Кафедра фармакологии ИФМХ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Методическая разработка

для аудиторной и внеаудиторной работы
студентов III курса лечебного, педиатрического и
фармацевтического факультетов

Тема: «Антибиотики, нарушающие синтез белка в бактериальных клетках»

Составители:
доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, к.м.н. Н.Б. Дмитриева

профессор кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, к.м.н. Г.В. Кукушкин

Москва, 2025

1.3. Антибиотики, нарушающие синтез белка в бактериальной клетке

Антибиотики этой группы ингибируют синтез белка на рибосомах. В целом их действие в отношении бактериальных рибосом (70S), состоящих из малой (30S) и большой (50S) субъединиц избирательно, так как они отличны от цитоплазматических рибосом (80S) человека состоящих соответственно из 40S и 60S субъединиц.

Тем не менее, высокие концентрации некоторых антибиотиков с подобным механизмом действия могут вызывать токсические эффекты в результате взаимодействия с митохондриальными рибосомами человека, напоминающими по структуре рибосомы бактерий.

Большинство из этих препаратов оказывает бактериостатическое действие.

Макролиды, линкозамиды

Общим в химической структуре ***макролидных антибиотиков*** является наличие макроциклического лактонного кольца, а различие состоит в количестве углеродных атомов в нем. В связи с этим их классифицируют на 14-ти, 15-ти или 16-ти членные макролиды.

Учитывая резкое повышение устойчивости штаммов пневмококка к антибиотикам этой группы (до 25%) макролиды в настоящее время являются препаратами 2-й линии в лечении ИДП. Особенность макролидных антибиотиков – активность в отношении внутриклеточных возбудителей.

Линкозамиды обладают схожим с макролидами механизмом действия, что делает их одновременное применение нецелесообразным. Антибактериальная активность клиндамицина выше, чем у линкомицина. Особенностью группы является антианаэробная активность.

Схема 1.3-1. **Графологическая структура темы: «Бактериостатические антибиотики узкого спектра»**

	Макролиды	Линкозамиды
Основные группы и препараты	**Эритромицин, Азитромицин Кларитромицин, Джозамицин**	**Линкомицин, Клиндамицин**
Тип и механизм действия	**Бактериостатический*:** нарушают синтез белка в бактериальной клетке, взаимодействуя с 50S субъединицей рибосомы; ингибируют транслоказу, нарушая продвижение рибосомы по мРНК	Сходен с макролидами (связываются с 50S субъединицей рибосомы и подавляют синтез белка в бактериальной клетке)
Спектр активности	**Узкий**, преимущественно Гр. «+»	
	Гр. «+» кокки, возбудители внутриклеточных инфекций (хламидии, легионеллы, микоплазмы), коклюша и дифтерии, некоторые простейшие (токсоплазма), H.pylori, бледная трепонема	Гр. «+» кокки (включая внебольничные штаммы MRSA), неспорообразующие анаэробы (бактероиды), некоторые простейшие (токсоплазма)
Показания к применению	Заболевания, вызванные преимущественно Гр. «+» бактериями:	
	Пневмония, в том числе атипичная, коклюш, дифтерия, инфекции кожи и мягких тканей, хламидиоз, сифилис, токсоплазмоз, эрадикация H. pylori (**кларитромицин**)	Инфекции КМТ, костей и суставов, ИДП (пневмония, абсцесс легкого), инфекции органов малого таза, токсоплазмоз (**клиндамицин)**
Побочные эффекты	Мотилиноподобное действие (стимуляция мотилиновых рецепторов кишечника с увеличением перистальтики), увеличение интервала QT на ЭКГ, повышение уровня печеночных ферментов, обратимая ототоксичность (большие дозы при в/в введении)	Псевдомембранозный колит, повышение активности печеночных ферментов, миорелаксация

Тетрациклины и глицилциклины

Тетрациклины, введенные в клиническую практику в конце 1940-х гг., были первыми антибиотиками широкого спектра действия. Однако в настоящее время в связи с резистентностью многих клинически значимых патогенов и частого развития нежелательных реакций они применяются ограниченно, по определенным показаниям. Особенностью антибактериального спектра тетрациклинов является активность против внутриклеточных возбудителей.

