говорить о иммуностимуляции, иммунокоррекции, иммуномодуляции как направлениях иммунотерапии, а не о препаратах иммуномодуляторах, иммунокорректорах и иммуностимуляторах.

По механизму действия различают средства, действующие преимущественно на систему врожденной резистентности (метилурацил, полиоксидоний, дибазол, ликопада), на клеточную (имунофан, левамизол, препараты интерферонов) и на клеточное звено иммунитета (миелопид, спленин, препараты иммуноглобулинов).

На современном рынке представлено достаточно большое количество иммуотропных препаратов. Назначение таких средств должно проводиться под обязательным контролем иммунограммы, поскольку каждый из препаратов оказывает преобладающее влияние на определенные звенья иммунитета. Стимуляция ненарушенного звена может приводить к нарастанию дисбаланса в иммунном ответе и углубление существующего дефекта. В табл. основные иммуотропные средства сгруппированы по профилям их действия.

Перечень препаратов, которые широко используются для иммунокоррекции:

- Тимомиметики: тактивин, тималин, тимостимулин, тимоген, иммунофан, тимусамин, рибоксин, изопринозин.
- Иммуномодуляторы широкого спектра действия дерината, иммунал, гепон, глутаксим.
- Стимуляторы антителообразования и фагоцитоз: миелопид, полиоксидоний, ликопад, нуклеинат натрия, галавит.
- Индукторы синтеза ИФН: амиксин, циклоферон, неовир, ридостин.
- Препараты ИФН: реаферон, реальдирон, роферон-А, интераль, виферон.

- Интерлейкины: ронколейкин, беталейкин, нейпоген, филерастим, лейкомакс, молграстим.
- Препараты иммуноглобулинов: иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения, октагам.
- "Вакцины" - ИК для местного и перорального применения: рибомунил, бронхомунал, ликопид, имудон, ИРС-19.
- Системные пероральные ферменты (энзимы) (СЭ): вобэнзим, флогензим, Вобэ-мугос Е.
- Витамины с антиоксидантной активностью: витамин Е, витамин А, витамин С, витамин Р, витамин В, витамин РР, кальция пантотенат.
- Микроэлементы с антиоксидантной активностью: селен, цинк, медь, марганец, железо, молибден.
- Препараты разных групп с антиоксидантной активностью: мексидол, липоевая кислота (тиоктовая кислота), убихинон.

Классификация иммуотропных препаратов с профилями их действия

Мишень воздействия препарата	Названия иммуотропных средств
Т-клеточное звено	Препараты тимуса, ЭРБИСОЛ, имунофан, производные имидазола (декарис, левамизол), Диуцифон, препараты ИЛ-2 и ИФНу, нуклеинат Ма, а также галаскорбин, витамины А и Е, микроэлементы), гепарин
В-клеточное звено	Миелопид, полиоксидоний, ликопид, галавит, препараты иммуноглобулинов, продигиозан, пирогенал, сальмозан, пропермил, бестатин, индометацин, спленин, микроэлементы
Системное воздействие на факторы врожденного иммунитета	Адаптогены (осторожно!), Препараты эхинацеи, апилак, спленин, препараты лизоцима (Лисобакт), глицирам, метилурацил, пентоксил, витамин А
Фагоцитоз	Полиоксидоний, липоксида, нуклеинат Иа, метилурацил, пирогенал, продигиозан
Естественные киллеры	Препараты ИФНу, интерферогены (циклоферон, амиксин, пирогенал, продигиозан, полудан), мефенаминовая кислота, димексид, противовирусные препараты (амизон, гропринозин), дибазол

Лизоцимсодержащие препараты

Механизм действия препарата, комбинируется с лизоцима	Показания по назначению
Лизобакт (Лизоцим и пиридоксина гидрохлорид) таблетки для рассасывания	
Пиридоксина гидрохлорид (витамин В6) способствует заживлению слизистых оболочек. Препарат усиливает действие антибиотиков и нитрофуранов.	Гингивит, стоматит, эрозии сопр, различной этиологии; катаральное воспаление верхних дыхательных путей
Лизак (Лизоцим и деквалиния хлорид), таблетки для рассасывания	
Деквалиния хлорид - местный антисептик, способный денатурировать белки, разрушать клеточную оболочку бактерий, активен в	Инфекционные заболевания полости рта (гингивиты, стоматит, др.), Глотки и гортани (фарингит, ларингит,

отношении грамположительных, грамотрицательных и грибковой микрофлоры	тонзиллит), кандидоз
Бифилиз лиофилизированный порошок <i>Bifidobacterium bifidum</i> и лизоцима	
Подавляет рост и развитие патогенных микроорганизмов, обладает противовоспалительной активностью, стимулирует метаболические процессы и эритропоэз	Субтрофични поражение СОПР, особенно при сочетании их с дисбактериозом кишечника

Механизм действия имудона

Противоинфекционный эффект	противовирусный	двукратное увеличение синтеза гамма-интерферона - главного фактора защиты организма
	Противогрибковый и антибактериальный	стимуляция фагоцитоза; увеличение выработки лизоцима; синтез секреторных иммуноглобулинов А
Противовоспалительный эффект	устранения инфекции; усиление слюноотделения и снижения вязкости слюны; улучшение кровообращения; снижение способности нейтрофилов выделять в межклеточное пространство токсичные радикалы; противоотечное и противовоспалительное действие	
Обезболивающий эффект	устранения инфекции; усиление слюноотделения и снижения вязкости слюны; улучшение кровообращения; устранение воспаления и, соответственно, прекращение синтеза медиаторов боли; противоотечное и противовоспалительное действие	

