

Н.А. Бизунок

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПУРИНОВ НА МОДЕЛИ ДЫХАТЕЛЬНОГО ВЗРЫВА МАКРОФАГОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Действие пуринергических агонистов аденозина, АТФ, АДФ и АМФ на макрофагальную генерацию АФК зависит от рецепторной специфичности и варьирует от стимуляции при физиологических концентрациях до ингибирования при «патологических» концентрациях. Фармакодинамическое взаимодействие пуринов на модели респираторного взрыва макрофагов в молярных отношениях 1АТФ/10АДФ, 1АМФ/1АДФ, 10АМФ/1АТФ и 10АМФ/1АТФ/10АДФ соответствует критериям антагонизма на уровне E_{16} - E_{50} и синергизма на уровне E_{50} - E_{84} .

Ключевые слова: аденозин, АТФ, АДФ, АМФ, пурины, комбинации лекарственных средств, синергизм, антагонизм, активные формы кислорода, макрофаги.

Н.А. Bizunok

PHARMACODYNAMICS IMMUNOMODULATORY INTERACTIONS OF THE PURINERGIC AGENTS ON THE MODEL OF RESPIRATORY BURST OF MACROPHAGES

The action of purinergic agonists adenosine, ATP, ADP and AMP on the reactive oxygen species production by macrophages dependent on receptor selectivity and varies from stimulation in range of physiological concentrations to suppression at pathological ones. In order to Nox2-dependent reactive oxygen species production by macrophages the pharmacodynamics interactions of purinergic agents in molar ratios of 1ATP/10ADP, 1AMP/1ADP, 10AMP/1ATP and 10AMP/1ATP/10ADP are antagonistic at E_{16} - E_{50} and synergistic at E_{50} - E_{84} .

Key words: adenosine, ATP, ADP, AMP, purinergic agents, drug combinations, synergism, antagonism, reactive oxygen species, macrophages.

Одной из важных задач фармакологии оксидантных процессов является изучение модуляторов фагоцитарной генерации активных форм кислорода (АФК), участвующих, как в иммунологических механизмах защиты, поддержании тканевого окислительного баланса, так и повреждении тканей при различных патологических процессах. Известно, что фагоциты, в том числе макрофаги, несут пуриновые рецепторы на поверхности клеточных мембран и сами способны секретировать пурины [1, 5, 7]. Эндогенные агонисты пуриновых рецепторов и их структурные аналоги обладают разнообразной биологической активностью, включая регуляцию межклеточной кооперации и иммунного реагирования [2, 6, 9, 11].

Настоящая работа посвящена изучению фармакодинамического потенциала пуринергических агонистов различной рецепторной специфичности при индивидуальном и комбинированном воздействии на генерацию АФК в макрофагах.

Материал и методы

Среды и реагенты. В работе использовали аденозин, аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), аденозинмонофосфат (АМФ); люминесцентный зонд люминол (5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион) – «Sigma-Aldrich», Германия; среду Хенкса без индикатора – ОАО «Диалек», Беларусь; диметилсульфоксид – ООО «Фармтехнология», Беларусь; гепарин – РУП «Белмедпрепараты», Беларусь; зимозан (сухие пекарские дрожжи); сыворотку крови крупного рогатого скота – ОАО «Диалек», Беларусь.

Комбинаторные сочетания. На первом этапе исследования изучалось индивидуальное действие пуринов в диапазоне концентраций от 10^{x9} до 10^{x3} М. По результатам этих испытаний было обосновано изучение следующих молярных комбинаторных сочетаний: АТФ и АДФ – 1/10 (10^{x6} – 10^{x4} М – АТФ + 10^{x5} – 10^{x3} М – АДФ); АМФ и АДФ – 1/1 (10^{x5} – 10^{x3} М – АМФ + 10^{x5} – 10^{x3} М – АДФ); АМФ и АТФ – 10/1 (10^{x5} – 10^{x3} М – АМФ + 10^{x6} – 10^{x4} М – АТФ); АМФ + АТФ + АДФ – 10/1/10 (10^{x5} – 10^{x3} М – АМФ + 10^{x6} – 10^{x4} М – АТФ + 10^{x5} – 10^{x3} М – АДФ).