Тетрациклины противопоказаны беременным (тератогенное действие), в период лактации и детям до 8 лет (долговременное изменение цвета зубов, гипоплазия эмали, замедление продольного роста костей).

С целью преодоления резистентности и увеличения антибактериальной активности на основе молекулы одного из тетрациклинов – миноциклина – путем присоединения глицильной группы были созданы глицилциклины. Они в 5 раз сильнее, чем тетрациклины, связываются с рибосомой, что позволяет им преодолевать молекулярные механизмы устойчивости к тетрациклинам. Первым представителем глицилциклинов является тигециклин. В отличие от тетрациклинов он проявляет активность в отношении полирезистентных штаммов как Гр. «+», так и Гр. «–» бактерий, но некоторые важные возбудители, например ***синегнойная палочка, морганелла и протей, не чувствительны к его действию***.

Схема 1.3-2. **Графологическая структура темы: «Бактериостатические антибиотики широкого спектра действия»**

Основные группы и препараты	Тетрациклины		Глицилциклины
	Тетрациклин	**Доксициклин**	**Тигециклин**
Тип и механизм действия	**Бактериостатический**: нарушение синтеза белка в микробной клетке на разных стадиях		
	Взаимодействуют с 30S-субъединицей рибосомы и ингибируют связывание аминоацил-тРНК с аминоацильным центром, нарушая наиболее ранний этап трансляции – инициацию		
Спектр активности	**Широкий:** хламидии, микоплазмы, риккетсии, холерный вибрион, боррелии, сибиреязвенная палочка, возбудители чумы, туляремии, бруцеллёза, бледная трепонема, H. pylori		**Широкий,** включая MRSA, полирезистентные энтерококки, энтеробактерии, продуцирующие БЛРС и карбапенемазы, полирезистентные штаммы ацинетобактера, анаэробы
Показания к применению	ИППП (урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз; сифилис и гонорея – при непереносимости β-лактамов), атипичная пневмония, Лайм-боррелиоз **(доксициклин)**, язвенная болезнь (**тетрациклин**), чума, холера, сибирская язва, риккетсиозы, зоонозы (бруцеллез, туляремия)		Осложненные ИАИ, внебольничная пневмония, осложненные ИКМТ
Побочные эффекты	Гепатотоксичность, поражение костной ткани и зубов (образуют хелатные комплексы с Ca^{2+}), фотосенсибилизация (фотодерматоз), возможны вестибулярные расстройства, головная боль и нарушение зрения		

Примечание:

- ***Тетрациклины и глицилциклины*** не следует применять беременным и детям до 8 лет из-за выраженного антианаболического действия (замедление развития скелета и роста костей), а также влияния на развивающиеся зубы (изменение цвета и гипоплазия эмали).

Аминогликозиды

Это группа природных и полусинтетических антибиотиков, имеющих аминогруппы связанные гликозидной связью с двумя или более остатками аминосахаров. Аминогликозиды – антибиотики с широким спектром антибактериальной активности, который в первую очередь распространяется на грамотрицательные аэробные бактерии. Применение в амбулаторной практике ограничено их выраженной нейро- и нефротоксичостью. В условиях стационара используются обычно в комбинации с бета-лактамами и фторхинолонами, проявляющими синергидное действие.

Схема 1.3-3. **Графологическая структура темы: «Аминогликозиды»**

Группы и препараты	**Аминогликозиды**		
	I поколение **Стрептомицин Канамицин**	II поколение **Гентамицин**	III поколение **Амикацин**
Тип и механизм действия	**Бактерицидный:** взаимодействуют с 30S-субъединицей рибосомы, нарушая процессы считывания кода мРНК, что приводит к синтезу функционально неактивных белков и гибели клеток		
Спектр активности	**Широкий** (смещен в сторону Гр. «–»): энтеробактерии, синегнойная палочка (**гентамицин и амикацин**), микобактерия туберкулеза (**стрептомицин, канамицин и амикацин**), возбудители чумы, туляремии, бруцеллёза; стафило- и стрептококки (нет активности против пневмококков!), энтерококки (действуют умеренно, обычно назначают в комбинации с аминопенициллинами)		
Показания к применению	Используются, как правило, в условиях стационара в комбинации с другими АБ Интраабдоминальные инфекции, ИКМТ, сепсис (с факторами риска развития синегнойной инфекции), инфекционный эндокардит, пиелонефрит, септический артрит, остеомиелит, туберкулез (**стрептомицин, канамицин и амикацин**), туляремия		
Побочные эффекты	Нефро- и ототоксичность (снижение слуха и вестибулярные расстройства), миорелаксация и парестезии		