Иммунотерапия заболеваний пародонта

Сейчас предложенный метод коррекции иммунодефицита при средне тяжелом и тяжелых формах пародонтита с использованием Т-активина, цитокинов и др. Коррекция дисбактериоза полости рта сейчас следует рассматривать как один из этапов противовоспалительной терапии при лечении пародонтита. Для этого при пародонтите легкой и средней степени используют бактериальные препараты: хилак форте, линекс, ацилакт, лактобактерин, бифидумбактерин, введение последних возможно непосредственно в зону поражения. Многочисленные исследования позволяют сделать вывод, что использование препарата имудон особенно оправдано при начальных форм поражения пародонта.

При быстро прогрессирующем пародонтите с успехом применялась озонотерапию (в виде полоскания полости рта и промывания ПК с концентрацией озона в воздушной смеси от 4000 до 1500 мкг/л, а также аппликацию-зонированной масла из расчета 3500-4000 мкг/л). Использование оксида азота в виде обдува десневого края газовым потоком, содержащим 0,06 оксид азота, было предложено при гингивите и пародонтите легкой степени.

Гомеопатические препараты. Сравнительное исследование эффективности использования гомеопатических препаратов: траумель С, Энгистол, эхинацея композитум С при лечении пародонтита различной степени тяжести показало, что: а) с нарастанием воспалительных явлений в тканях пародонта их эффективность уменьшается; б) эффективность этих препаратов не зависит от метода введения; в) максимальное

противоотечное (следовательно и противовоспалительным) свойством обладает траумель С. Кроме перечисленных гомеопатических препаратов при заболеваниях слизистой оболочки рекомендуют использовать препарат мукозакомполитум; при заболеваниях, связанных с воспалительными или другими процессами в кости, рекомендуют препараты остеохель С, калькохель. Валерианахель и нервохель можно применять при нервном напряжении, стрессах или заболеваниях, связанных с тройничным или лицевым нервом.

Использование имудона в лечении пародонтита

1. На этапах активного лечения и при проведении курсов поддерживающей терапии **пародонтит** и в качестве эффективного антимикробного средства и в целях повышения защитных свойств слизистой оболочки рта, показано применение препарата "Имудон" по схеме: по 6-8 пилюлок для рассасывания в день, в течение 10 дней.

2. Повторные курсы поддерживающей терапии до достижения стабилизации процесса следует начинать при первых признаках рецидива воспалительных явлений. Только после стабилизации процесса можно определять сроки дальнейших курсов, но не реже 3 раз в год.

3. Многочисленные нарушения в иммунологическом статусе пациентов пародонтитом не являются специфичными, за исключением регуляторного индекса (соотношение хелперных и супрессорных популяций Т-лимфоцитов) $-1,2 \pm 0,03$ при норме 2, который в отличие от типичных форм пародонтита претерпевают достоверных изменений в ходе лечения пациентов.

Иммунотропные средства, усиливающие иммунитет

1. Иммунотропных препаратов природного происхождения

1.1. Иммунотропных препаратов растительного происхождения

Растительные адаптогены (препараты женьшеня, лимонника, заманихи, элеутерококка и т.д.). Данные средства производят преимущественно системное стимулирующее влияние на факторы врожденной резистентности организма и на клеточное звено иммунной системы, поскольку способствуют преимущественному формированию Т-хелперов 1 типа. Кроме иммунотропных свойств, растительные адаптогены оказывают стимулирующее влияние на деятельность ЦНС и сердечно-сосудистой системы, а также повышают продукцию глюкокортикоидов корой надпочечников. Основная проблема применения этих препаратов - проблема передозировки, поскольку в результате "перестимуляции" иммунной системы возможна индукция патологического апоптоза иммунокомпетентных клеток и углубления иммунного дефекта. В связи с указанными аспектами применения растительных адаптогенов должно происходить под пристальным контролем иммунограммы в динамике.

Противопоказания. Повышенная судорожная готовность, эпилепсия, высокая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, перенесенный недавно инфаркт миокарда, гиперкортицизм, повышенная экспрессия на лимфоцитах рецепторов к апоптозу (повышенная готовность к апоптозу).

Препараты эхинацеи. Препараты эхинацеи пурпурной являются одними из наиболее распространенных иммунотропных средств. Препарат действует преимущественно на клеточное звено иммунитета и факторы врожденной резистентности, поэтому достаточно широко применяется при острых и хронических вирусных инфекциях. Основным побочным эффектом препаратов эхинацеи является возможность выявления чрезмерного лимфопрлиферативного эффекта может проявляться увеличением размеров миндалин и шейных лимфоузлов, высоким лимфоцитозом по данным общего анализа крови. Чрезмерный лимфопрлиферативный эффект всегда опасен индукцией апоптоза иммуноцитов, поэтому мы не рекомендуем рутинное применение препаратов эхинацеи при ОРВИ. Данное средство, как и другие иммунотропные препараты, должен назначаться только при наличии клинико-

анамнестических и лабораторных критериев ИДЗ и под контролем иммунограммы.