Получение клеток. Исследования выполнены на изолированных перитонеальных макрофагах-резидентах крыс линии Вистар массой 200 – 250 г. Клетки получали промыва-

нием брюшной полости 20 мл среды Хенкса с гепарином (10 ЕД/мл), отмывали и ресуспендировали в бесцветной среде Хенкса. Полученная суспензия по результатам теста с трипановым синим (0,1%) содержала более 98% жизнеспособных клеток, при дифференцированном подсчете клеток в окрашенных мазках макрофаги составляли около 90%.

Изучение респираторного взрыва. Макрофагальную продукцию оксидантов исследовали методом люминолзависимой хемилиюминесценции (ХЛ) в условиях взрывной (ИХЛ) генерации АФК на люминометре LKB-Wallac 1251 – 002 (Финляндия).

Генерацию АФК оценивали после 10-минутной инкубации клеток с изучаемыми соединениями и их композициями при температуре 20 – 25 °С; контрольные пробы содержали эквивалентное количество среды. Каждый опыт проводился на клетках одного животного и включал весь изучаемый диапазон концентраций агента (комбинаторного сочетания). При исследовании ИХЛ проба содержала в 1 мл бесцветной среды Хенкса: 10^6 жизнеспособных макрофагов, люминол ($7 \cdot 10^{x5}$ М), опсонизированный зимозан ($5 \cdot 10^7$ частиц), который вносили непосредственно перед регистрацией свечения, изучаемый агент (комбинацию агентов); в контрольные пробы добавляли эквивалентное количество среды.

Люминесценцию регистрировали поочередно в пробах, содержащих изучаемые соединения (композиции) и контрольных, при постоянной температуре (37 °С), в дискретном режиме с интервалом 2 – 3 мин, на протяжении 30 мин. Продукцию АФК оценивали по площади под кривой ХЛ (AUC) и площади под кривой ХЛ, исключая фоновое свечение клеток (DAUC). Последний показатель отражает вклад Nox2 в продукцию общего пула АФК, генерируемых клеткой. Показатели ХЛ проб, содержащих изучаемые соединения (композиции), выражали в % к значениям контроля. Количество повторных опытов соответствовало 5.

Статистический анализ. Статистическую обработку первичных результатов внутри серии проводили с использованием парного t-критерия, межсерийные сравнения выполняли по t-критерию Стьюдента, различия считали достоверными при вероятности ошибки < 5% ($p < 0,05$).

Антиоксидантную активность соединений оценивали по сте-

пени подавления ХЛ, вычисляя эффективные ингибирующие концентрации ($IC_{16} - IC_{84}$) методом регрессионного анализа с использованием программного пакета «Statistica 6,1» и математических преобразований по Chou [3] при помощи специально разработанного алгоритма в программной оболочке MS «Excel».

Анализ взаимодействия. Результат взаимодействия тестируемых соединений оценивали по значению комбинаторного индекса (CI), который рассчитывался по формуле (1):

$$CI = \sum_{j=1}^n \frac{(D_j)}{(D_x)_j}, \text{ где} \quad 1)$$

(D_j) – доза (концентрация) агента, оказывающая эффект определенной силы при комбинированном применении; $(D_x)_j$ – доза (концентрация) агента, оказывающая аналогичный эффект при индивидуальном применении.

Значения CI трактовали в соответствии со следующей шкалой [1]: $CI < 0,1$ – очень сильный синергизм (5+); $CI = 0,1-0,3$ – сильный синергизм (4+); $CI = 0,3-0,7$ – синергизм (3+); $CI = 0,7-0,85$ – умеренный синергизм (2+); $CI = 0,85-0,90$ – слабый синергизм (1+); $CI = 0,90-1,10$ – аддитивный эффект (0); $CI = 1,10-1,20$ – слабый антагонизм (1-); $CI = 1,20-1,45$ – умеренный антагонизм (2-); $CI = 1,45-3,3$ – антагонизм (3-); $CI = 3,3-10,0$ – сильный антагонизм (4-); > 10 – очень сильный антагонизм (5-).