Примечание:

- Не рекомендуется назначать аминогликозиды с препаратами конкурентного действия или усиливающими их токсические свойства. В случае необходимости совместного применения с ***ванкомицином и фуросемидом*** – мониторировать функцию почек, ***миорелаксантами*** – проявлять осторожность.
- ***Аминогликозиды*** I поколения (***стрептомицин и канамицин***) используются преимущественно для лечения туберкулеза.

Оксазолидиноны и амфениколы

Схема 1.3-4. **Графологическая структура темы: «Оксазолидиноны» и «Амфениколы»**

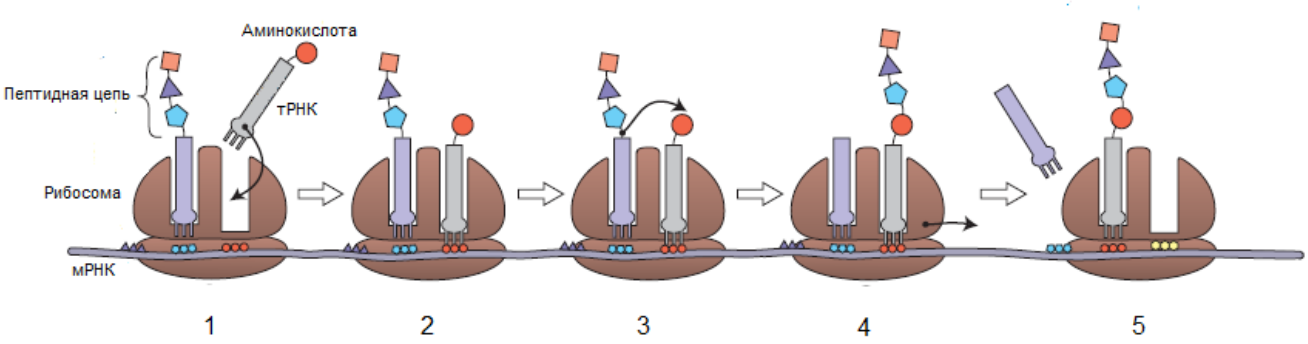
Группы и препараты	Оксазолидиноны **Линезолид**	Амфениколы **Хлорамфеникол**
Тип и механизм действия	**Бактериостатический**: нарушают синтез белка в микробной клетке	
	Взаимодействует с 50S субъединицей рибосомы и препятствуют образованию комплекса инициации (мРНК, тРНК и 50S рибосомная субъединица)	Взаимодействует с 50S-субъединицей рибосомы и ингибирует пептидилтрансферазу, нарушая включение новой аминокислоты в пептидную цепь
Спектр активности	**Узкий,** Гр. «+»**:** кокки, резистентные к другим АБ, в том числе MRSA, пенициллинорезистентные пневмококки, ванкомицинорезистентные энтерококки, M. tuberculosis	**Широкий:** менингококки, пневмококки, гемофильная палочка, энтеробактерии, риккетсии, анаэробы (бактероиды)
Показания к применению	Нозокомиальная и внебольничная пневмония, ИКМТ; инфекции, вызванные ванкомицинорезистентными энтерококками; в комбинированной терапии МЛУ-ТБ	**Местно:** гнойные раны; бактериальные инфекции глаза; бактериальные инфекции кожи **Внутрь:** ИМВП, инфекции желчевыводящих путей
Побочные эффекты	Гематотоксичность (анемия, тромбоцитопения, нейтропения), периферическая и оптическая нейропатия, лактацидоз, серотониновый синдром	Гематотоксичность (апластическая анемия 1:10 000–40 000 случаев), кардиотоксичность, «серый коллапс» новорожденных, дерматит, нейротоксическое действие (спутанность сознания, психотические реакции, может быть нарушение зрения)

Примечание:
Линезолид – синтетический АБП, а ***хлорамфеникол*** полностью получается путем химического синтеза, однако обычно их рассматривают в группе антибиотиков.

