

ПЛЕЙОТРОПНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА – НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ДЕЙСТВИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Настоящая работа представляет основные положения теории плеiotропного действия биологически активных соединений и лекарственных средств, развиваемой автором на основе собственных экспериментальных исследований. Обсуждаются универсальные паттерны плеiotропности, возможные молекулярные механизмы их формирования и отдельные аспекты практического приложения.

Ключевые слова: *антиоксиданты, биологически активные соединения, лекарственные средства, плеiotропность, паттерн, теория, фармакологический эффект.*

N.A. Bizunok

THE PHARMACOLOGICAL EFFECT PLEIOTROPY – A NOVEL VIEWPOINT ON THE DRUGS ACTION

This article represents the main positions the theory of a pleiotropy drugs action, witch is designing now by author based on own experimental research. The universal patterns of drugs pleiotropy, their molecular mechanisms and some practical applications also discussed.

Key words: *antioxidant, biological activity substance, drugs, pharmacological effect, pleiotropy, pattern, theory.*

Стремительное развитие молекулярной биологии и химии во второй половине XX века открыло перед человечеством широкие возможности осмысленного управления биохими-

ческими процессами в организме человека и животных при помощи органических молекул, превращенных в лекарственные средства. По мере расширения наших представлений о меха-

низмах формирования патологических процессов и способах управления их развитием появлялись новые фармакологические группы лекарственных средств, арсенал внутри которых быстро расширялся. Предполагалось, что новые лекарственные средства, обладавшие улучшенным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем, со временем вытеснят свои прототипы из клинической практики, однако, по большому числу позиций этого не произошло. Как показывают результаты многочисленных экспериментальных и клинических испытаний последних лет, прототипы, появившиеся на заре экспериментальной фармакологии, не только не уступают, но зачастую и превосходят свои аналоги в главном – биологической (фармакологической) эффективности. Поскольку именно эффективность является основным мерилом клинической ценности лекарства, такие средства стали эталонными. При этом возникает вопрос, с чем связана высокая эффективность и клиническая надежность таких средств, и почему их «улучшенные» аналоги вопреки теоретическим предположениям менее эффективны? Анализ ряда эталонных лекарственных средств свидетельствует о том, что это может быть связано с особым характером действия таких веществ, в основе которого лежит свойство плейотропности.

Эксперименты автора и анализ работ других исследователей позволили предложить теорию плейотропного действия биологически активных соединений и лекарственных средств, впервые представленную в настоящей статье. На простой и, вместе с тем, информативной модели автором установлены основные паттерны плейотропности биологически активных соединений; с использованием теории комбинаторного индекса Chou-Talalay показана фармакодинамическая природа плейотропности; впервые эффект плейотропности использован совместно с теорией комбинаторного индекса для разработки новых лекарственных средств комбинированного состава и объяснения закономерностей их биологического действия.

В настоящей работе плейотропность будет обсуждаться в преломлении к антиоксидантным эффектам по той лишь причине, что моделью, использованной для её изучения, являлись клетки, несущие ферментный комплекс, ответственный за генерацию активных форм кислорода (АФК) – Nox2-НАД(Ф)Н-оксидаза (Е.С. 1.6.3.1), поиск подходов к управлению которым составил исходную парадигму исследования. Однако выявленные при этом паттерны плейотропности имеют универсальный характер и могут экстраполироваться в любые релевантные условия. Вместе с тем следует отметить, что антиоксиданты являются группой лекарственных средств, для которой наиболее критично понимание плейотропной природы действия, поскольку такое понимание помогает избежать многих ошибок и разочарований, связанных с их клиническим применением.

Определение и механизмы плейотропности. Термин «плейотропность», позаимствованный автором из терминологического аппарата генетики, как нельзя лучше отражает сущность действия биологически активных соединений (лекарственных средств) в сложно организованных биосистемах при индукции определенного биологического (фармакологического) эффекта.

Под **плейотропностью** в настоящем контексте понимается способность биологически активного соединения (лекарственного средства) реализовывать более одного механизма действия при индукции определенного биологического (фармакологического) эффекта, взаимодействие этих механизмов формирует особый паттерн биологического ответа (паттерн плейотропности), который отражает изменение характера ответа по мере увеличения силы воздействия.

