

УДК 615.9

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ИММУНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

DOI: 10.36946/0869-7922-2020-2-10-16

Е.Б. Шустов¹, А.Е. Ким², М.Б. Иванов¹

¹ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБ ВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Целью статьи является обобщение информации о возможных молекулярных мишенях, обеспечивающих реализацию иммунотоксического действия лекарственных средств для последующего совершенствования методического аппарата иммунотоксикологических исследований новых лекарственных средств и оценки перспективности развития новых направлений иммунофармакологии. Отражены результаты информационного поиска по представленным производителями зарегистрированных в России лекарственных средств официальных данных (инструкции по применению, клинические рекомендации, отчеты по биомедицинским и клиническим исследованиям), а также данных фармакологического мониторинга безопасности их применения, проводимого Росздравнадзором России. Проанализированы инструкции по применению 524 действующих международных непатентуемых наименований лекарственных средств, охватывающих суммарно более 5000 дженериков в различных формах выпусках и дозировках. Объектом поиска были данные о нежелательных побочных эффектах действия препаратов, имеющих отношение к системе иммунитета человека.

Проведенный анализ показал, что иммунотоксическое действие описано для 40,6% из 524 активных фармакологических средств. Клинико-патогенетические характеристики позволили выявить несколько кластерных групп, которые могут быть охарактеризованы как иммунотоксические синдромы: аллергический, иммунодепрессивный, лимфотропный, генерализованной цитокиновой реакции, реактивации иммунного ответа, иммунной активации онкогенеза. Молекулярные мишени иммунотоксического действия определялись исходя из известных механизмов действия анализируемых лекарственных средств.

Ключевые слова: аллергия; иммунотоксичность; иммунотоксикология; иммунодепрессия; лекарственные средства; молекулярная фармакология.

Цит: Е.Б. Шустов, А.Е. Ким, М.Б. Иванов. Молекулярные мишени иммунотоксического действия лекарственных средств. Токсикологический вестник. 2020; 2: 10-16

Введение. Система иммунитета – одна из наиболее сложных по своей структуре функциональных систем организма. Важной особенностью системы иммунитета является ее тесная взаимосвязь с эндокринной и нейромедиаторной системами регуляции, что обеспечивается как способностью иммунцитов продуцировать нейромедиаторные молекулы и тропные к эндокринным клеткам регуляторные факторы, так и наличием на поверхности иммунцитов разнообразных рецепторов к гормонам и нейромедиаторам. Поэтому различные сбои в работе иммунной системы зачастую являются признаком рас-

гласования регуляторных систем организма, а координированная работа системы иммунитета может быть необходимым условием адекватной работы других регуляторных систем организма и переносимости различных стрессоров [1].

Имунотоксикология – современное направление токсикологии, изучающее повреждающее действие ксенобиотиков (включая лекарственные средства) на систему иммунитета, а также влияние факторов иммунитета на токсикокинетику и токсикодинамику экзогенных для организма синтетических или природных соединений [2]. При этом повреждение системы иммунитета

Шустов Евгений Борисович (Shustov Evgeny Borisovich), доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», shustov-msk@mail.ru;

Ким Алексей Евгеньевич (Kim Alexey Evgenyevich), кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры патологической физиологии ФГБ ВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, alexrap@mail.ru;

Иванов Максим Борисович (Ivanov Maksim Borisovich), доктор медицинских наук, директор ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», m.b.ivanov@toxicology.ru.

может быть как результатом прямого, так и непрямого действия ксенобиотиков. Кроме того, на ксенобиотики (или их метаболиты) может развиваться иммунная реакция с образованием антител. В результате реакции биотрансформации возможна модификация токсичных соединений, в результате чего они приобретают свойства антигена, а также образование антител к комплексу ксенобиотик – антиген [3, 4].

Под иммунотоксическим действием традиционно понимают модифицирующее влияние ксенобиотиков и лекарственных средств на иммуногенез, включая иммуносупрессию и гиперстимуляцию иммунитета, способное привести к снижению резистентности организма к инфекции, повышению риска онкологических заболеваний, развитию аутоиммунной патологии и алергизации организма [5].