Манакс. Иммуностимулирующее средство, созданное на основе экстракта растения, более известной под народным названием "кошачий коготь". Кроме выразительного иммуностимулирующего эффекта, манакс оказывает противовоспалительное, противовирусное, противоопухолевое, антиаритмическое, антиагрегантное и гипохолестеринемическое действие. Фармакологические свойства препарата обусловлены наличием в его составе тетра и пентациклических оксииндоловых алкалоидов, гликозидов хинной кислоты, терпенов, сапонины, полифенолов, процианидов, флавоноидов. Средство применяют для устранения иммунных дефектов при ИДЗ, для лечения хронических вирусных инфекций, а также при синдроме хронической усталости, поскольку препарат имеет выразительный антиастенический эффект.

Максимун. Этот растительный иммуностропный препарат с выразительными иммуностимулирующими свойствами. Полученный на основе экстракта гуды и содержит ряд биологически активных компонентов: гликозиды кордиолиозид и тиноспоразид, алкалоиды тиноспорин и протоберберин, Негликозидные гиленин, тиноспоровую кислоту, тиноспорол и гилостерол. Итак, подобно манакс, максимун является поликомпонентным препаратом.

Проведенные исследования указывают на повышение уровня и усиление функциональной активности нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов под влиянием приема препарата. Рекомендательный режим приема - по 1 капсуле трижды в день в течение 10 дней. Контроль иммунограммы при лечении является обязательным.

Иммуностропных препаратов животного происхождения

Эрбисол представляет собой комплекс небелковых природных низкомолекулярных органических соединений негормональной природы, полученных из эмбриональной ткани крупного рогатого скота. В своем составе препарат содержит гликопептиды, пептиды, нуклеотиды, аминокислоты. Фармакологическая активность средства определяется содержанием в нем низкомолекулярных биологически активных пептидов, активизирующих природные эволюционно сформированные контролирующие системы организма, ответственные за поиск и устранение тех или иных патологических изменений. В организме одной из таких систем является иммунная система. Эрбисол активизирует иммунную систему по ускорению восстановления пораженных и уничтожение аномальных клеток и тканей. Основным иммуномодулирующим эффектом препарата проявляется прежде всего из-за действия на макрофагальное звено, ответственное за репарацию поврежденных клеток и восстановление функциональной активности органов и тканей, а также через естественные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты, ответственные за уничтожение пораженных клеток, не способных к регенерации или аномальных клеток (мутантных, злокачественных, вирусоносителей и т.п.). ЭРБИСОЛ также иммунокорректирующее действие.

Форма выпуска: ампулы по 1 или 2 мл.

Миелопид является препаратом пептидной природы, получаемый из культуры клеток костного мозга млекопитающих (свиней или телят). Средство восстанавливает показатели Т- и В-систем иммунитета, стимулирует продукцию антител и функциональную активность иммунокомпетентных клеток, способствует восстановлению ряда других показателей функционирования гуморального звена иммунитета. У взрослых применяют при вторичной иммунной недостаточности с преимущественным поражением гуморального звена, в частности для предупреждения инфекционных осложнений после хирургических вмешательств, травм, остеомиелита, для лечения осложнений при неспецифических легочных заболеваниях, хронических пиодермиях. Препарат вводят под кожу по 0,003-0,006 г (3-6 мг) ежедневно или через день, на курс 3-5 инъекций. Для инъекций разводят непосредственно перед применением содержимое 1 или 2 ампул (3 или 6 мг) в 1 мл изотонического раствора Наси.

Побочное действие: головокружение, слабость, тошнота, гиперемия и болевое

ощущение в месте введения, повышение температуры тела.

Противопоказан беременным и при резус-конflikта.

Форма выпуска: лиофилизированный порошок в герметически закрытых флаконах емкостью 10 мл с содержанием 0,003 г (3 мг).

Тимические препараты

Тималин собой комплекс полипептидных фракций, выделенных из загрудной железы (тимуса) крупного рогатого скота. Препарат осуществляет регулирующее влияние на количество Т- и В-лимфоцитов, преимущественно стимулируя реакции клеточного иммунитета, а также усиливая фагоцитоз. Тималин стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения. Используется при острых и хронических гнойных процессах и воспалительных заболеваниях, при ожоговой болезни, трофических язвах, а также после лучевой или химиотерапии у онкологических больных. Имеются данные об эффективности тималина в терапии рожистой инфекции, хронического пиелонефрита, в химиотерапии туберкулеза легких и других заболеваний.

Т-активин является препаратом полипептидной природы, полученным с загрудной железы крупного рогатого скота. Средство нормализует количественные и функциональные показатели преимущественно Т-звена иммунитета, стимулирует продукцию лимфокинов, в том числе - интерферонов. Используют у взрослых в комплексной терапии инфекционных, гнойных, септических процессов, а также при лимфопролиферативных заболеваниях, рассеянном склерозе, псориазе, рецидивирующем офтальмогерпесе.

Тимоптин - комплекс полипептидов с загрудной железы млекопитающих. По фармакологическим действием и показаниями к применению подобен т-активину.

Средство вводят под кожу. Перед введением растворяют содержимое 1 флакона в 0,5-1,0 мл изотонического раствора Наси. Назначают из расчета 70 мкг на 1 м² поверхности тела (около 100 мкг), на курс - 4-5 инъекций с 4-ден-ными интервалами. При необходимости проводят повторные курсы.

Противопоказан при индивидуальной непереносимости препарата, беременности.