Молекулярная природа плейотропности разнообразна и зависит целиком от химической структуры и связанных с ней физико-химических свойств соединения. В отношении антиоксидантного действия, изучавшегося автором, плейотропность объединяет антирадикальные свойства и фармакодинамическое действие на клеточные эффекторы и структуры, приводящее тем или иным образом к уменьшению количественного выхода АФК при участии определенного механизма их образования, например, Nox2-НАД(Ф)Н-оксидазы. Следует понимать при этом, что прямое

антирадикальное действие по своей природе также является плейотропным, поскольку абсолютное большинство антиоксидантов способно взаимодействовать с несколькими видами свободных радикалов. В задачи настоящей работы не входит обсуждение антирадикальной плейотропности, этот частный вопрос был, в определенной степени, раскрыт в предыдущей работе /1/.

Фармакодинамическая плейотропность будет, прежде всего, обсуждаться в преломлении к наиболее широко используемым лекарственным средствам – рецепторным агонистам. Фармакодинамическая плейотропность таких соединений складывается из относительной избирательности и селективности действия, с одной стороны, и «пластичности» самих рецепторов в широком понимании этого свойства, с другой. Однако этим природа плейотропности не исчерпывается. Как показали исследования последнего пятилетия, многим рецепторам, а возможно, что и всем, присущ относительный тропизм к тем или иным путям внутриклеточной сигнализации с потенциальной способностью альтернативного сигналинга /1/. В настоящее время причины и механизмы такого переключения мало изучены, однако, они, несомненно, вносят существенный вклад в формирование плейотропности биологического ответа и могут объяснить, кроме того, некоторые противоречия между результирующей фармакологической эффективностью ряда рецепторных агонистов и постулатами классической рецепторологии.

Важное биологическое значение имеет и другое свойство биологически активных соединений – **политропизм**, которое следует понимать как способность биологически активного соединения (лекарственного средства) взаимодействовать с несколькими относительно автономными молекулярными мишенями и вызывать при этом несколько независимых фармакологических эффектов, каждый из которых может быть плейотропным. В этой связи важно подчеркнуть, что политропизм является свойством биологически активного соединения, тогда как понятие плейотропности относится скорее к характеристикам вызываемого им эффекта. Политропизм может быть основой плейотропности, если мишени биологически активного соединения тем или иным образом заинтересованы в развитии одного и того же эффекта.

Типичным примером политропных соединений являются неизбирательные агонисты **7-TMS рецепторов, например, дофамин**. Дофамин обладает политропизмом, поскольку способен стимулировать различные рецепторы (дофаминовые и адренергические) и вызывать при этом независимые, часто альтернативные эффекты. Так, в одном диапазоне концентраций он стимулирует дофаминовые рецепторы сосудов почки, снижая сосудистый тонус и усиливая почечный кровоток, в другом – стимулирует альфа-адренергические рецепторы тех же сосудов, что ведет к альтернативному эффекту. При этом каждый из эффектов может быть плейотропен. Например, упомянутое сосудорасширяющее действие дофамина обеспечивается не только «быстрыми» сигналами с дофаминовых рецепторов на соответствующие внутриклеточные эффекторы, но и отсроченными эффектами, обусловленными активацией аррестинов /3/, а также модификацией АФК-зависимого межклеточного сигналинга.

Другим примером является нифедипин. Доказано, что нифедипин имеет по крайней мере две биологические мишени – кальциевые каналы **L-типа и внутриклеточный фермент – протеинкиназа С (PKC) /4/** и, таким образом, является политропным соединением. Что же касается плейотропности, то она появляется лишь тогда, когда речь идет о конкретном эффекте нифедипина. Необходимыми условиями являются наличие обеих мишеней у клетки-эффектора и их одновременная заинтересованность в развитии эффекта. Примером может быть ингибирующее действие нифедипина на **Nox2-зависимую генерацию АФК в макрофагах**, которое зависит как от кальциевых токов, так и от активности PKC.

Еще одним примером политропного соединения, обладающего, по крайней мере, одним плейотропным эффектом является пропранолол. Кардиопротекторное действие пропранолола обеспечивается его блокирующим действием на бета-адренергические рецепторы сердца и ассоциированные с их

активностью внутриклеточные события, с одной стороны, и выраженной антирадикальной активностью в отношении углерод-центрированных радикалов, с другой /5/.