Влияние на систему иммунитета, как специфического, так и неспецифического, является типичным для многих представителей лекарственных средств. Оно может быть как целью их применения, являясь при этом главным действием различных иммунодепрессантов и иммуностимуляторов, но в большинстве случаев иммунотоксические эффекты являются нежелательными побочными реакциями на прием лекарственных средств.

Иммуотропные нежелательные побочные реакции на прием лекарственных средств выявляются как в процессе доклинического изучения, так и в процессе клинических исследований и испытаний [6]. Выявленные на этих этапах иммуотропные реакции, возникновение которых сопряжено с приемом лекарственных средств в терапевтических дозах, включены в официальные инструкции по применению данных лекарственных средств, что позволяет рассматривать эти документы как источник информации для анализа.

Частота встречаемости и основные характеристики иммунотоксических синдромов при применении лекарственных средств в терапевтических дозах

Нами проанализированы инструкции по применению 524 действующих международных непатентуемых названий лекарственных средств, охватывающих суммарно более 5000 дженериков в различных формах выпуска и дозировках [7]. Если какое-либо осложнение было охарактеризовано по частоте встречаемости как «редко», «очень редко», «в отдельных случаях», «в единичных случаях», то оно не включалось в аналитическую базу данных. Установлено, что иммунотоксическое действие в той или иной степени выраженности описано для 213 из 524 активных фармакологических средств, что составляет 40,6% от их общего числа. Клинико-патогенети-

ческие характеристики позволили выявить несколько кластерных групп, которые могут быть охарактеризованы как иммунотоксические синдромы. В двух кластерах иммунотоксические синдромы, в свою очередь, по принципу сходства дифференцировались на два уровня по выраженности (тяжести) своего проявления. Данные о частотах встречаемости иммунотоксических синдромов при применении лекарственных средств в терапевтических дозах в общем массиве зарегистрированных в России базовых препаратов представлены в таблице 1.

Аллергический синдром является самым частым проявлением иммунотоксического действия лекарственных средств. По своему механизму возникновения он в основном реализуется как реакция взаимодействия лекарственного препарата или его метаболита, а также вспомогательного вещества, используемого в процессе изготовления готовой лекарственной формы препарата, с циркулирующими в организме человека антителами - реакинами, относящихся к классу иммуноглобулинов E и некоторым типами иммуноглобулинов G. При этом происходит формирование развернутого комплекса аллергических реакций (кожный зуд, крапивница, гиперемия кожи и слизистых, их отек и набухание, экссудация, бронхоспазм, кашель, чихание, дилатация сосудов с резким снижением артериального давления и развитием коллаптоидных реакций). Чаще всего эти реакции первоначально происходят в месте контакта аллергена с организмом, однако после всасывания препарата в кровь контакт аллергена с реакинами, фиксированными на различных клетках, может происходить в любом месте организма, в том числе и удаленных от места введения препарата.

Проведенный анализ инструкций по применению лекарственных средств показал, что подобные простые аллергические реакции являются самыми массовыми и могут встречаться при приеме 30% наименований лекарственных средств. Необходимо отметить, что при анализе по принадлежности препаратов, для которых характерны простые, не тяжелые аллергические реакции, к фармакологическим группам, какой-либо закономерности не выявлено, хотя они несколько более часто встречаются при приеме антибиотиков, противоопухолевых, иммунодепрессантов, противомикробных средств и нейролептиков.

В ряде случаев в ответ на введение лекарственного средства в организме человека могут формироваться генерализованные аллергические реакции, оцениваемые как более тяжелые формы нежелательных побочных реакций, требующих от медицинского персонала оказания неотложной помощи. К ним относятся такие

Таблица 1

Характерные синдромы проявления иммунотоксического действия лекарственных средств при приеме в терапевтическом диапазоне доз

Иммунотоксический синдром	Число наименований препаратов (МНН)	Частота встречаемости (%)
Без иммунотоксических проявлений	311	59,4
Аллергический синдром легкий	155	29,6
Аллергические синдром генерализованный	45	8,6
Иммунодепрессивный синдром легкий	60	11,5
Иммунодепрессивный синдром выраженный	32	6,1
Лимфотропный синдром	13	2,5
Синдром генерализованной цитокиновой реакции	5	1
Аутоиммунный синдром	3	0,6
Синдром реактивации иммунного ответа	2	0,4
Синдром активации онкогенеза	1	0,2

Примечание: суммарная частота встречаемости превышает 100%, так как для многих препаратов было характерно наличие нескольких проявлений.