Форма выпуска: лиофилизированный порошок по 100 мкг в герметично закрытых стеклянных флаконах.

Тимакид собой комплекс полипептидов из тимуса телят и ягнят. Индуцирует пролиферацию и дифференциацию Т-лимфоцитов, нормализует соотношение Т- и В-лимфоцитов, активизирует фагоцитарную активность нейтрофилов. По действию и показаниям к применению подобен т-активину. Применяется в виде таблеток сублингвально (или за щеку) за 1-1,5 часов до еды по 1 таблетке 1 раз в 4 дня. На курс - 5-7 таблеток.

Побочное действие возможны аллергические реакции. Форма выпуска: таблетки по 0,25 мг.

Препараты иммуноглобулинов

Принципы иммуноглобулинотерапии. Препараты иммуноглобулинов используются как средства заместительной терапии при гипогаммаглобулинемии путем внутримышечного или внутривенного введения. Преимущества иммуноглобулинов для внутривенного введения:

- препарат можно вводить в большом объеме;
- эффект наступает быстрее;
- отмечается более полное использование препарата
- почти не наблюдается антикомплемментарных активности

В последнее время установлено, что препараты иммуноглобулинов оказывают выраженное иммуномодулирующее действие, расширяет показания к их применению. Так, при синдроме Гийена-Барре, сопровождается гипергаммаглобулинемией, высокая эффективность терапии иммуноглобулинами объясняется именно иммуномодулирующим действием препаратов.

Показания к применению препаратов иммуноглобулинов:

- ИДЗ, в основе которых лежит дефицит антител
- Хронические синупульмональные инфекции на фоне гипогаммаглобулинемии
- Лечение гипогаммаглобулинемии после терапии цитостатиками
- Лечение гипогаммаглобулинемии после лучевой терапии
- При ингибиторной формой гемофилии у взрослых
- При аутоиммунных тромбоцитопениях у взрослых
- При синдромах Гийена - Барре и Кавасаки.

Иммунотропные препараты бактериального происхождения

Препараты лизатов микроорганизмов (вакцинирую иммунотропные препараты).

Имудон. Это антигенный поливалентный комплексный препарат, состоящий из фрагментов инаktivированных микроорганизмов, которые чаще всего встречаются при патологических процессах в ротовой полости. Антигены таких микроорганизмов активируют иммунную систему, проявляется повышением фагоцитарной активности макрофагов, увеличением содержания лизоцима и IgA в слюне повышением количества и активацией плазматических клеток. Поскольку существует так называемый феномен "солидарности слизистых", местный иммунитет усиливается не только в ротовой полости, но и на всех слизистых макроорганизма. Для достижения максимального эффекта препарат рекомендуется использовать после курса дезинтоксикационной терапии.

ИРС-19. Это комплексный препарат лизатов бактерий, которые являются наиболее распространенными возбудителями инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. Лизис микроорганизмов осуществлен путем оригинальной биологической методики, которая позволяет получить непатогенные фрагменты бактерий с сохранившимися специфическими антигенными свойствами.

Показания к применению. Препарат целесообразно использовать для лечения острых и хронических инфекционных заболеваний ЛОР-органов (синусит, ринитов, отитов), трахеит, бронхит, ринотрахеобронхитов, а также в пред- и послеоперационном периоде для профилактики инфекционных осложнений хирургических вмешательств на ЛОР-органах.

Рибомунил. Препарат содержит рибосомы микроорганизмов, которые наиболее часто вызывают инфекции органов дыхания (*Klebsiella pneumoniae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*), а также протеогликаны клеточной стенки *Klebsiella pneumoniae*. Известно, что рибосомы прокариот существенным образом отличаются по структуре от аналогичных органелл эукариотических организмов, что практически исключает возможность перекрестных реакций на аутоантигены человека.

Бронхо-мунал. Это препарат лизатов бактерий, вызывающих инфекции дыхательных путей (*Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria catarrhalis*).

Применение препарата целесообразно при хронических и рецидивирующих инфекциях дыхательных путей (бронхиты, тонзиллиты, фарингиты, риниты, синуситы, отиты). Бронхо-мунала обеспечивает иммунизацию к антигенам наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей путем индукции активации, пролиферации и дифференцировки специфических Т и В-лимфоцитов, а также усиление продукции иммуноглобулинов (преимущественно sIgA, а также IgG). Поскольку срабатывает принцип "солидарности слизистых", которые образуются иммунокомпетентные клетки и иммуноглобулины поступают на все слизистые оболочки, а не только на слизистую дыхательной системы, обеспечивающей генерализованный защитный эффект.

Иммунотропные препараты грибкового происхождения

Иммуномакс является иммунотропных препаратов, полученный из грибов *Lentinula*

edodes и *Grifyla frondosa*. Действующими веществами являются грифолан, который усиливает активность макрофагов, и так называемая D-фракция, которая потенцирует клеточное звено иммунитета. Кроме того, препарат содержит целый ряд субстанций, которые распознаются макрофагами и дендритные клетки как патогензвьязани молекулярные шаблоны, обеспечивает активацию иммунной системы естественным путем. При этом следует отметить, что грибы, из которых получен препарат, содержат молекулярные шаблоны, принадлежащих к разным типам организмов (целлюлозу растений, хитин животных, полисахариды бактерий), что обеспечивает тройную активационную действие на антиген клетки. Весьма полезным свойством является способность препарата нормализовать так называемый метаболический синдром - повышать толерантность к глюкозе, снижать гиперлипидемией, оказывать гепатопротекторный, антиатеро-склеротический и антиоксидантный эффекты. Итак, Иммуномакс может быть рекомендован как иммуностропное средство выбора у лиц пожилого возраста.