Следует подчеркнуть, что паттерн плейотропности определяется молекулярными механизмами действия биологически активного соединения, но их изучение и анализ не достаточны для эффективного применения плейотропных средств. Первоочередной интерес представляют сами паттерны плейотропности, поскольку именно они открывают возможность осмысленного управления эффекторной системой. В этой связи исключительно важны свойства моделей, избираемых для оценки действия биологически активных соединений с позиций плейотропности.

Возвращаясь к исследованию, результаты которого легли в основу положений, обсуждаемых в настоящей работе, следует отметить, что именно выбор релевантной модели позволил установить и объяснить паттерны плейотропного действия испытанных биологически активных соединений.

Диагностика плейотропности. Важнейшей характеристикой модели, избираемой для оценки плейотропности, является возможность дифференцированного анализа активности испытуемого соединения по отношению к совокупному процессу и той его части, которая представляет интерес с позиции фармакологического управления. Диагностировать паттерны плейотропности в исследованиях автора позволила простая и вместе с тем высоко информативная модель. Сущность её состоит в том, чтобы определить соотношение активности испытуемого соединения (или комбинации соединений) в отношении Nox2-зависимой генерации АФК к активности в отношении совокупного процесса клеточной генерации АФК. Это соотношение получило название индекса относительной активности (K_x), по результатам расчета которого для разных уровней эффекта (K_{16-84}) оценивался паттерн плейотропности для соединений, ингибирующих Nox2-зависимую генерацию АФК в макрофагах.

Другим неотъемлемым свойством модели является оценка эффекта по параметрам, позволяющим учитывать совокупность механизмов действия испытуемого соединения. В настоящем исследовании учитывался количественный выход конечных продуктов, который определяется активностью Nox2. Испытуемое соединение могло любым способом модифицировать выход АФК, начиная от прямого антирадикального действия и заканчивая нарушением сборки фермента-генератора, формируя при этом определенный паттерн, характеризующий не механизмы, как таковые, а характер их взаимодействия в отношении Nox2-зависимой генерации АФК.

В контексте диагностики следует отметить, что речь идет о плейотропном действии в отношении определенного эффекта, в данном случае ингибирования Nox2-зависимой генерации АФК. При этом для политропных соединений плейотропность оценивается для каждого эффекта в отдельности.

Паттерны плейотропности. Результаты испытания множества биологически активных соединений разного типа действия, ингибирующих Nox2-зависимую генерацию АФК в макрофагах, позволили обнаружить три основных паттерна (вида) плейотропности, представленных на рисунке 1. Характеристика этих паттернов сводится к следующему.

Первый паттерн – **паттерн параллельной плейотропности** формируется при условии, что испытуемое соединение демонстрирует стационарную активность в отношении целевого процесса во всем эффективном диапазоне концентраций, что соответствует относительному постоянству коэффициентов K_{16-84} .

Применительно к настоящей модели условием формирования этого паттерна является постоянство активности в отношении Nox2-зависимой генерации АФК при любых концентрациях биологически активного соединения. Паттерн параллельной плейотропности предполагает быстрое одномоментное включение механизмов действия биологически активного соединения и сохранение этого постоянства во всем эффективном диапазоне. Этот паттерн могут формировать также соединения, плейотропность которых невозможно выявить в предложенных условиях и потому они представляются «монотропными».

В свою очередь, можно выделить субварианты паттерна параллельной плейотропности на основе тропизма механизмов, её формирующих, к целевому эффектору (в данном случае Nox2) и альтернативным эффекторам, в совокупности обеспечивающим сложный ответ, например, такой, как клеточная продукция АФК:

– паттерн параллельной симбатной плейотропности при $K_{16-84} > 1,0$ – демонстрирует высокий тропизм к целевому эффектору;