проявления аллергии, как ангионевротический отек, анафилаксия и анафилактоидные реакции, бронхоспазм, токсикодермолиз. Генерализованные тяжелые аллергические реакции в основном присущи антибиотикам, противовирусным анти-ВИЧ препаратам, противомикробным – производным фторхинолона, противоопухолевым препаратам и противоэпилептическим средствам.

В редких случаях лекарственный препарат, не обладая существенными антигенными свойствами, вступает во взаимодействие с тканевыми белками, модифицируя их структуру с приобретением свойств антигенных детерминант. При этом комплекс «тканевой антиген – антитело» оседает в тканях, вызывая развитие в них клеточных аллергических реакций замедленного типа. В качестве примера такой реакции можно привести иммунотоксическое действие циклического липопептидного антибиотика даптомицина, проявляющееся образованием эозинофильных инфильтратов в легких и буллезной сыпью на коже. По подобному механизму клеточной аллергической реакции может развиваться лекарственная нефропатия, угнетение всех ростков кроветворения, гемолитическая анемия, характерные для противоопухолевых средств.

Проявлениями синдрома вторичного лекарственного иммунодефицита являются повышение рисков развития инфекционных заболеваний у пациентов на фоне проводимой лекарственной терапии. В подавляющем большинстве случаев вторичный лекарственный иммунодефицит является неспецифическим. Он связан с угнетением лейкоцитарного ростка кроветворения, снижением фагоцитарной активности макрофагального звена и завершенности фагоцитоза), выработки неспецифических гуморальных факторов иммунной защиты (лизоцима, пропердина). Вторым по значимости механизмом формирования лекарственного иммунодефицита является лимфоцитарно-цитокиновый, который проявляется лимфопенией и нарушением цитокиновых механизмов регуляции межклеточного взаимодействия клеток иммунной системы, в свою очередь ведущих к снижению выработки интерлейкинов, иммуноглобулинов и интерферонов. Лекарственный иммунодефицит проявляется обострениями хронических инфекционных процессов, а также частотой и выраженностью респираторно-вирусных инфекций и их бактериальных осложнений, герпес-ассоциированных заболеваний, вирусных заболеваний при контакте.

По степени выраженности синдром лекарственного иммунодефицита может быть разделен на две группы проявлений – легкую (умеренную) и среднюю. Легкая иммунодепрессия характерна для антибиотиков (Ванкомицин, Доксициклин, Канамицин, Линкомицин, Оксацилин, Рифабутин, Рифамицин, Рокситромицин, Спирамицин, Тикарциллин), противоэпилептических (Карбамазепин, Клоназепам, Ламотриджин, Оксакарбазепин, Фенитоин) и противоопухолевых (Аминоглутатемид, Бендамустин, Доксорубин, Мелфалан, Метотрексат, Пегаспаргаза, Темсиrolimus, Флударабин, Эксеместан, Этопозид) средств. Иммунодефицит тяжелой степени может быть проявлением иммунотоксического действия высоких доз противоопухолевых (Аспарагиназа, Азациитидин, Блеомицин, Бусульфид, Дазатииниб, Децитабин, Кабазитаксел, Меркаптопурин, Руксолитиниб, Топотекан, Трабектедин, Циклофосфамид, Цисплатин) средств и глюкокортикоидов, или главного действия иммунодепрессантов (Азатиоприн, Базиликсимаб, Белимуаб, Канакинумаб, Микофенолат мофетин, Сиролимус, Такролимус, Эверолимус).

Лимфотропный синдром проявляется лимфопенией, лимфоаденопатией, снижением уровня иммуноглобулинов и цитокинов. Его проявления встречаются при курсовом применении таких препаратов, как Налтрексон, Аценокумарол, Бетаметазон, Эверолимус, Ацикловир, Индинавир, Маравирок, Энфувиртид, Бендамустин, Меркаптопурин, Темсиrolimus, Эксеместан, Этосуксимид, Финголимод.