Форма выпуска. Выпускается в таблетированной форме для перорального приема.

Натрия нуклеинат (*Natrii nucleinas*) или натриевая соль нуклеиновой кислоты. Получают путем гидролиза дрожжей с последующей очисткой. Препарат способствует ускорению процесса регенерации, стимулирует деятельность костного мозга, вызывает лейкоцитарную реакцию, стимулирует лейкопоз, а также факторы иммунитета: миграцию и кооперацию Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарную активность макрофагов и активность факторов врожденной резистентности. Применяют натрия нуклеинат в комплексной терапии как иммуностимулирующее средство при заболеваниях, сопровождающихся развитием иммунодефицита, в частности при лейкопениях и агранулоцитозе.

Препараты бактериофагов

Препараты бактериофагов являются стерильными филътратами фаголизатов соответствующих бактерий. Действующим фактором является бактериофаги, обладающие способностью разрушать бактерии. Препараты бактериофагов могут быть использованы как средство антибактериальной терапии, прежде всего при гнойных инфекциях.

Препараты рекомендуются с лечебной и профилактической целью при операциях на желудочно-кишечном тракте, при перитонитах, акушерских операциях, ампутациях и открытых переломах костей, ожогах, артритях и др. Препараты бактериофагов могут применяться местно (линименты), ректально, внутриволостной, через рот (за 20-30 мин. До еды).

Иммуностропные препараты синтетического происхождения

Ликопид - имуномодуляционный препарат, по химической природе ИЧ-ацетил-глюкозаминил-ГЧ-ацетил-мурамил-аланил-В-изоглутамин или глюкозо-минилмурамил дипептид (ГМДП). Действующий фактор ликопида (ГМДП) является универсальным минимальным компонентом бактериальной стенки, который играет роль природного модулятора иммунной системы. Ликопид модулирует все звенья иммунной системы, но прежде всего - макрофагально-фагоцитарное звено, поражения которой играет ведущую роль в патогенезе хронических гнойных инфекций.

Полиоксидоний - лиофилизированная пористая масса с желтоватым оттенком, хорошо растворимая в воде и новокаине. Препарат модулирует механизмы иммунной защиты посредством активации фагоцитоза и антителообразования, повышая устойчивость организма к бактериальным и вирусным инфекциям. Полиоксидоний восстанавливает нормальное течение иммунных реакций при тяжелых формах иммунодефицитных заболеваний, в том числе, в результате старения, поражения ионизирующим облучением, терапии стероидами, цитостатиками, а также в условиях опухолевого процесса. Важно отметить, что препарату присущи определенные дезинтоксикационное, антиоксидантное и мембранопротекторное свойства. Средство характеризуется пролонгированным действием, хорошо сочетается с различными

группами лекарственных средств (антибиотиками, противовирусными, противоопухолевыми, антигистаминными, бронхолитическими, гормональными препаратами и др.), не влияет на метаболизм других лекарственных веществ, безопасен при использовании, не вызывает аллергических и других выразительных побочных реакций.

Галавит - новое синтетическое **имунomodulatory** средство. Подобно предыдущим препаратам, основными мишенями действия галавита является антителогенез и фагоцитоз. При применении данного средства отмечается усиление синтеза иммуноглобулинов класса Е и повышение их аффинности к эпитопам патогена. Наиболее вероятно, что повышение аффинитет антител обусловлен прежде всего усилением процессов фагоцитоза, что приводит к трансформации незавершенного фагоцитоза в завершен и повышения качества антигенной презентации. Отличительной чертой Галавита является регуляторное влияние на пролиферацию естественных киллеров и Т-лимфоцитов за счет стимуляции синтеза интерферонов А и В.

Имунофан (0,005% раствор для инъекций) по химической структуре является гексапептидом (арининил альфа-аспарил-лизил-валил-тирозил-аргинин) с молекулярной массой 836 Б, а по внешнему виду - прозрачной, бесцветной жидкостью без запаха.

Имунофан полностью всасывается из места инъекции и быстро разрушается до аминокислот, которые входят в его состав. Препарат присуще иммунорегулирующее, детоксикационное, гепатопротекторное действие. Он вызывает инактивацию перекисных соединений и соединений, имеющих свободные радикалы. Фармакологическое действие этого пептидной имунооксидредуктанта базируется на достижении коррекции иммунной оксидантно-антиоксидантной систем организма.

Препарат применяют у взрослых и детей для профилактики и лечения иммунодефицитных заболеваний различной этиологии. При этом имунофан назначают подкожно или внутримышечно по 1,0 мл 1 раз в сутки. Курсовое количество инъекций определяется в зависимости от патологии, состояния больного, характера базисного лечения.

Левамизол. Средство сочетает антигельминтное и иммуностимулирующее действие. Механизм антигельминтного эффекта основывается на специфическом ингибировании фермента сукцинатдегидрогеназы, кроме того, левамизол повышает общую сопротивляемость организма и может быть использован как средство для иммунотерапии. Препарат избирательно стимулирует регуляторную функцию Т-лимфоцитов, благодаря чему способен усиливать слабую реакцию клеточного иммунитета, ослаблять сильную, но не действовать на нормальную.