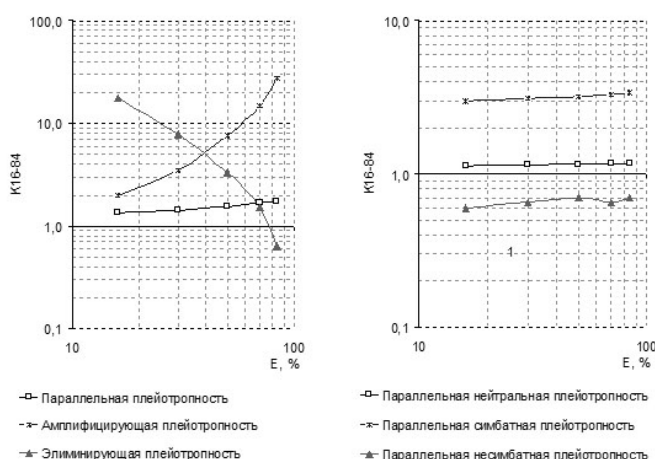
– паттерн параллельной несимбатной плейотропности при $K_{16-84} < 1,0$ – демонстрирует высокий тропизм к альтернативным эффекторам;

– паттерн параллельной нейтральной плейотропности при $K_{16-84} \approx 1,0$ – демонстрирует сопоставимый тропизм к целевому и альтернативным эффекторам.

Второй паттерн – **«последовательная несимбатная (элиминирующая или антагонистическая) плейотропность»** отличает несимбатное приросту эффективности экспоненциальное снижение коэффициентов K_{16-84} по мере прироста концентрации биологически активного соединения.

В условиях использованной модели он формируется при последовательном, зависимом от концентрации включении различных антагонистических или конкурирующих механизмов модификации Nox2-зависимого процесса, определяющих экспоненциальный характер падения активности в отношении этой составляющей совокупной клеточной генерации АФК. Для каждого биологически активного соединения механизм формирования этого паттерна индивидуален, однако все соединения, его демонстрирующие, теряют свою активность в отношении Nox2-зависимой генерации АФК по мере прироста их концентрации в тест-системе.

Третий паттерн – **«последовательная симбатная амплифицирующая (синергическая) плейотропность»** характеризуется симбатным приросту эффективности экспоненциальным увеличением коэффициентов K_{16-84} по мере возрастания концентрации биологически активного соединения. Условием формирования этого паттерна в настоящем исследовании является последовательное, зависимое от концентрации включение взаимно усиливающих ингибиторных влияний в отношении Nox2-зависимой генерации АФК, определяющих экспоненциальный характер прироста активности



А – Универсальные паттерны плейотропности. Координаты логарифмические. В – Паттерны параллельной плейотропности. Координаты логарифмические.

Рисунок 1 – Основные паттерны плейотропности биологически активных соединений и антиоксидантов (на модели Nox2-зависимой генерации АФК в макрофагах при FcR-индуцированном фагоцитозе)

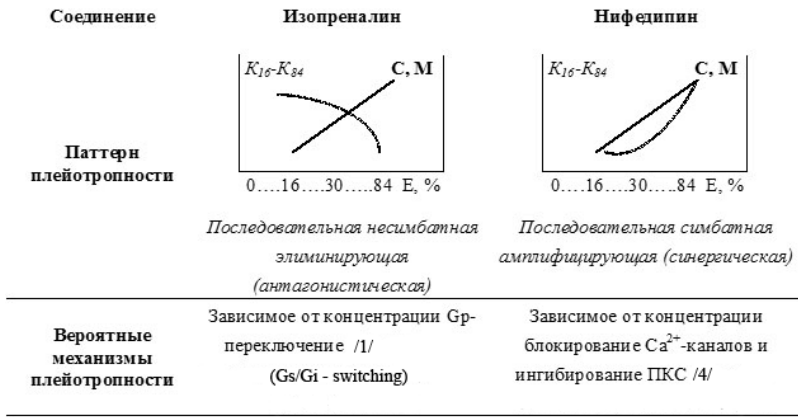


Рисунок 2 – Паттерны и механизмы плейотропности изопреналина и нифедипина в отношении Nox2-зависимой генерации АФК в макрофагах при FcR-индуцированном фагоцитозе

соединения в отношении этой компоненты совокупной клеточной генерации АФК.

Современные знания о механизмах действия отдельных клеточных модуляторов позволяют объяснить формирование присущего им паттерна плейотропности в отношении Nox2-зависимой генерации АФК. К таким соединениям можно отнести, в частности, хорошо изученные изопреналин и нифедипин, вероятные механизмы паттернов плейотропности которых представлены на рисунке 2.