Синдром генерализованного цитокинового ответа связан с усилением образования провоспалительных цитокинов (интерлейкинов, фактора некроза опухоли) и проявляется гриппоподобной реакцией на прием препарата (кратковременное повышение температуры, отек и набухание слизистой носа и верхних дыхательных путей, ломота и болезненность в мышцах и суставах, их легкая припухлость). Такая иммунотоксическая реакция характерна для препаратов из группы цитокинов (интерфероны альфа, бета, гамма, и эпоэтины), а также ингибитора костной резорбции золендроновой кислоты.

Проявления аутоиммунного процесса (как правило, обострения уже имеющегося заболевания) иногда ассоциируют с последствием приема противолепрозного препарата дапсон, а также ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента эналаприлата. И если реакция на прием дапсона, скорее всего, связано с антигенной модификацией метаболитами препарата тканевых белков, то для этамзилата более вероятным может быть накопление брадикинина и воспроизведение им аутоиммунных проявлений.

Синдром восстановления иммунитета отмечается как реакция на прием антиВИЧ препаратов (чаще всего – дарунавирин и этравирин) у ВИЧ-инфицированных больных. Он заключается в частичном иммунном ответе при обострении хронических заболеваний (как инфекционных, так и аутоиммунных). В типичном виде он проявляется усугублением и обострением уже имеющегося хронического заболевания при применении антиретровирусной терапии, которая выступает как толчок к возникновению обострения. Описано проявление этого синдрома и как острое проявление аутоиммунного процесса уже ранее (до начала антиВИЧ-терапии) прореченного заболевания.

Синдром обострения опухолевого роста был описан при применении только одного препарата – маравирока. Он относится к классу препаратов-антагонистов хемокиновых рецепторов CCR5, необходимых для связывания ВИЧ с клеткой и для проникновения вируса внутрь нее. Так как под влиянием препарата ослабляются хемокиновые механизмы Т-клеточного контроля опухолевых клеток, что и ведет к обострению онкогенеза, данное проявление неблагоприятного действия маравирока отнесено к иммунотоксическому его действию.

Несмотря на достаточно разносторонние проявления иммунотоксического действия лекарственных средств, в процессе доклинической оценки безопасности новых препаратов оценивается только его несколько феноменов [8, 9]. Существующие представления о ходе развития защитных реакций иммунной системы свидетельствуют о том, что в эксперименте обнаружить повреждения в иммунной системе под воздействием химических или фармакологических средств с большей вероятностью можно при использовании модели антигенного стимула, т. е. на фоне развития специфического иммунного ответа, включающего в себя все этапы иммунного реагирования [10]. Основными (и обязательными) тестами при этом являются следующие: оценка гуморального иммунного ответа (определение титра антител к эритроцитам барана в сыворотке мыши посредством гемагглютинации); оценка клеточного иммунного ответа (в реакции гиперчувствительности замедленного типа к гаптену или эритроцитам барана); оценка фагоцитарной активности (фагоцитоз латексных ФИТЦ-меченных частиц перитонеальными макрофагами мыши); анализ гематологических показателей (число лейкоцитов и лейкоцитарная формула).

Молекулярные мишени иммунотоксического действия лекарственных средств

Анализ известных молекулярных мишеней представленных в клинической практике иммунодепрессантов (табл. 2) показал, что их пода-

вляющее число направлено на предотвращение активации клеток иммунной системы (связывание циркулирующих в крови факторов активации лимфоцитов, блокада рецепторов к цитокинам или киназ активирующих сигнальных путей, ингибирование процессов синтеза нуклеиновых кислот в активированных лимфоцитах) [11].

Некоторые иммунодепрессанты реализуют свое действие путем лизиса активированных клеток (активация антителозависимой или комплементзависимой цитотоксичности, активация процессов апоптоза, расщепление ДНК активи-

рованными эндонуклеазами). Более мягкое (но и менее специфическое) иммунодепрессивное действие связано с мишенями – ферментами синтеза нуклеотидов или нуклеиновых кислот в активированных лимфоцитах.

