

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЦИТОКИНОВ И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В СВЕРХМАЛЫХ ДОЗАХ НА УРОВЕНЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ФОСФОЛИПИДОВ МЕМБРАН КЛЕТОК КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МИОКАРДИТЕ

Денисов Ю.Д., Северова Е.А., Поминова Н.М.

НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Республика Казахстан, Алматы

E-mail: yuriden@кардитhotbox.ru

Сохраняющаяся актуальность проблемы миокардита объясняется как недостаточным изучением патогенетических аспектов, снижающим как трудности ранней диагностики, особенно при латентном течении болезни, частые осложнения (сердечная недостаточность, аритмии, дилатация полостей сердца, гипертрофия миокарда, тромбоэмболия), высокий процент инвалидизации, а также снижение эффективности лечения. Следует учесть, что при воспалительных заболеваниях миокарда одним из самых опасных осложнений воспалительных заболеваний является постепенное нарастание сердечной недостаточности [1-3,4,5,6].

Общепринятой тактикой в лечении миокардитов является использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в основе действия которых лежит подавление синтеза медиаторов воспаления. Однако, НПВП обладают большим количеством серьезных побочных эффектов, что ограничивает их применение [5,7,8,9-11]. НПВП вызывают нарушения минерального обмена в связи с подавлением синтеза простагландинов (циклооксигеназа-2), изменяет активность ренин – ангиотензин-альдостероновой системы. Угнетение синтеза медиаторов воспаления обуславливает развитие эффектов гастропатии, снижение функции почек, нарушение функции центральной нервной системы и т.д. [7-12].

Для исследования, как патогенеза, так и лечения миокардита используют моделирование на животных. Наиболее эффективной моделью оказались неимбредные крысы. В основном, используют модель инфекционно-аллергического миокардита. Для воспроизведения процесса животному вводят культуру средневирulentного штамма β -гемолитического стрептококка группы А в перикардиальное пространство. В наших исследованиях была использована цитокиновая модель миокардита. После периода наблюдения вводятся исследуемые препараты и изучаются их свойства.

Безусловно, главной мишенью в исследовании тонких механизмов экспериментального миокардита, является кардиомиоцит, его межклеточное пространство и мембраны. Еще в начале века было установлено, что при изменении качественного состава фосфолипидов мембран, меняются свойства рецепторов. Это объясняется изменением биофизических характеристик мембраны (ее текучести, поляризации, гидрофобности и т.д.). Следовательно, при наблюдении за жирнокислотным составом фосфолипидов мембран, исследователь может не только изучать эффективность лекарственных препаратов, но и рассчитывать их эффективность и прогнозировать терапевтическую привлекательность лекарственного средства.

Большой интерес представляет изучение специфических маркеров воспаления – цитокинов, которые могут быть прогностически более значимыми в определении процессов, связанных с дестабилизацией тканей сердечно-сосудистой системы. Существует целый спектр цитокинов, действие которых связано с активацией воспаления в тканях. Некоторые из них, например фактор некроза опухоли (ФНО - α), обладают провоспалительными свойствами, действие других, в частности интерлейкина-4 (ИЛ-4), связано с противовоспалительными реакциями.

Напомним, что цитокины определяются как низкомолекулярные белковые клеточные медиаторы, участвующими в процессах межклеточной коммуникации и регуляции нормальных биологических процессов (рост и дифференцировка гемопоэтических, лимфоидных и мезенхимальных клеток, иммунные реакции, репарация тканей, ангиогенез и воспаление [13]. Цитокины составляют сеть взаимодействий, в рамках которой каждый цитокин обладает перекрещивающейся и синергической активностью с другими цитокинами. Цитокиновая сеть является саморегулирующейся системой, нарушение в которой приво-

дит к избыточному или недостаточному синтезу определенных цитокинов, что в свою очередь может приводить к развитию разнообразных патологических процессов, составляющих основу широкого спектра заболеваний человека.

В настоящее время выделяют 2 основных класса цитокинов, принимающих участие в развитии сердечной недостаточности: вазоконстрикторные цитокины (эндотелин-1 и большой эндотелин) (14) и вазодепрессорные провоспалительные цитокины, к которым относятся фактор некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 [15].

К сверхмалым дозам лекарственных препаратов относят те, концентрации которых на один или несколько порядков ниже равновесной константы взаимодействия вещества с эффектором.