Препараты из интерферогенный активностью (индукторы эндогенного интерферона)

Полудан является полиаденил-уридилевой кислотой. Препарат имеет интерферогенно**е** активностью, благодаря чему проявляет противовирусное действие. Используют у взрослых при вирусных заболеваниях глаз. Назначают в виде глазных капель и инъекций под конъюнктиву.

Циклоферон - препарат, который при поступлении в организм приводит к существенному повышению продукции эндогенного интерферона. Результатом такого эффекта является усиление клеточного звена иммунитета. Препарат применяют при инфекциях, вызванных внутриклеточными микроорганизмами, в частности в случае различных вирусных инфекций (вирус простого герпеса, опоясывающий лишай, Эпштейна-Барр вирус, ЦМВ, аденовирус и другие). Кроме того, циклоферон можно применять в качестве вспомогательного средства при лечении ИДЗ, в основе которых лежит дефект клеточного звена. Преимущество циклоферона над препаратами интерферонов заключается в мягкой действии (лучшей переносимости) и отсутствии подавляющего эффекта на синтез эндогенного интерферона.

Амиксин. Данный препарат является пероральным индуктором эндогенного

интерферона пролонгированного действия. Показания к применению амиксина такие же, как и для препаратов интерферонов.

Препараты интерферонов

Биологический эффект интерферонов можно условно разделить на противовирусный, антибактериальный, антипролиферативный, противоопухолевый, иммуномодуляционный и радиопротекторный компоненты. Важно отметить, что интерфероны играют контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза организма.

Сегодня известно более двух десятков интерферонов (ИФН). Все разнообразие этих цитокинов можно сгруппировать в 3 класса молекул, имеющих различные индукторы, клетки-продуценты и различаются по функциональной активности. Однако все они сохраняют основную функцию - обеспечение нуклеиновой гомеостаза путем осуществления непосредственной защиты от экспрессии чужеродного генетического материала.

С одной стороны, ИФН стимулируют фагоцитоз, активность естественных киллеров (НК), экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости; с другой подавляют образование антител, развитие анафилактического шока и других atopических реакций, уменьшают интенсивность пролиферации лимфоцитов, снижают ответ иммунной системы на трансплантат и реакции связывания комплемента.

Существуют и широко используются в клинической практике многочисленные медицинские препараты ИФН. Последние делятся по типу активного компонента и по технологии получения (на природные [ИФН первого поколения] и рекомбинантные [ИФН второго поколения]).

Иммунотерапия - это комплекс лечебных мероприятий, которые реализуются путем прямого или косвенного влияния на иммунную систему организма.

К основным направлениям иммунотерапии относят иммуностимуляцию, иммунокоррекцию, иммуномодуляцию и иммуносупрессию. При иммуностимулирующей терапии лечебное воздействие достигается за счет прямого стимулирующего влияния на компоненты иммунной системы. Свойствами иммуностимуляторов обладают адаптогены (женьшень, китайский лимонник, элеутерококк), а также препараты эхинацеи. В случае иммуносупрессивной терапии лечебным средством является подавляющее (супрессивное) воздействие на иммунную систему. В качестве иммуносупрессоров выступают цитостатики различных классов и препараты группы глюкокортикоидов. При этом следует подчеркнуть, что эндогенные глюкокортикоиды является скорее иммуномодуляторами, чем прямыми иммуносупрессорами. Сущность иммунокоррекции заключается в изменении направления иммунного ответа. В частности, неэффективный иммунный ответ против вирусных патогенов может быть обусловлен развертыванием преимущественно гуморальных реакций иммунитета. При этом надлежащее иммунокорригирующее влияние обеспечивает применение иммуотропных средств, которые активируют клеточное звено иммунного ответа (например, препаратов интерферонов). В случае иммуномодуляции под влиянием применяемых иммуотропных средств происходит повышение эффективности иммунного ответа в пределах устойчивого направления ее развертывания. Так, например, к иммуномодулирующему воздействию можно отнести повышение аффинности антител или трансформацию незавершенного фагоцитоза в заверченный (в частности при применении ликопада или полиоксидония).

Показания к иммунотерапии должны быть четко обоснованы в каждом конкретном случае с учетом степени ее необходимости и сроков проведения. Иммунотерапия может применяться в моно- и комбинированном режиме. Моноиммунотерапия используется у больных с изолированным дефектом иммунитета и заключается в назначении одного иммуотропных препаратов с учетом индивидуальных особенностей организма больного.

Иммунопрофилактика - комплекс профилактических мероприятий, конечный эффект которых достигается за счет воздействия на иммунную систему.

Иммунореабилитация - комплекс реабилитационных вмешательств, которые

применяются для восстановления нарушенных показателей иммунной системы после перенесенной тяжелой болезни, патологического состояния, проведенной цитостатической терапии.

Сегодня существует два подхода к назначению иммуностимулирующих средств. Согласно первому, считается, что в связи с тесной взаимосвязанностью иммунных механизмов не существует препаратов, которые бы действовали только на одно звено иммунитета или на один иммунологический показатель. Также утверждается, что нет только иммуномодулирующих или иммунокорректирующих средств, поскольку все такие иммуностимулирующие препараты оказывают стимулирующий эффект на иммунную систему, то есть являются иммуностимуляторами. При любом дефекте можно применять любое иммуностимулирующее средство, которое усиливает иммунитет.