Молекулярные механизмы иммуностимулирующего действия в основном связаны с блокированием механизмов иммунодепрессии (табл. 2) и изменением внутриклеточного пула циклических нуклеотидов – цАМФ и цГМФ [12]. Активация аденилатциклазы и вызванное ей накопление цАМФ осуществляется за счет стимуляции

Таблица 2

Молекулярные мишени иммунодепрессивного действия лекарственных средств

Мишень	Препарат	Механизм действия, эффекты
Внеклеточные мишени (связывание циркулирующих факторов активации)		
ИЛ-1	Canakinumab	Связывание циркулирующего ИЛ-1, снижение ИЛ-1-сигнального пути, снижение секреции ИЛ-6, ЦОГ
ФНО- α	Certolizumab	Связывание циркулирующего ФНО- α , выключение его биологических эффектов
Субъединица р40 ИЛ-12 и ИЛ-23	Ustekimumab	Препятствие связывания ИЛ-12 с β 1-субъединицей рецептора к ИЛ-12, снижение сигнальной функции ИЛ-12
BLyS (фактор выживания и стимулирования В-лимфоцитов)	Belimumab	Связывание циркулирующего фактора, снижение дифференцировки и пролиферации антител-продуцирующих клеток, усиление апоптоза лимфоцитов, снижение их устойчивости к повреждающим факторам
Мембранные мишени (рецепторы, киназы)		
CD11a (активированные Т-лимфоциты)	Efalizumab	Блокирование рецептора, нарушение взаимодействия с CAM-1, снижение активности Т-хелперов, НК-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, блокирование выхода лимфоцитов из сосудистого русла
CD20	Rituximab	Выключение сигнального пути, связанного с CD20-комплексом
CD25 (IL-2R)	Basiliximab, Daclizumab	Блокада рецептора, остановка активации лимфоцитов, связанной с ИЛ-2, выключение реакции отторжения трансплантата
CD52	Alemtuzumab	Связывание с рецептором, активация антитело-зависимой и комплемент-зависимой цитотоксичности
CD80, CD86	Abatasept, Belatasept	Блок рецепторов, ингибирование CD28-ко-стимуляции Т-лимфоцитов, снижение их пролиферации, продукции ИЛ-2, ИЛ-4, ИФ- β , ФНО- α
SIP-рецепторы лимфоцитов	Fingolimod	Блокада миграционной способности лимфоцитов, запирающие их в лимфатических узлах и селезенке
Рецептор к ИЛ-6	Tocilizumab	Выключение сигнальной функции ИЛ-6
Киназа рецептора ИЛ-1	Calcipotriol, Diacerein	Блокирование сигнального пути ИЛ-1, снижение активности лимфоцитов

Янус-киназы 1-3	Tofacitinib	Блокирование сигнального пути цитокинов (Интерферон- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21 и др.)
Кальциневрин лимфоцитов	Ciclosporin, Pimecrolimus	Блокирование активации сигнального пути кальциневрина, предотвращение активации Т-лимфоцитов, снижение выработки ИЛ-2
ФНО- α (p55 и p75 рецепторы)	Adalimumab, Etanercept, Infliximab	Блокада рецепторов, выключение биологических эффектов ФНО
ФНО- α	Golimumab	Блокада рецепторов, связывание циркулирующего фактора, выключение биологических эффектов ФНО
Внутриклеточные (внутриядерные) мишени		
Дигидрооротат-дегидрогеназа	Leflunomide	Ингибирование синтеза пиримидиновых нуклеотидов, снижение пролиферации активированных лимфоцитов
ИМФ-дегидрогеназа	Mycophenolate	Ингибирование синтеза гуаназиновых нуклеотидов, снижение пролиферации активированных лимфоцитов
Полимераза нуклеиновых кислот лимфоцитов	Azathioprine, Cladribine	Блокирование пролиферации и функций В- и Т-лимфоцитов, снижение клеточной цитотоксичности
Рибонуклеотид-редуктаза лимфоцитов	Cladribine	Ингибирование синтеза дезоксинуклеотидов, снижение пролиферации лимфоцитов
Эндонуклеаза лимфоцитов	Cladribine	Разрывы нитей ДНК, лизис лимфоцитов
Иммунофиллин (FKPВ-12)	Sirolimus	Комплекс блокирует mTOR-киназу, обрывая сигнальный путь пролиферации и дифференцирования лимфоцитов
цАМФ-фосфодиэстераза-4	Roflumilast	Уменьшение продукции провоспалительных цитокинов и лейкотриенов