Изопреналин является агонистом β-адренергических рецепторов, стимуляция которых в соответствии с современными представлениями должна вести к **Gs-опосредованному увеличению** внутриклеточных концентраций цАМФ и мощному ингибирующему действию в отношении Nox2-зависимой продукции АФК /6/, однако в действительности эффект уступает ожидаемому. Объяснить это позволили исследования, показавшие, что тропизм β-адренергических рецепторов к GsP относителен и при множестве условий β-адренергические рецепторы взаимодействуют с GiP /1/, ассоциированным с R1P₃-каскадом, альтернативным цАМФ и способным нивелировать эффекты его активации /6/. Вероятность такого переключения растет по мере прироста количества активированных β-адренорецепторов /1/. Это хорошо согласуется с обнаруженным в настоящем исследовании для изопреналина паттерном элиминирующей плейотропности и может, по крайней мере, частично объяснить его формирование.

В отличие от изопреналина нифедипин реализует паттерн амплифицирующей плейотропности, который можно объяснить дозозависимым блокированием Ca²⁺-каналов, с одной стороны, и ингибированием ПКС, с другой /4/, учитывая, что оба эффекта подавляют активность Nox2. Верапамил, в отличие от нифедипина не ингибирует ПКС и в отношении Nox2-зависимой генерации АФК реализует другой паттерн – параллельной плейотропности.

Объяснить формируемый соединением паттерн не всегда возможно, однако, с практической точки зрения это не является необходимым, подобно

тому, как для практического использования знаний о фармакодинамическом взаимодействии лекарственных средств необязательно понимание их молекулярных механизмов /7/. Знание этих механизмов, безусловно, важно, но с позиций управления эффектом биологически активных соединений или лекарственных средств не столь значимо, как представление о характере взаимодействия или, возвращаясь к предмету обсуждения, реализуемому паттерне плейотропности.

С практических позиций представление о характере плейотропности в отношении Nox2-зависимого процесса позволяет избирательно модифицировать его, в минимальной степени затрагивая остальные клеточные источники АФК, что чрезвычайно важно при фармакотерапии Nox2-ассоциированных патологических процессов.

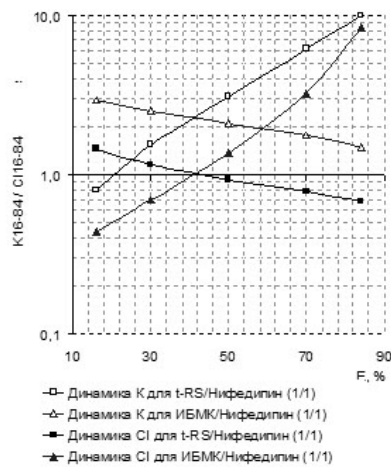
Обоснование паттернов плейотропности при помощи теории комбинаторного индекса Chou-Talalay.

Вышеизложенные представления о паттернах плейотропности можно было бы отнести к разряду гипотез, если бы не доказательства, полученные в экспериментах по изучению комбинаций биологически активных соединений. Исследования были выполнены на основе практических приложений теории комбинаторного индекса **Chou-Talalay**, разработанной её авторами более 30-ти лет назад и широко апробированной в мировой экспериментальной практике /7/.

Изучение более сотни различных комбинаторных сочетаний биологически активных соединений с оценкой паттернов плейотропности в отношении их ингибирующего действия на Nox2-ассоциированную генерацию АФК позволило установить следующее. Чем большее количество перекрестных механизмов действия обеспечивает эффект комбинации, тем сильнее отличаются паттерны комбинаций от паттернов прототипов. При этом предсказать паттерн комбинации по паттерну прототипов не возможно, как невозможно заранее предсказать и результат их фармакодинамических взаимодействий. Однако, на основе сопоставления паттернов комбинаций и характера взаимодействия их компонентов можно доказать природу индивидуальных паттернов плейотропности, которая до сих пор рассматривалась лишь в рамках гипотезы.

Если абстрагироваться от абсолютных значений комбинаторного индекса (CI) и связанной с этим трактовки результата взаимодействия и учитывать как основной признак динамику изменения CI по мере прироста эффекта (и концентрации) биологически активного соединения, то обнаруженные закономерности должны выглядеть следующим образом. При условии синергизма компонентов в отношении изучаемого процесса, комбинация должна формировать паттерн последовательной амплифицирующей (синергической) плейотропности, при антагонизме компонентов – паттерн последовательной элиминирующей (антагонистической) плейотропности. Этот тезис полностью соответствовал результатам экспериментов.