Основные принципы назначения иммуностимулирующих препаратов:

- 1) назначение их только при иммунодефицитных заболеваниях;
- 2) предварительное применение дезинтоксикационной терапии для улучшения функции элиминационных органов (ферменты, сорбенты, инфузионная терапия);
- 3) корректный выбор препарата в зависимости от степени нарушения функции того или иного звена иммунитета и стадии патологического процесса;
- 4) предварительное определение индивидуальной чувствительности к препаратам, а иногда - и к дозе препаратов *in vitro*;
- 5) расчет оптимальной дозы препарата;
- 6) определение индивидуальной схемы введения;
- 7) у детей и пожилых людей необходимо соблюдение принципа медленного постепенного увеличения дозы иммуностимулирующих препаратов.

Для иммунной системы характерна четкая сбалансированность работы систем и антисистем, последовательность этапов реагирования. Планируя лечение иммуностимулирующих препаратов, необходимо четко определить клинко-иммунологическую стадию острого воспалительного процесса и степень нарушения иммунного механизма.

В период развития и разгара клинических проявлений целесообразно применение иммуномодулирующей или иммунокорректирующей терапии. Однако если период разгара протекает слишком бурно и угроза формирования синдрома системного воспалительного ответа (см. "Иммунологические аспекты сепсиса") целесообразно короткий курс иммуносупрессивной терапии (глюкокортикоиды, инфликсимаб). В период реконвалесценции, когда антигенная нагрузка значительно уменьшается, возможно проведение иммуностимулирующей терапии. Кроме того, именно в этот период острого воспалительного процесса целесообразно применять иммуностимулирующие препараты с вакцинирующим эффектом, которые в основном получены на основе лизатов микроорганизмов (Бронхо-мунал, Имудон, Рибомунил).

В случае глубоких и запущенных иммунных дефектов возникает потребность в/м или в/в введении иммуностимулирующих препаратов. Если же иммунные расстройства умеренной глубины и возникли недавно, можно ограничиться пероральным приемом лекарств.

Поскольку иммунный дефект при ИДЗ имеет устойчивый характер, часто приходится проводить несколько курсов иммунотерапии с интервалами в 1-3 месяца. Направления лечения вторичной иммунной недостаточности включают те же компоненты, что при ИДЗ, однако не предусматривают применения собственно иммуностимулирующих препаратов.

Профилактика иммунодефицитных заболеваний

Иммунопрофилактика в широком смысле этого слова является первоочередной и важнейшей задачей клинической иммунологии. Иммунопрофилактика включает:

- первичную профилактику - комплекс мероприятий, направленных на исключение воздействия факторов, которые способствуют развитию ИН и ИДЗ;

- специфическую иммунопрофилактику - широкую вакцинацию детского населения, которая проводится с целью защиты от инфекционных заболеваний путем создания иммунной прослойки;

- неспецифическую профилактику - мероприятия, направленные на повышение механизмов врожденной резистентности организма.

ИДЗ чаще всего возникают на ранних этапах онтогенеза и вызываются следующими факторами:

- рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями;
- вредными воздействиями на беременную (ядами, токсинами производственного или бытового характера);
- эндокринными нарушениями;
- психоэмоциональными стрессами.

Из лечебных средств, которые могут привести к иммунологическим расстройствам, в практике наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные средства, сульфаниламиды, антибиотики и антигистаминные препараты (блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов). Для профилактики иммунодефицитных заболеваний необходимо придерживаться четких показаний к назначению указанных средств, рекомендуемых доз и срока применения препарата при различной патологии.

Среди антибактериальных средств наиболее выраженный иммуносупрессивный эффект оказывают тетрациклин и левомицетин. С другой стороны, пиразинамид и фуразолидон усиливают фагоцитоз. Эти препараты можно назначать коротким курсом в случаях незавершенного фагоцитоза, поскольку они улучшают условия слияния фагоцитарных вакуолей с лизосомами.

В клинической практике прочно утвердилась традиция включать в комплекс терапии любого воспалительного процесса антигистаминные средства. Известно, что гистамин является медиатором аллергических реакций, однако его биологическая роль не ограничивается указанным эффектом и намного шире. Гистамин - скорее физиологический регулятор тканевого и иммунного гомеостаза, чем простой медиатор аллергии.

Антигистаминные препараты не только подавляют действие гистамина как воспалительного медиатора, но и блокируют все остальные его биологические функции. Поэтому назначение антигистаминных препаратов должно быть четко обоснованным, поскольку может привести к неблагоприятным последствиям. Так, при хеликобактерной инфекции блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов могут усилить язвообразование, поскольку снимают гистамин-индуцированную иммуносупрессию, усиливая воспаление в месте пребывания патогена.

Материалы для самоконтроля:

А. Задания для самоконтроля:

1. Исчезновение иммуноглобулинов из сыворотки крови после воздействия на организм человека предельнодопустимых физических и психоэмоциональных нагрузок обусловлено:

- а) диффузией иммуноглобулинов в ткани;
- б) сорбцией иммуноглобулинов на форменных элементах крови и их ускоренным выделением из организма;
- в) «сгоранием» в цикле Кребса.

2. Какой вид иммунитета формируется в организме после воздействия бактериофагов?

- а) активный;
- б) пассивный;
- в) бактериофаги не индуцирует развитие иммунитета;

- г) неспецифический;
- ж) специфический.