Линезолид – неселективный ингибитор МАО (необходимо учитывать лекарственные взаимодействия).

В связи с выраженным токсическим действием на костный мозг применение лекарственных форм ***хлорамфеникола*** для системного введения ограничено. В настоящее время он широко используется местно в виде мази, линимента, раствора для наружного применения и глазных капель.

Рис. 1.3-1. Этапы трансляции синтеза белка в бактериальной клетке

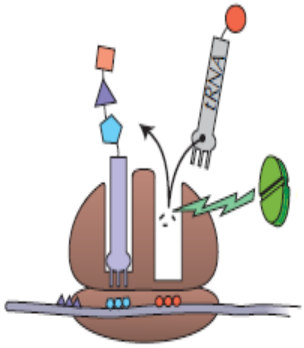
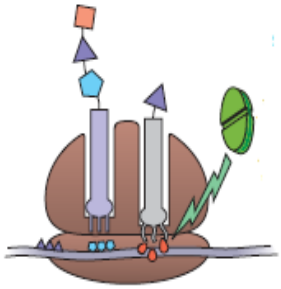
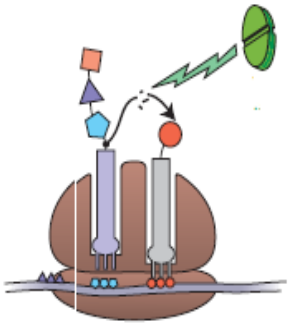
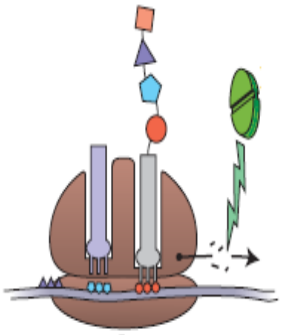


Заимствовано из «Illustrated pharmacology for nurses», T. Simonsen et al., 2006

1 – Связывание рибосомы, тРНК и мРНК (инициация)
2 – тРНК контролирует код на мРНК, аминокислота готова к присоединению к растущей пептидной цепи

3 – Новая аминокислота присоединяется к пептидной цепи (транспептидация)
4 – Свободная тРНК готова покинуть рибосому
5 – Транслокация

Рис. 1.3-2. Механизмы действия антибиотиков, нарушающих синтез белка

			
А._____	Б._____	В._____	Г._____

Заимствовано из «Illustrated pharmacology for nurses», T. Simonsen et al., 2006

Задание к рисунку 1.3-2.
Укажите буквенное соответствие (А–Г) точек приложения макролидов, тетрациклинов, хлорамфеникола и аминогликозидов.

Таблица 1.3-1. **Классификация антибиотиков с бактериостатическим типом действия по спектру активности**

Спектр	**Узкий преимущественно: Гр. «+»**	**Широкий**
Группы антибиотиков или отдельные препараты	1.	1.
	2.	2.
	3.	3
		4.

Таблица 1.3-2. **Побочные эффекты, наиболее характерные для следующих антибиотиков**

АБ	**Побочные эффекты**			
• Макролиды	1.	2.	3	4.
• Линкозамиды	1.	2.	3.	
• Хлорамфеникол	1.	2.	3	4.
• Тетрациклины	1.	2.	3.	
• Аминогликозиды	1	2.	3.	
• Оксазолидиноны	1.	2.	3.	4.
• Глицилциклины	1.	2.	3.	4.

Комбинирование антибиотиков

Основные цели комбинирования антибиотиков:

1. Расширение спектра антибактериального действия:
   а) эмпирическая терапия тяжелых инфекций (возбудитель неизвестен)
   б) терапия смешанных инфекций
2. Усиление антибактериальной активности
3. Предупреждение и преодоление резистентности (синергидные взаимодействия позволяют преодолевать механизмы устойчивости).