Индекс снижения дозы (DRI) компонентов комбинации

Таблица 1. Индивидуальное и комбинированное действие пуринов на окислительный взрыв макрофагов (n=5)

| Состав комбинации | | КОК ¹ | IC_{50}^2 (-Log, M) | Доверительный интервал (95%) | EC_{max}^3 (-Log, M) | E_{max}^4 , % (M±m) | |
|---|----------|------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------|
| AUC ХЛ (Совокупная генерация АФК) | Аденозин | — | — | — | 5,00 | -24,0±2,4 | |
| | АТФ | — | 3,44 | 3,69-3,19 | 3,00 | -92,3±1,5 | |
| | АДФ | — | 3,25 | 3,54-2,97 | 3,00 | -67,9±3,3 | |
| | АМФ | — | 3,40 | 4,19-2,61 | 3,00 | -81,0±3,2 | |
| | 1 | АТФ | 1 | — | — | 4,00 | -41,6±2,0*# |
| | | АДФ | 10 | — | — | 3,00 | |
| | 2 | АМФ | 1 | 4,15 | 4,30-4,00 | 3,00 | -77,9±4,8 |
| | | АДФ | 1 | 4,15 | 4,30-4,00 | 3,00 | |
| | 3 | АМФ | 10 | 3,79 | 3,92-3,66 | 3,00 | -77,6±2,7* |
| | | АТФ | 1 | 4,79 | 4,92-4,66 | 4,00 | |
| | 4 | АМФ | 10 | 3,78 | 3,90-3,66 | 3,00 | -78,8±3,8* |
| | | АТФ | 1 | 4,78 | 4,90-4,66 | 4,00 | |
| | АДФ | 10 | 3,78 | 3,90-3,66 | 3,00 | | |
| DAUC ХЛ (Nox2-зависимая генерация АФК) | Аденозин | — | — | — | 5,00 | +14,4±0,3 | |
| | АТФ | — | 3,53 | 4,12-3,95 | 3,00 | -96,7±1,0 | |
| | АДФ | — | 4,01 | 4,35-3,68 | 3,00 | -70,7±4,0 | |
| | АМФ | — | 3,93 | 4,29-3,58 | 3,00 | -83,6±4,1 | |
| | 1 | АТФ | 1 | 5,11 | 5,33-4,89 | 0,00 | -62,2±5,2* |
| | | АДФ | 10 | 4,11 | 4,33-3,89 | 0,00 | |
| | 2 | АМФ | 1 | 4,71 | 5,54-3,88 | 0,00 | -99,9±0,1*#† |
| | | АДФ | 1 | 4,71 | 5,54-3,88 | 0,00 | |
| | 3 | АМФ | 10 | 4,53 | 5,32-3,91 | 0,00 | -99,9±0,1*† |
| | | АТФ | 1 | 5,53 | 6,32-4,91 | 0,00 | |
| | 4 | АМФ | 10 | 4,53 | 5,29-3,76 | 0,00 | -99,9±0,1*#† |
| | | АТФ | 1 | 5,53 | 6,29-4,76 | 0,00 | |
| | АДФ | 10 | 4,53 | 5,29-3,76 | 0,00 | | |

Примечание к таблице 1. ¹КОК – комбинаторное отношение компонентов; ² IC_{50} – концентрация испытуемого соединения, ингибирующая респираторный взрыв макрофагов на 50% по отношению к контролю при индивидуальном или комбинированном применении (представлена в виде отрицательного десятичного логарифма молярной концентрации); ³ EC_{max} – максимальная эффективная концентрация; ⁴ E_{max} – максимальный эффект, в % подавления ХЛ, указано среднее значение и ошибка среднего. $P < 0,05$ в сравнении с изолированным действием (*) – АТФ, (#) – АДФ, (?) – АМФ.

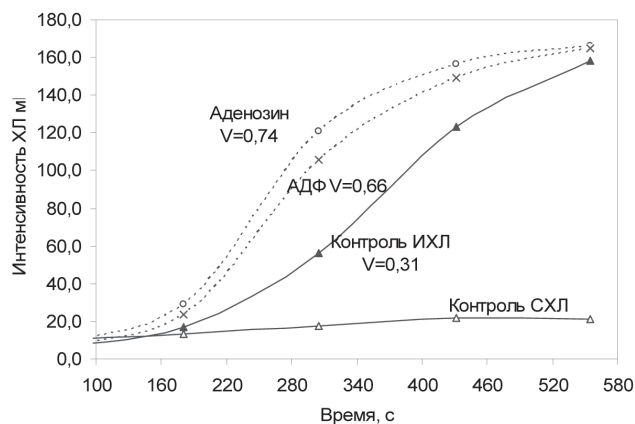


Рис. 1. Влияние аденозина (10^{-7} M) и АДФ (10^{-7} M) на начальную кинетику хемилюминесценции макрофагов, индуцированную опсонизированным зимозаном

рассчитывали по формуле (2):

$$DRI_j = \frac{(D_x)_j}{(D)_j}, \quad 2)$$

Значение DRI показывает, во сколько раз можно снизить дозу каждого компонента в комбинации для достижения эффекта, сопоставимого с индивидуальным действием компонента.