Комбинации, синергизм компонентов которых нарастал по мере увеличения их концентраций, вне зависимости



CI < 1, = 1 и > 1 показывает синергизм, аддитивный эффект и антагонизм, соответственно. Координаты полулогарифмические. Результаты получены на модели Nox2-зависимой генерации АФК в макрофагах при FcR-индуцированном фагоцитозе. Транс-RS – трансресвератрол, ИБМК – изобутил-метилксантин. В скобках указано молярное комбинаторное сочетание.

Рисунок 3 – Паттерны плейотропности и соответствующие им паттерны комбинаторного индекса (CI), присущие комбинациям биологически активных соединений

от паттернов прототипов реализовали два паттерна плейотропности – амплифицирующую плейотропность и параллельную симбатную плейотропность. Напротив, комбинации, в которых по мере увеличения концентрации нарастал антагонизм компонентов (даже при исходном синергизме на уровне $E_{16}-E_{30}$), формировали паттерн элиминирующей плейотропности (рисунок 3).

Таким образом, получает подтверждение не только сама идея плейотропного действия биологически активных соединений, но и гипотеза о природе индивидуальных паттернов плейотропности. Настоящие результаты также показывают непротиворечивость и внутреннее единство теории **Chou-Talalay** и **плейотропной теории** действия биологически активных соединений, а в приближении к частной проблеме, составлявшей предмет исследования, плейотропной природы действия ингибиторов Nox2-зависимой генерации АФК. В этой связи оценку паттернов плейотропности и анализ фармакодинамических взаимодействий можно рассматривать как два взаимодополняющих подхода при изыскании комбинаций, обладающих не только синергизмом компонентов в отношении эффектора, но и высоким тропизмом к процессам, им детерминируемым.

Прикладное значение свойства плейотропности. В современных нам биологических науках, включая молекулярную и биохимическую фармакологию, развивающихся по пути аналитического изучения природы вещей, критически не достает методов синтетической обработки полученных знаний для максимально эффективного их использования. Развитие идеи плейотропности действия биологически активных соединений и установленные в этой связи паттерны позволяют эффективно управлять вкладом каждой отдельной компоненты в сложный биологический эффект и проводить отбор соединений, эффективно модифицирующих целевую компоненту действия. В отношении Nox2-зависимой генерации АФК это позволяет осуществлять поиск соединений, эффективно модулирующих именно эту компоненту совокупной клеточной продукции оксидантов, и, тем самым, продвинуться вперед на пути решения не разрешимой пока научной проблемы – эффективного управления Nox2-зависимой генерацией АФК.

Пример использования свойства плейотропности для разработки лекарственных средств комбинированного состава. Исследования автора показали, что фармакодинамический потенциал комбинаций аминокислот и их производных исключительно высок и дает широкие возможности для разработки на этой основе лекарственных средств, эффективно корректирующих патологические процессы, ассоциированные с нарушением генерации АФК ферментами класса Nox /1, 8-11/. Прежде всего, это обусловлено плейотропным характером действия аминокислот. Анализ результатов собственных исследований, а также данных других авторов свидетельствует о том, что фармакодинамический профиль аминокислот сложнее, чем это представлялось ранее, а его молекулярные механизмы пока не раскрыты.

Так, испытанные аминокислоты и их производные обладали разными индивидуальными паттернами плейотропности при ингибировании Nox2-зависимого процесса: таурин, например, демонстрировал паттерн элиминирующей плейотропности, N-ацетил-L-пролин – паттерн амплифицирующей плейотропности, L-аргинин – паттерн параллельной симбатной плейотропности. Установленный характер действия аминокислот наряду с их плейотропной природой свидетельствует о том, что эти соединения можно с успехом использовать для избирательной модификации целевого компонента сложного биологического процесса, такого, как клеточная Nox2-зависимая генерация АФК. С другой стороны, когда речь идет о таком управлении, плейотропность действия детерминирует зависимость эффекта от концентрации (дозы) аминокислот и ограничивает широту диапазона эффективных концентраций. Она же предопределяет характер совместного (комбинированного) действия аминокислот с иными биологическими модуляторами. С позиций экспериментальной фармакологии плейотропность позволяет добиваться разных фармакологических эффектов разными комбинаторными сочетаниями одной и той же аминокислоты с иными биологически активными соединениями. Комбинации позволяют при этом усилить целевой эффект

за счет фармакодинамического синергизма компонентов или ослабить его за счет фармакодинамического антагонизма, чем достигается формирование уникального фармакодинамического паттерна комбинированных аминокислотных средств. Плейотропность самих аминокислот объясняет и то, что синергизм компонентов в комбинированных препаратах переходит в антагонизм при изменении молярных соотношений компонентов и их концентраций. Это следует учитывать при разработке и назначении лекарственных средств комбинированного состава, содержащих аминокислоты и их производные.