При низких концентрациях, но больших или равных их равновесной константе диссоциации с эффекторными молекулами для описания взаимодействия биологически-активных веществ (БАВ) с эффектором применим закон действующих масс. При этом величина среднеквадратичного отклонения образующихся молекул ничтожно мала по сравнению с математическим ожиданием [17].

В одном моле вещества около $6 \cdot 10^{23}$ молекул, а число клеток в любом многоклеточном организме (например, животного) по порядку величины составляет примерно 10^{10} , так что при введении БАВ (или других препаратов) в дозах 10^{-12} – 10^{-13} М на одну клетку приходится от 10 до 1-й молекулы ксенобиотика. Поэтому СМД отвечают концентрации 10^{-12} М и ниже (Бурлакова Е.Б. и др.[18]).

Таким образом, концентрации сверхмалых доз колеблются в пределах 10^{-12} – 10^{-18} М.

Более 20 лет внимание ученых разных стран привлекает использование препаратов в сверхмалых дозах (СМД). В базе данных "Medline" [16] с 1994 по 1999 гг. можно было найти более 1200 ссылок на публикации, посвященные СМД. В настоящее время количество публикаций если не утроилось, то удвоилось. Это можно объяснить не только стабильным эффектом препаратов, но и полным отсутствием побочных свойств.

Несмотря на то, что серьезные научные исследования СМД начались с изучения биологически – активных веществ, к настоящему времени эффекты сверхмалых доз изучаются и на нестероидных противовоспалительных препаратах, гормонах, цитостатиках, транквилизаторах, психотропных препаратах, антиоксидантах и даже экстрактах из генетически - модифицированных растений. Кроме того, изучаются эффекты ядовитых и токсических веществ.

К основным характеристикам, отличающим действие препаратов в СМД от других можно отнести:

1). Немонотонная, нелинейная (полимодалная) зависимость «доза - эффект» [19]. Как правило, максимумы активности наблюдаются в определенных интервалах доз и разделены своего рода «мертвой зоной», где система практически нечувствительна к воздействию;

2). Изменение (обычно увеличение) чувствительности объекта к разнообразным факторам как внутренним, так и внешним, как той же (что и воздействие в СМД), так и другой природы;

3). Эффект наблюдается даже «на фоне» воздействия значительно больших доз;

4). «Знак» (направленность) зависит от тех характеристик, которыми объект обладал до того, как подвергся воздействию [20,21].

5). Свойства БАВ, как и других препаратов, с уменьшением концентрации меняется, в частности, при сохранении активности лекарственных препаратов исчезают побочные эффекты от их применения. Например, феназепам нельзя использовать как дневной транквилизатор из-за его снотворно эффекта, но если этот препарат использовать в СМД, то снотворный эффект пропадает при сохранении седативного;

6). Для физических факторов (например, облучение) эффект усиливается с понижением интенсивности воздействия в определенных пределах;

7). Чувствительность биологических объектов к воздействию разнообразных факторов в «обычных» дозах и в СМД очень сильно меняется. Например, удавалось добиться синергизма (многократного усиления) действия двух противоопухолевых препаратов, вводя один из них в СМД.

8). При воздействии препаратов, как и БАДов, в СМД на ферменты (как изолированные, так и в клетках или организмах) появлялась следующая зависимость:

- на изолированный фермент (например, протеинкиназа С) из сердца животных, действовали токоферолом в обычных дозах (10^{-4} – 10^{-5} М), подавляющим активность фер-

мента. В диапазоне концентраций: 10^{-18} - 10^{-5} М также подавляет активность фермента, а в промежутке концентраций 10^{-6} - 10^{-12} М токоферол, практически, не влияет на активность фермента.

Несмотря на огромное число гипотез, объясняющих механизм действия СМД, нет ни одной, объясняющей все эффекты ксенобиотиков в СМД. Нет понимания главного - механизм действия СМД универсален для всех групп препаратов или для каждой фармакологической группы механизм действия уникален.

Кроме того, к сожалению, нет исследований, посвященных маркерам действия СМД – органоидов, мембран клеток, супрамолекулярных комплексов межклеточного вещества и т.д.

В последнее десятилетие цитокины стали использовать в клинике кардиологических и внутренних болезней. Есть работы, посвященные их использованию в офтальмологической практике. Все эти резоны подвели нас к мысли исследовать влияние провоспалительного цитокина – беталейкина (интерлейкин 1-β) в сверхмалых дозах (СМД).

Цели исследования: Провести сравнительный анализ действия β - лейкина и нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак натрия) в СМД на жирные кислоты фосфолипидов мембран миокарда, печени и почек у крыс при экспериментальном миокардите.