Результаты представлены графически в виде распределений комбинаторного индекса (Fa-CI-plot) и индекса снижения дозы. (Fa-DRI-plot) как функция фракции Fa (фракции подавления ХЛ по отношению к контрольным значениям) в эффективном диапазоне $E_{10}-E_{95}$ (0,1-0,95). $CI < 1$, $= 1$ и > 1 показывает синергизм, аддитивный эффект и антагонизм, соответственно. На диаграммах указан 95% доверительный интервал, рассчитанный с использованием методики T. Chou и H. Kim [3].

Результаты и обсуждение Индивидуальное действие.

Установлено, что индивидуальное действие пуринергических агонистов на респираторный взрыв макрофагов зависит от рецепторной специфичности соединений. Так, аденозин – неселективный агонист пуриновых рецепторов I типа (P-1) в концентрациях превышающих 10^{-6} M оказывал умеренное ингибирующее влияние на индуцированную генерацию АФК в макрофагах и слабое стимулирующее действие на Nox2-зависимую её часть (таблица 1).

Сродство аденозина к подтипам пуриновых рецепторов различается. В низких концентрациях он стимулирует A_1 и A_3 рецепторы ($EC_{50} = 0,2-0,7$ мкМ), ассоциированные с Gi-протеином, активация которого

Таблица 2. Значения комбинаторного индекса (CI) для различных молярных сочетаний пуринов

| Состав комбинации | | КОК ¹ | CI для [C ₁₆₋₅₀ ... ₈₄] ² | | | | | M [CI] ₁₆₋₅₀ ³ | Степень синергизма | M [CI] ₅₀₋₈₄ ³ | Степень синергизма |
|---|-----|------------------|---|-------|-------|-------|-------|--------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------|
| | | | 16 | 30 | 50 | 70 | 84 | | | | |
| AUC ХЛ (Совокупная генерация АФК) | АТФ | 1 | 4,694 | 4,722 | 5,294 | — | — | 4,903 | 4- | — | — |
| | АДФ | 10 | | | | | | | | | |
| | АМФ | 1 | 1,394 | 0,467 | 0,304 | 0,863 | — | 0,722 | 2+ | 0,583 | 3+ |
| | АДФ | 1 | | | | | | | | | |
| | АМФ | 10 | 0,093 | 0,196 | 0,452 | 1,075 | — | 0,247 | 4+ | 0,764 | 2+ |
| | АТФ | 1 | | | | | | | | | |
| | АМФ | 10 | 16,506 | 2,556 | 0,763 | 0,946 | — | 6,608 | 4- | 0,855 | 1+ |
| | АТФ | 1 | | | | | | | | | |
| АДФ | 10 | | | | | | | | | | |
| DAUC ХЛ (Nox2-зависимая генерация АФК) | АТФ | 1 | 1,633 | 1,164 | 0,833 | 0,654 | — | 1,210 | 2- | 0,745 | 2+ |
| | АДФ | 10 | | | | | | | | | |
| | АМФ | 1 | 17,368 | 2,328 | 0,372 | 0,090 | 0,032 | 6,689 | 4- | 0,165 | 4+ |
| | АДФ | 1 | | | | | | | | | |
| | АМФ | 10 | 1,631 | 0,667 | 0,263 | 0,104 | 0,043 | 0,854 | 1+ | 0,137 | 4+ |
| | АТФ | 1 | | | | | | | | | |
| | АМФ | 10 | 29,104 | 3,728 | 0,572 | 0,135 | 0,046 | 1,113 | 1- | 0,251 | 4+ |
| | АТФ | 1 | | | | | | | | | |
| АДФ | 10 | | | | | | | | | | |

Примечание к таблице 2. ¹Комбинаторное отношение компонентов. ² $CI_{[16\% \dots 84\%]}$ – значения комбинаторного индекса на уровне $E_{16} - E_{84}$. ³Средневзвешенное значение, рассчитанное, как $M[CI_{16-50}] = [CI_{16} + CI_{30} + CI_{50}] / 3$ и $M[CI_{50-84}] = [CI_{50} + CI_{70} + CI_{84}] / 3$, соответственно.