пуриновых P1 (аденозиновых A2) -рецепторов, β 2-адренорецепторов, H2-гистаминовых рецепторов, рецепторов к пептидным гормонам, опиатам и каннабиноидам, а также через специфические рецепторы – простагландинами группы E2 и простаглицлином. Поддержание высокого уровня цАМФ также обеспечивается за счет ингибирования особого фермента – цАМФ-фосфодиэстеразы, разрушающего это соединение.

Образующиеся димеры цАМФ-транскрипционного активатора взаимодействуют в области промоторов цАМФ-отвечающих генов с особым белком элемента ответа (ЭО-белок), и активируют их транскрипцию. В иммунокомпетентных клетках это проявляется усилением синтеза и продукции различных интерлейкинов и монокинов. Особенно чувствительны к уровню цАМФ IL-6, IL-10, TNF- α , IL-1 β , IL-5, запуская тем самым каскад цитокин-опосредованного повышения неспецифического иммунитета.

Заключение. Выявленные иммунотоксические синдромы в действии лекарственных средств показывают, что предусмотренные нормативными

документами требования к доклиническому изучению перспективных лекарственных средств в отношении возможного их иммунотоксического действия не являются исчерпывающими и требуют методического совершенствования.

Проведенный информационный анализ позволяет оценить перспективность некоторых направлений развития иммунофармакологических средств, повысить эффективность фармакологического контроля реакции отторжения трансплантата и лечения аутоиммунных заболеваний. Так, сопоставление данных о структуре и функциях элементов системы иммунитета с молекулярными механизмами действия известных иммунотропных фармакологических средств выявило не представленное в настоящее время звено – регулирование активности цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD3⁺CD8⁺. По аналогии с другими субпопуляциями лимфоцитов, возможна разработка таких химерных моноклональных антител к этим маркерам, связывание которых на поверхности клеток активировало бы антителозависи-

мую и комплементзависимую цитотоксичность. Выключение цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD3⁺CD8⁺, из реакции отторжения трансплантата позволит повысить эффективность и безопасность трансплантации

органов и тканей. Цитокиновое регулирование активности этих клеток осуществляется интерлейкином ИЛ-12, в отношении которого также нет специфически направленных иммунофармакологических средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Оковитый С.В. Очерки спортивной фармакологии. Т. 2. Векторы фармакопротекции. М., СПб.: Айсинг; 2014.
2. Куценко С.А. Основы токсикологии. Т. 4. Раздел 6.1 Иммунотоксичность. СПб.; 2003: 119-145.
3. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков. Саратов: СВИБХЗ; 2007.
4. Descotes J. Immunotoxicology of drugs and chemicals. Amsterdam - New York - Oxford: Elsevier; 1986.
5. Козлов В.К., Шустов Е.Б., Симбирцев А.С. и др. Основы иммунотоксикологии. Т. 1. Общая иммунотоксикология. Иммунотоксичность химических соединений. Иницируемые токсикантами иммунопатологические состояния и заболевания. М.: Комментарий; 2019.
6. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М.: ЭКСМО; 2008.
7. Vidal. Лекарственные препараты в России. М.: Видаль Рус; 2018.
8. Миронов А.Н. и др., ред. Руководство по проведению исследований лекарственных средств. Т. 1, Т. 2. М.: «Гриф и К»; 2012.
9. S8. Исследования иммунотоксичности лекарственных средств, предназначенных для человека. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH. 2005. Режим доступа: https://labmgmu.ru/prrs_order/doklinicheskie-issledovaniya-bezopasnosti-lekarstvennyh-sredstv.
10. Земсков А.М. Перспективные подходы к оценке иммунного статуса человека. Лабораторное дело. 1986; 9: 544-548.
11. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Шустов Е.Б. Фармакологические основы терапии. Тезаурус. М., СПб.: Айсинг; 2018: 288.
12. Оковитый С.В. Клиническая фармакология иммуностимуляторов. ФармИндекс-Практик. 2003; 4: 104-149.