Основные принципы комбинирования антибиотиков:

1. Традиционно комбинируют бактерицидные АБ с бактерицидными, а бактериостатические АБ с бактериостатическими
2. Не рекомендуется комбинировать АБ со сходными побочными эффектами (усиление токсического действия)

Таблица 1.3-3. **Взаимодействие антибиотиков**

№	Комбинации антибиотиков	Результат взаимодействия
1.	**Бета-лактамы + аминогликозиды**	
2.	**Амоксициллин + Клавулановая кислота**	
3.	**Цефтазидим+авибактам + Азтреонам**	
4.	**Карбапенемы + флуконазол***	

Задание к таблице 1.3-3.

- Отметьте рациональные комбинации антибиотиков, применение которых вызывает расширение спектра, усиление антимикробного действия и не сопровождается повышением токсичности.
- Отметьте комбинации антибиотиков, которые вызывают усиление антимикробного действия с одновременным увеличением токсичности.

Примечание: *****Флуконазол*** – противогрибковый АБ, высокоспецифичный против грибов Candida albicans.

Вопросы по теме: «Антибиотики с бактериостатическим типом действия»

1**. Макролиды.** Препараты, механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.

2. **Линкозамиды.** Препараты, механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.

3.**Тетрациклины.** Препараты, механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.

4. **Хлорамфеникол.** Механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.

5. **Аминогликозиды.** Препараты, механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.

6**. Оксазолидиноны.** Препарат, механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.

7**. Глицилциклины.** Препарат, механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.

8. Укажите антибиотик группы оксазолидинонов:
1) эритромицин; 2) тетрациклин; 3) линезолид; 4) тигециклин; 5) стрептомицин

9. Укажите антибиотик группы глицилциклинов:
1) тигециклин; 2) линезолид; 3) хлорамфеникол; 4) амикацин; 5) клиндамицин

10. Укажите антибиотики с узким Гр. «+» спектром активности:
1) тетрациклин; 2) тигециклин; 3) кларитромицин; 4) хлорамфеникол; 5) линезолид

11. Укажите антибиотики с широким спектром активности:
1) тигециклин; 2) доксициклин;3) азитромицин; 4) амикацин; 5) линезолид

12. Укажите АБ, вызывающий поражение костной ткани и зубов:
1) линезолид; 2) эритромицин; 3) тетрациклин; 4) амикацин; 5) гентамицин

13. Укажите АБ, вызывающий миорелаксацию и парестезии:
1) тетрациклин; 2) тигециклин; 3) эритромицин; 4) стрептомицин; 5) хлорамфеникол

14. Укажите АБ, который может вызвать у новорождённых так называемый «серый коллапс»:
1) азитромицин; 2) тетрациклин; 3) хлорамфеникол; 4) амикацин; 5) тигециклин

15. Укажите АБ с выраженной нефротоксичностью:
    1) тетрациклин; 2) амикацин; 3) хлорамфеникол; 4) стрептомицин; 5) азитромицин
16. Укажите АБ, вызывающие повышение активности печеночных ферментов:
    1) эритромицин; 2) стрептомицин; 3) линезолид; 4) хлорамфеникол; 5) тигециклин
17. Укажите АБ, обладающие мотилиноподобным эффектом:
    1) гентамицин; 2) хлорамфеникол; 3) кларитромицин; 4) линезолид; 5) эритромицин
18. Укажите АБ, вызывающие поражение слуха и вестибулярного аппарата:
    1) стрептомицин; 2) азитромицин; 3) линезолид; 4) гентамицин; 5) тигециклин
19. Укажите АБ, применяемые при язвенной болезни (для эрадикации H. pylori):
    1) линезолид; 2) тетрациклин; 3) тигециклин; 4) кларитромицин; 5) хлорамфеникол
20. Выберите правильные утверждения:
    1) макролиды – АБ широкого спектра действия
    2) тетрациклины – АБ с узким Гр. «-» спектром активности
    3) хлорамфеникол – АБ широкого спектра действия
    4) оксазолидиноны – АБ с узким Гр. «+» спектром активности
    5) линкозамиды - АБ широкого спектра действия
21. Выберите правильные утверждения:
    1) все АБ вызывают аллергию
    2) линкозамиды могут вызвать псевдомембранозный колит
    3) все АБ вызывают поражение костной ткани и зубов
    4) аминогликозиды обладают выраженной нефротоксичностью
    5) оксазолидиноны вызывают «серый коллапс» у новорождённых
22. Выберите правильные утверждения:
    1) все АБ вызывают ототоксичность
    2) глицилциклины вызывают гипербилирубинемию
    3) хлорамфеникол обладает выраженной кардиотоксичностью у новорождённых
    4) макролиды вызывают тяжелые поражения кожи
    5) тетрациклины обладают выраженной нефротоксичностью
23. Выберите рациональные комбинации АБ:
    1) амикацин + цефтриаксон
    2) стрептомицин + гентамицин
    3) амоксициллин + клавулановая кислота
    4) амикацин + гентамицин
    5) имипенем + флуконазол
24. Укажите правильные утверждения, касающиеся комбинации цефтриаксон + амикацин:
    1) комбинация не рациональна; 2) расширяет спектр действия в отношении синегнойной палочки; 3) усиливает антибактериальную активность; 4) расширяет антибактериальный спектр в отношении анаэробов; 5) увеличивает нефротоксичность амикацина.