ведет к снижению в клетке концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и повышению инозитолтрифосфата (ИТФ), что в конечном счете активирует Nox2-НАДФН-оксидазу (Nox2) макрофагов и усиливает продукцию АФК [4]. При тех же концентрациях аденозин стимулирует ассоциированные с Gs-протеином рецепторы A_{2A} , что ведет к альтернативным эффектам. Известно, что на мембране макрофага плотность подтипа A_3 несколько выше, возможно, именно поэтому в нашем эксперименте не выявлено увеличения абсолютного количества генерируемых клеткой АФК в присутствии низких концентраций аденозина ($10^{-8} - 10^{-6}$ M), однако зарегистрировано слабое стимулирующее влияние на Nox2-зависимую генерацию АФК (DAUC ХЛ) (таблица 1) с 2-кратным увеличением скорости достижения пиковых (максимальных) значений люминесценции по отношению к контролю (рисунок 1). Этот показатель отражает скорость ассоциации субъединиц фермента в единый комплекс.

Индуктор вносили в нулевой момент времени. До внесения индуктора клетки преинкубировали с аденозином и АДФ

в течение 10 мин при 25°C. ИХЛ – индуцированная ХЛ, СХЛ – спонтанная ХЛ макрофагов. Указаны средние значения скорости ХЛ (V, мВ/с). На диаграмме видно, что скорость нарастания интенсивности свечения в присутствии обоих пуринов



Рис. 3. Взаимодействие пуринов на модели респираторного взрыва фагоцитов (Nox2-зависимой генерация АФК (DAUC ХЛ))

Условные обозначения: – очень сильный синергизм (4+), – умеренный синергизм (2+), – слабый синергизм (1+), — слабый антагонизм (1-), – умеренный антагонизм (2-), — сильный антагонизм (4-).

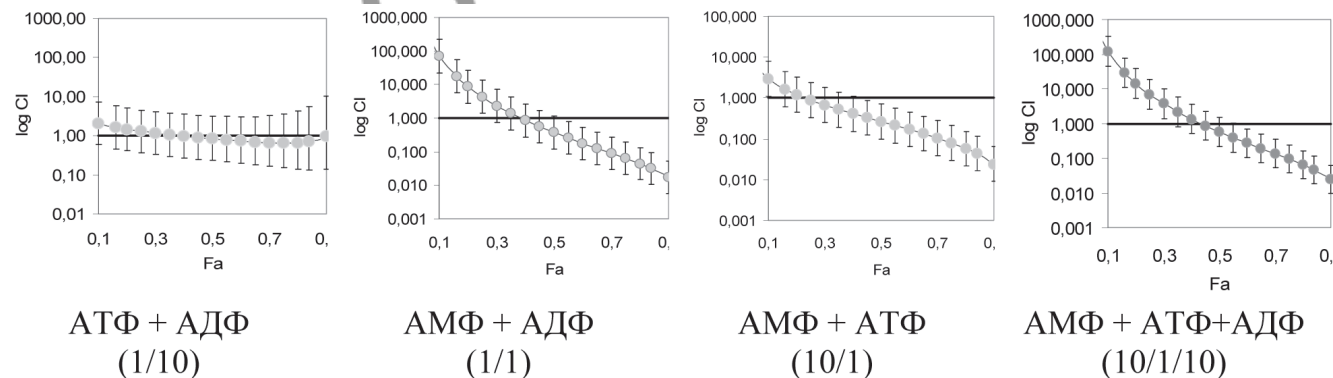


Рис. 2. Характер распределения CI (Fa-Log CI plot) для различных комбинаторных сочетаний пуринов на модели Nox2-зависимой генерации АФК

CI (Fa-CI-plot) представлен как функция фракции fa, полученная путем расчета по алгоритму Chou при fa 0,1-0,95. CI < 1, = 1 и > 1 показывает синергизм, аддитивный эффект и антагонизм, соответственно. Указан 95% доверительный интервал, рассчитанный с использованием алгоритма T.C.Chou и H.Kim.

боле чем в 2 раза превосходит контрольные значения.