Методы исследования: экспериментальный миокардит вызывался с помощью воздействия цитокинов на неимбредных крыс обоего пола весом 180-220 г. Для этого использовали коммерческий препарат «Беталейкин», производство Россия. Выделение мембран из органов и экстракция жирных кислот, их метилирование проводилось по общепринятой методике. Качественный и количественный анализ жирных кислот (ЖК) производился на газовом хроматографе Agilent 6890. Газ-носитель – гелий. Были исследованы следующие жирные кислоты: цис-9-октадекановая кислота; цис-6-петроселиновая кислота; миристолеиновая кислота; эйкозатетраеновая (арахидоновая) кислота; докозагексаеновая кислота; линолевая и линоленовая кислоты. Критерием отбора кислот служила их функциональная принадлежность. β- лейкин вводили в следующей концентрации: $2,3 \cdot 10^{-13}$; Группа сравнения – диклофенак натрия в концентрации $2,3 \cdot 10^{-8}$ М.

Все количественные результаты исследований были подвергнуты статистической обработке. Статистическую значимость различий в сравниваемых выборках оценивали при помощи t-критерия Стьюдента, статистически достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Накопление базы данных и её информационно-аналитическую переработку, вычислительные операции и графическое изображение результатов исследований осуществляли на компьютере с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2010 для Windows 7.

Обсуждение полученных результатов

Исследования показали, что как диклофенак, так и β - лейкин в СМД влияют на количественный уровень жирных кислот как мембран изученных органов, так и на уровень ЖК межклеточного вещества. Исследования выявили следующую закономерность: если количество ЖК в мембранах высокое, оно снижено в межклеточном веществе. Если оно высокое в межклеточном веществе, то оно снижено в фосфолипидах мембран. Это относится как к влиянию диклофенака, так и к воздействию β – лейкина. Кроме того, эта закономерность не меняется в зависимости от разных СМД препаратов.

При анализе полученных результатов воздействия разных СМД диклофенака (таблица 1) выявлены следующие результаты. По отношению к контролю, диклофенак в СМД концентрации $2,3 \cdot 10^{-13}$ М увеличивает концентрацию исследованных ЖК. При этом, концентрация миристолеиновой кислоты была значительно выше (на 168,6%), чем концентрация остальных ЖК. Однако концентрация докозагексаеновой кислоты снижалась по отношению к контролю на 82,1%.

	ДИКЛОФЕНАК				ДИКЛОФЕНАК				ДИКЛОФЕНАК			
	СЕРДЦЕ		ПЕЧЕНЬ		СЕРДЦЕ		ПЕЧЕНЬ		СЕРДЦЕ		ПЕЧЕНЬ	
	10^{-8}		10^{-13}		10^{-8}		10^{-8}		10^{-13}		10^{-13}	
КСЛОТА	М	СЖК										
PETROSEL I-NIC	0,86± 0.09	3,54± 0.34	5,16± 0.51	3,13± 0.31	4,32± 0.44	7,11± 0.71	3,86± 0.39	2,65± 0.27	4,41± 0.44	2,19± 0.22	5,49± 0.55	1,86± 0.19

9-OCTADECANOATE	8,05±0.81	-*	6,23±0.63	1,05±0.11	4,26±0.43	4,81±0.48	2,35±0.24	3.1±0.3	4,91±0.5	2.96±0.3	2,96±0.3	1,9±0.2
MYRISTOLEATE	3,19±0.32	-*	-*	0,07±0.09	2,22±0.22	2,12±0.22	0,44±0.04	0.42±0.04	48,32±4.8	2,39±0.24	0,37±0.04	0,44±0.04
EICOSAETRAENOIC	6,92±0.7	5,27±0.53	7,62±0.76	1.85±0.19	13.65±1.4	15,63±1.6	11.39±1.1	8,47±0.85	36,66±3.7	23.31±2.3	9,75±0.98	5,55±0.6
DOCOSAHEXANOIC	6,76±0.71	11,5±1.16	-*	-*	2,07±0.21	2,69±0.27	3,11±0.31	3,85±0.4	0.37±0.04	8,15±0.82	4,19±0.42	10,24±1.03
LINOLEATE	-*	-*	6,47±0.65	0,75±0.08	4.69±0.46	3,99±0.4	4,13±0.41	3,02±0.3	-*	6,04±0.61	0,41±0.04	4,33±0.43
LINOLEATE	2,56±0.25	3,27±0.33	4,95±0.5	0,65±0.07	2,08±0.21	19,61±1.97	6,37±0.64	8,59±0.86	2,18±0.21	29,23±2.9	8,02±0.8	2,49±0.25