REFERENCES:

1. Karkishchenko N.N., Ujba V.V., Karkishchenko V.N., Shustov E.B., Kotenko K.V., Okovityj S.V. Essays in sports pharmacology. Vol. 2. Vectors of Pharmacoprotections. M., SPb.: Ajsing; 2014 (In Russian).
2. Kucenko S.A. Fundamentals of toxicology. Vol. 4. Section 6.1 Immunotoxicity. SPb.: Nauka; 2003: 119-145 (In Russian).
3. Zabrodskij P.F., Mandych V.G. Immunotoxicology of xenobiotics. Saratov: SVIBHZ; 2007 (In Russian).
4. Descotes J. Immunotoxicology of drugs and chemicals. Amsterdam - New York - Oxford: Elsevier; 1986.
5. Kozlov V.K., Shustov E.B., Simbircev A.S. i dr. Basics of immunotoxicology. Vol. 1. General immunotoxicology. Immunotoxicity of chemical compounds. Immunopathological conditions and diseases initiated by toxicants. M.: Kommentarij; 2019 (In Russian).
6. Kalinina N.M., Ketlinskij S.A., Okovityj S.V., Shulenin S.N. Diseases of the immune system. Diagnosis and pharmacotherapy. M.: EKSMO; 2008 (In Russian).
7. Vidal. Medicines in Russia. M.: Vidal Rus; 2018 (In Russian).
8. A.N. Mironov et al., eds. Guidelines for conducting trials of medicinal products. Vol. 1, 2. M.: «Grif i K», 2012 (In Russian).
9. S8. Studies of immunotoxicity of drugs intended for humans. Harmonized three-way guidance ICH. 2005. Available at: https://labmgmu.ru/prrs_order/doklinicheskie-issledovaniya-bezopasnosti-lekarstvennyh-sredstv (Accessed 01.04.2020) (In Russian).
10. Zemskov A.M. Promising approaches to assessing the immune status of a person. Laboratornoe delo. 1986; 9:544-548 (In Russian).
11. Karkishchenko V.N., Karkishchenko N.N., Shustov E.B. The pharmacological basis of therapeutics. Thesaurus. M., SPb.: Ajsing; 2018: 288 (In Russian).
12. Okovityj S.V. Clinical pharmacology of immunostimulators. FarmIndeks-Praktik. 2003; 4: 104-149 (In Russian).

E.B. Shustov¹, A.E. Kim², M.B. Ivanov¹

MOLECULAR TARGETS OF IMMUNOTOXIC ACTION OF DRUGS

¹Institute of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

²S.M. Kirov Military Medical Academy, RF Ministry of Defence, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation

The aim of the article is to generalize information on possible molecular targets that ensure the implementation of the immunotoxic effects of drugs for the subsequent improvement of the methodological apparatus of immunotoxicological studies of new drugs and assess the prospects of the development of new directions of immunopharmacology. The results of the information search for official data provided by manufacturers of medicines registered in the Russian Federation (guidelines for use, clinical recommendations, reports on biomedical and clinical research), as well as data from pharmacological monitoring of the safety of their use conducted by Roszdravnadzor of the Russian Federation are summarized.

Guidelines for the use of 524 current international non-patent medicines, covering a total of more than 5000 generics in various forms, releases and dosages, were analyzed. The object of the search was data on undesirable side effects of medicines related to the human immune system.

The analysis showed that the immunotoxic effect is described for 40,6% of 524 active pharmacological agents. Clinical and pathogenetic characteristics allowed us to identify several cluster groups that can be characterized as immunotoxic syndromes: allergic, immunosuppressive, lymphotropic, generalized cytokine reaction, reactivation of the immune response, and immune activation of oncogenesis. Molecular targets of immunotoxic action were determined based on the known mechanisms of action of the analyzed drugs.

Keywords: *allergy, immunotoxicity, immunotoxicology, immunosuppression, medicines, molecular pharmacology.*

Quote: E.B. Shustov, A.E. Kim, M.B. Ivanov. Molecular targets of immunotoxic action of drugs. Toxicological Review. 2020; 2: 10-16

Материал поступил в редакцию 13.04.2020 г.