В относительно высоких концентрациях аденозин связывает рецепторы A_{2B} ($EC_{50} = 24 \text{ мкМ}$), также ассоциированные с Gs-протеином, стимуляция которых ведет к активации аденилатциклазы, накоплению цАМФ, активации протеинкиназы А (ПКА) и подавлению респираторного взрыва [5, 7]. Учитывая, что экспрессия A_{2B} рецепторов на мембране макрофага высока [5, 11], именно их стимуляцией можно объяснить устойчивое (на 20-25%) ингибирование генерации АФК при концентрациях аденозина 10^{-5} - 10^{-3} М.

Исследование модулирующего влияния физиологических агонистов пуриновых рецепторов второго типа (P-II) АТФ, АДФ и АМФ на макрофагальную генерацию АФК показало, что высокие концентрации этих пуринов дозозависимо ингибируют образование оксидантов в фагоцитах с различной максимальной эффективностью (таблица 1). Действие в отношении совокупной и Nox2-зависимой генерации практически не различалось.

АМФ обладает заметным ингибирующим действием только в концентрации порядка 10^{-3} М. Учитывая исключительно высокую активность 5-нуклеотидазы, встроенной в мембрану макрофагов, эффекты АМФ могут быть, по крайней мере, частично обусловлены быстрой его конверсией в аденозин.

Наиболее мощным ингибитором генерации АФК оказался АТФ, что вполне объяснимо с позиции экспрессии на макрофагах $P2Y_{11}$ рецепторов, обладающих высоким сродством к АТФ и ассоциированных с Gs-протеином [5, 8].

Интересно то, что АДФ действовал сходным образом, хотя его влияние на макрофаги отличается от АТФ. АДФ обладает наибольшим сродством к рецепторам типа $P2Y_{12}$ и $P2Y_{13}$, ассоциированным с Gi. Показано, что АДФ вызывает в макрофагах увеличение концентрации кальция и инициирует фосфорелирование Erk1 [8], что, как известно, инициирует сборку Nox2 и усиливает генерацию АФК [4]. Возможно, этим обусловлено увеличение скорости генерации АФК при действии АДФ в диапазоне концентрации 10^{-8} - 10^{-6} М (рисунок 1). Однако, природа ингибирующего действия высоких концентраций этого пурина не вполне ясна. Она может быть обусловлена как рецепторными взаимодействиями АДФ (в том числе с рецепторами, функция которых до сих пор не установлена, например, такими как P_2Y_5), так и с быстрой деградацией АДФ в другие пурины за счет активности 5-нуклеотидазы макрофагов [8]. Возможно, что ингибирующие эффекты и АТФ и АДФ на макрофагальную продукцию оксидантов, по крайней мере, частично обеспечиваются метаболизмом в аденозин. Так или иначе, пурины обладают двойственным действием на макрофагальную генерацию АФК: в «низких» концентрациях ускоряют генерацию оксидантов (аденозин и АДФ), в высоких – ингибируют.

Комбинированное действие.

Комбинированное действие пуринов изучалось в диапазоне концентраций, оказывающих ингибирующее действие на клеточную генерацию АФК (выше 10^{-5} М). Именно такие высокие концентрации создаются в очагах тканевого повреждения и клеточного лизиса, где пурины находят в различных молярных сочетаниях. Потенциал комбинированного действия пуринов на макрофагальную генерацию АФК изучался впервые.

Анализ результатов исследования (таблица 2, рисунки 2 и 3) показывает, что фармакодинамические взаимодействия пуринов зависят от концентрации.

В отношении совокупной генерации АФК сочетание 1АТФ/10АДФ демонстрировало сильный антагонизм в диапазоне E_{16} - E_{50} . Максимальная эффективность комбинации вдвое уступала индивидуальному действию обоих соединений (таблица 1). Комбинация 1АМФ/1АДФ показала устойчивый синергизм с уровня E_{30} , для комбинации 10АМФ/1АТФ синергизм уменьшался по мере увеличения концентрации компонен-