M – ЖК фосфолипидов мембран; СЖК – ЖК межклеточного вещества и цитоплазмы

*- следовые концентрации ЖК

Далее, при изучении жирных кислот в межклеточном состоянии и цитоплазме кардиомиоцитов под влиянием диклофенака в СМД $2,3 \cdot 10^{-13} \text{M}$ было показано, что уровень петроселининовой и 9-октадекановой кислоты снижался соответственно на 69,1% и 38,5%. Уровень остальных, исследованных, жирных кислот повышался в диапазоне от 12% до 51,4%. Снижение уровня ЖК в межклеточном веществе и цитоплазме по отношению к таковому в мембранах объяснимо – данные ЖК активно используются мембранами кардиомиоцитов для регенерации фосфолипидов мембран.

Изучение тех же показателей в печени показало следующее. В фосфолипидах мембран гепатоцитов влияние диклофенака в СМД разнонаправленное. Однако уровень петроселининовой и 9-октадекановой ЖК повторяет уровень данных кислот в кардиомиоцитах. Все это говорит об однонаправленном действии диклофенака в СМД. В то же время концентрации миристолеиновой и эйкозатетраеновой кислот снижается на 15,9% и 14,4% соответственно. Отдельно, можно выделить уровень линолевой кислоты. Ее уровень снизился в СМД диклофенака $2,3 \cdot 10^{-13} \text{M}$ на 90,1%. Парадоксально, но уровень линоленовой кислоты в мембранах гепатоцитов увеличился почти на 400% по отношению к контрольным величинам.

При изучении влияния диклофенака в СМД на уровень ЖК в межклеточном веществе и цитоплазме гепатоцитов развивалась другая картина. Так, уровень петроселининовой и 9-октадекановой кислот, а также эйкозатетраеновой и линоленовой кислот снижался на 29.8% и 38,7%, 34.5% и 71% соответственно. Увеличение уровня ЖК в фосфолипидах мембран наблюдалось у миристолеиновой, докозагексаеновой, линолевой кислот на 4,76%, 165% и 43,4% соответственно.

Суммируя полученные результаты, можно отметить следующее: во-первых, в печени повторяется закономерность, обнаруженная в кардиомиоцитах – если в фосфолипидах мембран уровень ЖК выше, то он снижается в межклеточном веществе и цитоплазме; во-вторых, единого алгоритма изменения количественного состава ЖК под действием диклофенака в концентрации $2,3 \cdot 10^{-13} \text{M}$ не обнаружено. Однако, обращает на себя тот факт, что в концентрации диклофенака $2,3 \cdot 10^{-13} \text{M}$, концентрация миристолеиновой и эйкозатетраеновой кислот значительно превышает таковые как в межклеточном веществе и цитоплазме кардиомиоцитов, так и в мембранах кардиомиоцитов и межклеточном веществе гепатоцитов. В мембранах почек уровень эйкозатетраеновой кислоты также значительно повышен. Но на этом фоне наблюдался и другой парадокс. В СМД диклофенака

$2,3 \cdot 10^{-8} \text{M}$ миристолеиновая кислота в кардиомиоцитах и гепатоцитах, а также в межклеточном веществе попарно равны. Такая же картина наблюдается и с концентрацией докозагексаеновой кислоты в миокарде. Как в мембранах, так и в межклеточном веществе и цитоплазме близки (2,07% и 2,69% соответственно). Это можно объяснить только тем, что данные ЖК могут быть маркерами пограничной зоны СМД, своего рода триггер-концентрацией для перехода в «мертвую зону». Маркером «триггер - концентрации» запуска эффективности СМД является значительное увеличение миристолеиновой кислоты (48,32%) при воздействии диклофенака в СМД = $2,3 \cdot 10^{-13} \text{M}$ в мембранах кардиомиоцитов. В тканях печени данной картины не наблюдалось. Однако подобная картина наблюдалась по отношению к докозагексаеновой кислоте. Наиболее показательна ситуация с данной кислотой в межклеточном веществе и цитоплазме гепатоцитов – уровень данной кислоты

увеличивался в 2,66 раза. Подобная картина наблюдается и в межклеточном веществе и цитоплазме кардиомиоцитов, где увеличение уровня было в три раза.