Исследование, построенное на этих теоретических посылах, позволило установить рациональные и иррациональные сочетания аминокислот и их производных между собой и с другими эффективными модуляторами Nox2-зависимой генерации АФК, а также установить отдельные механизмы действия аминокислотных средств комбинированного состава и обосновать рекомендации по рациональному дозированию препаратов, разработанных на их основе и предназначенных для лечения патологических состояний, ассоциированных с гиперактивностью Nox2, таких как воспаление (на основе N-ацетил-L-пролина, препарат «Гроцепрол»), ишемические и реперфузионные повреждения миокарда (на основе комбинации L-аргинина с салицилатами, препарат «Аспаргит»), прогрессирующий атеросклероз (на основе комбинации L-аргинина и таурина, препарат «Тетракард»), иммунодефицитные состояния (на основе комбинации L-аргинина и инозина, препарат «Лейаргунал»).

Таким образом, развитие представлений о плейотропном действии биологически активных соединений и лекарственных средств представляет не только фундаментальный интерес, но имеет приложение в экспериментальной фармакологии, поскольку позволяет проводить отбор индивидуальных соединений и комбинаций, избирательно и эффективно управляющих целевым эффектом, а не отдельным эффектом. Это знание открывает новые подходы к разработке лекарственных средств, их рациональному дозированию и комбинированию.

Литература

1. Бизунок, Н.А. Структурные детерминанты антиоксидантной активности производных фенола, дифенола и полифенолов в отношении активных форм кислорода, генерируемых макрофагами в различных условиях микроокружения / Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик // Военная медицина. 2013. №1. С. 84-94.
2. Magocsi, M. Multiple G-protein-coupling specificity of β -adrenoceptor in macrophages / M. Magocsi [et al.] // Immunology. 2007. V.122. P.503-513.
3. Luttrell, LM. The role of beta-arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals / LM Luttrell, RJ Lefkowitz // J. Cell. Sci. 2002. V. 115. P. 455-465.
4. Allamore, Y. Nifedipine protects against overproduction of superoxide anion by monocytes from patients with systemic sclerosis / Y. Allamore, D. Borderie, A. Perianin [et al.] // Arthritis Res. Ther. 2005. V. 7. P. R93-R100.
5. Tong Mac I. Inhibition of sarcolemmal carbon-centered free radical formation by propranolol / I.Tong Mac, M.C. Arroyo, W.B. Weglicki // Circ. Research. 1989. V.65. N. 4. P. 1151-1156.
6. García-García E. Signal transduction during Fc receptor-mediated phagocytosis / E. García-García, C. Rosales // J. Leukocyte Biol. 2002. V.72. P.1092-1108.
7. Chou T-Ch. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T-Ch Chou // Pharmacological reviews. 2006. V. 58. P. 621-681.
8. Бизунок, Н.А. Производные аминокислот – потенциальные модификаторы клеточной продукции оксидантов / Н.А. Бизунок // Рецпт. 2006. №3. С. 28-32.
9. Бизунок, Н.А. Фармакодинамические иммуносупрессивные взаимодействия аминокислот и антиоксидантов на модели респираторного взрыва фагоцитов / Н.А. Бизунок // Медицинский журнал. 2011. №4. С. 25-33.
10. Бизунок, Н.А. Фармакодинамический синергизм ацетил-L-карнитина и таурина на модели респираторного взрыва макрофагов / Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик // Медицинский журнал. 2011. №4. С. 34-37.
11. Бизунок, Н.А. Фармакодинамические взаимодействия N-замещенных производных L-пролина и клеточных модуляторов разного типа действия на модели Fc-гамма-R-зависимого фагоцитоза / Н.А. Бизунок // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2012. № 1. С. 53-62.

Поступила 28.12.2012 г.