тов. Что касается Nox2-зависимой генерации оксидантов в области E_{16} - E_{50} комбинации, содержащие АДФ – 1АТФ/10АДФ и 1АМФ/1АДФ – демонстрировали антагонизм, в области E_{50} - E_{84} – синергизм, аналогичная тенденция обнаружена для комбинации 10АМФ/1АТФ. Сходным образом работала и трехкомпонентная композиция, демонстрируя синергизм в области E_{50} - E_{84} и антагонизм в области E_{16} - E_{50} и в отношении совокупной, и в отношении Nox2-зависимой генерации АФК (рисунок 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пурины обладают исключительно широким модулирующим потенциалом на способность макрофагов генерировать АФК. Результирующий эффект определяется концентрациями и молярными соотношениями пуринов и может проявляться как взаимным усилением, так и ослаблением действия. Это обеспечивается широким спектром пуринергических рецепторов, презентируемых на мембране макрофагов, различными механизмами внутриклеточной сигнализации, инициируемыми при их участии, а также возможностью быстрого катаболизма пуринов с изменением их рецепторной специфичности и аффинности.

Синергичные ингибирующие эффекты пуринов в отношении респираторного взрыва фагоцитов, обнаруженные в настоящем исследовании, исключительно важны для понимания защитной функции этих соединений в очагах массивного тканевого повреждения и клеточного лизиса. Важно, что синергизм нарастает с увеличением концентрации, не зависит от молярного соотношения пуринов в микроокружении клетки и достигает физиологического максимума при концентрациях, выявляемых *in vivo* [2, 9, 10].

Таким образом, пуринергические соединения обладают разнообразными модулирующими влияниями на фагоцитарную генерацию АФК, однако целесообразность разработки на этой основе новых фармакотерапевтических средств и тактик требует дополнительных исследований.

Выводы

1. Действие эндогенных пуринов на макрофагальную генерацию АФК зависит от рецепторной специфичности и варьирует от стимуляции при физиологических концентрациях до ингибирования при «патологических» концентрациях в биологических средах.

2. Фармакодинамическое взаимодействие пуринов на модели респираторного взрыва макрофагов в комбинациях 1АТФ/10АДФ, 1АМФ/1АДФ, 10АМФ/1АТФ и 10АМФ/1АТФ/10АДФ соответствует критериям антагонизма на уровне E_{16} - E_{50} и синергизма на уровне E_{50} - E_{84} .

Литература

1. Broussas, M. Inhibition of fMLP-triggered respiratory burst of human monocytes by adenosine: involvement of A3 adenosine receptor / M. Broussas [et al.] // J. Leukocyte Biol. 1999. Vol. 66. P. 495 – 501.
2. Burnstock, G. Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling / G. Burnstock // Pharmacological reviews. 2006. Vol. 58, N.1. P. 58 – 86.
3. Chou, T-Ch. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T-Ch Chou // Pharmacological reviews. 2006. Vol. 58. P. 621 – 681.
4. Garcia-Garcia, E. Signal transduction during Fc receptor-mediated phagocytosis / E. Garcia-Garcia, C. Rosales // J. Leukocyte Biol. 2002. Vol. 72. P. 1092 – 1108.
5. Hasko, G. Shaping of monocyte and macrophage function by adenosine receptors / G. Hasko // Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 113. P. 264 – 275.
6. Hasko, G. A2A receptors in inflammation and injury: lessons learned from transgenic animals / G. Hasko, P. Pachter // J. Leukocyte Biol. 2008. Vol. 83. P. 447 – 455.
7. Lattin, J. G-protein-coupled receptor expression, function, and signaling in macrophages / J. Lattin [et al.] // J. Leukocyte Biol. 2007. Vol. 82. P. 16 – 32.
8. Marteau, F. Involvement of multiple P2Y receptors and signaling pathways in the action of adenine nucleotides diphosphates on human monocyte-derived dendritic cells / F. Marteau [et al.] // J. Leukocyte Biol. 2004.

Vol. 76. P. 796 – 803.

9. *Palmer T. M.* Suppression of inflammatory and immune responses by the A2A adenosine receptor: an introduction / TM Palmer, MA Trevethick // *British Journal of Pharmacology*. 2008. Vol. 153. P. S27 – S34.

10. *Ralevica V.* Receptors for purines and pyrimidines / V. Ralevica, G.

Burnstock // *Pharmacological reviews*. 1998. Vol. 50, N.3. P. 413 – 492.

11. *Thiele A.* Regulation of adenosine receptor subtypes during cultivation of human monocytes: role of receptors in preventing lipopolysaccharide-triggered respiratory burst /A. Thiele [et al.] // *Infection and immunity*. 2004. Vol. 72. N. 3. P. 1349 – 1357.

Поступила 22.08.2011 г.