Следующим вопросом, изученным нами, было влияние цитокинов в СМД. Как было сказано выше, мы использовали в исследовании коммерческий препарат β - лейкин.

При изучении его влияния в СМД ($2,3 \cdot 10^{-13} \text{M}$) на миокард необходимо иметь в виду, что рецепторов на β - лейкин в тканях сердца нет и, следовательно, если изменения в тканях произойдут, то можно однозначно говорить, что действие препаратов через рецепторы маловероятно или, как полиатив, возможен иной механизм действия СМД, не предусматривающий воздействие через рецепторы. По нашим наблюдениям (см. таблицу 1), β - лейкин активно влияет как на ЖК фосфолипидов мембран кардиомиоцитов, так и на ЖК межклеточного вещества и цитоплазмы. Однако есть различия в действии β - лейкина. Например, концентрация петроселининовой, миристолеиновой, эйкозатетраеновой кислот в мембране кардиомиоцитов значительно выше под действием β - лейкина, чем диклофенака в той же концентрации. Уровень 9-октадекановой, докозагексаеновой и линоленовой кислот достоверно ниже, чем под действием диклофенака той же концентрации. При изучении уровня ЖК в межклеточном веществе и цитоплазме 9-октадекановая, миристолеиновая и линолевая кислоты были в следовых концентрациях. Это можно объяснить тем, что вышеперечисленные ЖК, за исключением линолевой кислоты, «строительный материал» мембран кардиомиоцитов и эффективно используются в соответствующих процессах клетки. Линолевая кислота активно используется в синтезе эйкозаноидов на первой стадии (синтез линоленовой и арахидоновой кислот), что подтверждается нашими исследованиями - уровень эйкозатетраеновой (арахидоновой) и линоленовой кислот значительно повышен. Таким образом, разнонаправленный синтез ЖК в мембранах кардиомиоцитов под действием β - лейкина подтверждает гипотезу о парарецепторном влиянии препаратов в СМД [22,23].

Влияние β - лейкина в СМД на ткани печени также неоднозначно: также имеются ЖК в следовых концентрациях - миристолеиновая и докозагексаеновая кислоты. При этом в межклеточном веществе и цитоплазме только докозагексаеновая кислота была в следовых концентрациях, а миристиновая была значительно снижена, по отношению к контролю (диклофенак в концентрации $2,3 \cdot 10^{-13} \text{M}$). Синтез других ЖК разнонаправлен - в мембране петроселининовая кислота повышается на 6,4%, а в межклеточном веществе - снижен на 40,6%; 9-октадекановая кислота снижается на 52,5%, а в межклеточном веществе - повышается на 81%. Та же картина повторялась и для линолевой кислоты - снижение синтеза в мембране на 93,7%, а в межклеточном веществе - значительное повышение (более, чем в 4 раза).

Таким образом, β - лейкин в СМД оказывает значительное воздействие на ЖК фосфолипидов мембран гепатоцитов и на их цитоплазматическое содержание.

Выводы

1. Под воздействием диклофенака в СМД наблюдается увеличение уровня ЖК в мембранах и их снижение в межклеточном веществе. Высокое содержание ЖК в межклеточном веществе сопровождается снижением их в фосфолипидах мембран. Эта закономерность присутствует во всех исследованных органах и при воздействии β - лейкина в СМД.
2. В СМД диклофенака $2,3 \cdot 10^{-8} \text{M}$ миристолеиновая кислота в кардиомиоцитах и гепатоцитах, а также в межклеточном веществе попарно равны. Данный эффект может быть маркером начала эффекта «мертвой зоны» (триггер - концентрация off).
3. Маркером «триггер - концентрации» запуска эффективности СМД после «мертвой зоны» (триггер - концентрация on) является значительное увеличение миристолеиновой кислоты при воздействии диклофенака в СМД = $2,3 \cdot 10^{-13} \text{M}$ в мембранах кардиомиоцитов. В тканях печени данной картины не наблюдалось.
4. Отсутствие рецепторов на β - лейкин в тканях миокарда предполагает отсутствие эффектов данного препарата. Однако, разнонаправленный синтез ЖК в мембранах кардиомиоцитов под действием β - лейкина подтверждает гипотезу о парарецепторном влиянии препаратов в СМД.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF CYTOKINES AND NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN ULTRA-LOW DOSES ON LEVEL FATTY ACID MEMBRANE PHOSPHOLIPIDS CELLS IN EXPERIMENTAL MYOCARDIUM IN RATS

Denisov, Yu. D, Severova EA, Pominova N. M.