3. Какой вид иммунитета формируется под действием анатоксина?

- а) активный;
- б) пассивный;
- в) неспецифический;
- г) анатоксин не индуцирует развитие иммунитета.

4. Целесообразно назначение интерферона и его индукторов на ранних стадиях СПИДа?

- а) да;
- б) нет.

5. Укажите влияние адъювантов на иммуногенность антигена:

- а) усиливают;
- б) уменьшают;
- в) не влияют;
- г) нейтрализуют.

6. Адъюванты - это неспецифические вещества, используемые для:

- а) усиление иммунологической толерантности;
- б) усиление продукции антител
- в) устранение циркулирующих антител.

7. Стоит ли делать прививки против дифтерии, если пациент перенес эту инфекцию?

- а) да;
- б) нет;
- в) в зависимости от характера течения заболевания;
- г) через 10 лет после перенесенного заболевания.

8. Антитоксины - это:

- а) антитела, нейтрализующие токсины
- б) антитела, усиливающие биологическое действие токсинов
- в) небелковые факторы, нейтрализуют токсины
- г) гаптены, тормозящие образование токсинов.

9. Существует ли специфическое лечение ВИЧ-инфекции?

- а) да;
- б) нет;
- в) в отдельных случаях.

10. К иммуномодуляторам бактериального происхождения относятся:

- а) имунофан;
- б) имудол;
- в) тактивин;
- г) Рибомунил;
- д) ИРС-19;
- е) полиоксидоний.

Б. Задачи для самоконтроля:

Задача №1

Больной П., 18 лет попал в наркологическое отделение для лечения наркомании. В течение 1 года и 8 месяцев делает инъекции наркотиков. При осмотре врач обнаружил дефицит веса (рост 174 см, вес 51 кг), увеличение всех групп лимфатических узлов,

увеличение печени и селезенки. Признаки рецидивирующей герпетической инфекции. Имеет хроническую диарею. На протяжении последних 6 месяцев трижды болел пневмонией, сейчас беспокоит сильный кашель. Данные клинической иммунограммы: Ig G 24 г/л; Ig A 10 г/л; Эр 3,8x10¹²/л, Л 3,3x10⁹/л; Б 1%; Е 3%; П/я 4%; С/к 51%; Мон 8%; Лим 33%; Тл (CD52) 40%; Тх (CD4) 9%; Тс (CD8) 14%; Тх: Тс - 0,6.

Вопрос: Какое заболевание имеет больной? Тактика врача? Назначить иммуностимулирующие лечение больному.

Задача № 2

Больная Л., 35 лет. Жалуется на повышение температуры тела, озноб, утомляемость, наличие высыпаний на лице, губах, крыльях носа, подбородке. Заболела вчера ночью, когда почувствовала озноб, жгучая боль вокруг губ. Утром появились высыпания. Накануне попала под холодный дождь. С анамнеза известно, что Л. страдает рецидивирующей герпетической инфекцией. Данные обследования: Общий анализ крови: Эр. 3,8 x 10¹²/л, Нв 112 г/л, Л. 3,6 x 10⁹/л, Б. 1%, Е. 4%. П. 11%, С. 49%, Лим. 25%, Мон. 10%, СОЭ 7 мм, Тл. 14%, Вл. 37%, ТХ 34%, Тс 8%, В 49%, IgG 18,5 г/л, IgA 4,5 г/л, IgM 1,8 г/л.

Обнаруженные IgM - и IgG - антитела к вирусу простого герпеса.

Вопрос:

- 1) Диагноз?
- 2) Ваша клиническая тактика ведения больного? Назначить лечение больному.

Рекомендованная литература:

Основная:

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей: 4 изд., доп. – Киев: ООО «Полиграфплюс», 2010. - 552 с.
2. Бобырев В.М., Ляховский В.И. Клиническая иммунология и аллергология. Учебное пособие. - Полтава, 2011. - 128 с.
3. Казмирчук В.С., Ковальчук Л. В. Клиническая иммунология и аллергология. - Винница: Новая Книга, 2010. - 528 с.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А. и соавт. Руководство по клинической иммунологии для практикующих врачей, 2009. - 283с.

Дополнительная:

1. Бернадский Ю.И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии – М.: Медицинская литература, 2003. - 416 с.
2. Герберт Ф. Вольф, Эдит М. Ратейцхак, Клаус Ратейцхак Пародонтология / Пер. с нем О. Лукинская. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.
3. Грудянов А.И., Чупахин П.В. Методика направленной регенерации тканей. – М.: МИА, 2007. – 64 с.
4. Ламонт Ричард Дж., Лантц Мэрилин С. Микробиология и иммунология для стоматологов пер. с англ. Леонтьева В.К. - М.: 2010 – 502 с.
5. Основы клинической иммунологии (учебное пособие для медицинских вузов) пер. с англ. Э. Чепель, М. Хайни, С. Мисбах, Н. Сновден. - М: Гэотар-Медиа, 2008. - 416 с.
6. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Пособие по клинической иммунологии для практических врачей. - К.: ТОВ. «Доктор-Медиа», 2007. - 325 с

<http://www.esmo.org>.

<http://www.fda.gov>.

<http://www.medicaldaily.com/immune-system>

<http://www.who.int/mediacentre>

<http://www.medicalnewstoday.com>

<http://www.sciencedaily.com>

Методические рекомендации составлены

ас. Ляховской Н.В.