Institute of Cardiology and Internal Medicine MH RK, Kazakhstan, Almaty

E-mail: yuriden@kapdithotbox.ru

Studies have shown that both NSAIDs and cytokines in the ultra-low doses of highly active, changing the quantitative composition of fatty acids in membranes and in cytoplasm and the intercellular substance of the heart and liver of rats. It was shown that a high content of fatty acids in membrane phospholipids, their concentration in the intercellular substance is low and vice versa. It was also shown that β - leikin in ultra-low doses has activity in the tissues of the heart, where the receptors for this type cytokines are absent. This confirms the previous hypothesis about para-receptor the influence of drugs in ultra-low doses

Литература

1. Палеев Н.Р., Гуревич М.А. Некоронарогенные заболевания миокарда. Состояние проблемы// Клиническая медицина, 1998. N 9. С.4-7.
2. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Миокардиты в клинической практике: современные представления о старой болезни//Русский медицинский журнал. 2001, Т.9, С.1-9.
3. Hufnagel G., Panuweit S., Richter A. The European study of Epidemiology and treatment of cardiac Inflammatory Diseases (ESETDIC). First epidemiological results//Herz, 2000, Vol. 25, N 3, P. 279-285
4. Чазов Е.И. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний (руководство для врачей) Москва, 2000, С.223-241.
5. Палеев Н.Р., Левина Л.И. Некоронарогенные заболевания миокарда: миокардиты, кардиомиопатии, дистрофии миокарда // Диагностика и лечение внутренних болезней: руководство для врачей, под ред. Ф.Н. Комарова, М: Медицина, 1996, Т.1, С.205 – 250.
6. Джордж Дж. Тейлор Основы кардиологии // Москва «Медпресс-информ», 2004, 367 с.
7. Дональд Г. Пайен, Бертрам Г. Кацунг. Нестероидные противовоспалительные средства // В кн. «Базисная и клиническая фармакология» под ред. Бертрам Г. Катцунг, Москва: Бином, Санкт – Петербург: Невский диалект, 2000, Т.2, С.61-68.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.:ООО «Новая волна»: издатель С.Б. Дивов, Т.1.-изд-е 14.-2002г.- 540с.
9. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей, М., Универсум, 1993, 398 с.
10. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами //Российский журнал гастроэнтерологии и колонопроктологии, 2000, Т.10, N 4, С.23-28.
11. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е, Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Клиническая медицина, 2000, N4, С.4-8.
12. Тареева И.Е., Андросова С.О. Влияние ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов на почки //Терапевтический архив, 1999, N, С.17-22.
13. Arai K., Lee F., Miyajima A., et al. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. Ann. Rev. Biochem. 1990; 59: 783.
14. Wei C.M., Lerman A., Rodeheffer R.J., et al. Endothelin in human congestive heart failure. Circulation 1994;89:1580-1586.
15. Seta Y., Shan K., Bozkurt B., et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. J. Cardiac Failure. 1996; 2:243-249.
16. <http://www.Medline>
17. Подколотин А.А., Гуревич К.Г. Кинетические закономерности действия малых доз биологически-активных веществ.- Тез. Докл. III Междунар. Симпозиума «Механизмы действия сверхмалых доз» (3-6.12.2002). – Москва, 2002.-С.29.

18. Шевченко И.Н. Пути изучения механизмов действия сверхмалых доз биологически активных веществ. – Проблема Харчування, Киев, 2004,2.С. 12-14.
19. Sergeeva M.G., Gonchar M.Y., Mevkh A.T., Varfolomeev S.D.// FEBS lett. 418. P. 235.
20. Бурлакова Е.Б., Кондратов А.А., Худяков И.В.// Известия АН СССР. сер. Биология 1990.N 2.С. 184.
21. Sergeeva M.G., Chistyakov V.V., Mevkh A.T. // Appl. Biochem. Biotech. 1996.61.V 167.
22. Денисов Ю.Д., Беляев Н.Н., Тлеулиева Р.Т., Исабекова А., Влияние цитокинов в пограничных концентрациях на активность поверхностных рецепторов гемопоэтических стволовых клеток. - Материалы II съезда терапевтов Республики Казахстан. Терапевтический вестник №3 (23), 2009, ч.1. с.288 -290.
23. Yu. D. Denisov To Question on the Proof Parareceptor Mechanism of Action of Ultra - Low Does Xenobiotics EurAsian Journal of BioMedicine, Vol.4, No.4, P. 17-20.