Ситуационные задачи

Задача 1.

Пациенту М. с язвенной болезнью желудка назначена эрадикационная терапия H. pylori. На фоне проводимого лечения состояние больного улучшилось: уменьшились боли в эпигастральной области, прекратилась изжога. Однако на открытых участках тела, подвергающихся воздействию солнечных лучей, стали отмечаться явления фотодерматоза – эритематозные полиморфные высыпания, зуд, отечность и шелушение.

1. Какой антибиотик мог спровоцировать отмеченную нежелательную реакцию?

2. Назовите другие побочные эффекты данного препарата.

Задача 2.

Мужчина 66 лет с диагнозом фебрильная нейтропения госпитализирован в реанимационное отделение стационара. В анамнезе проведение химиотерапии по поводу рака легкого. В посеве крови обнаружена синегнойная палочка (Pseudomonas aeruginosa). Назначена комбинированная антибактериальная меропенемом и амикацином.

1. К каким группам антибиотиков относятся эти лекарственные средства?

2. Возникновение каких побочных эффектов возможно при назначении амикацина?

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ – антибиотик
АБП – антибактериальные препараты
АЛТ – аланинтрансаминаза
АСТ – астпартаттрансфераза
БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВДП – верхние дыхательные пути
ВПГ – вирус простого герпеса
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИАИ – интраабдоминальные инфекции
ИБЛ – ингибиторы бета лактамаз
ИДП – инфекции дыхательных путей
ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей
ИМВП – инфекция мочевыводящих путей
ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
КМТ – кожа и мягкие ткани
КФК – креатинфосфокиназа
МБТ – микобактерии туберкулёза
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МВП – мочевыводящие пути
MSSA – метицилинорезистентный S. aureus
MRSA – метицилиночувствительный S. aureus
НДП – нижние дыхательные пути
НК – нуклеиновая кислота
ОПН – острая почечная недостаточность
ПАБК – аминобензойная кислота
ПАСК – парааминосалициловая кислота
ПТС – противотуберкулёзные средства
ПЭ – побочные эффекты
САП – сульфаниламидные препараты
СКВ – системная красная волчанка
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система
C. difficile – Clostridium difficile
H. pylori – Helicobacter pylori

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бертрам К. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. Том.1 / Пер. с англ. – 2-е издание, перераб. и доп. – М.; СПб.: Издательство Бином – Издательство «Диалект», 2007. – 648 с., ил.
2. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю.Б. Белоусов– 3-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 872 с.: ил.
3. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман, и Л. Лимберд. Пер с англ. – М., Практика, 2006. – 1648 с.
4. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.
5. Клиническая фармакология: Учеб. / Под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – 5-е издание, исправ. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1024 с.
6. Фармакология в вопросах и ответах / ред. Аманд Рамачандран: пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина, В.Ю. Балабаньяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.
7. Фармакология: учебник / под. ред. Р.Н. Аляутдина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1152 с.
8. Харкевич Д.А. Фармакология. 13-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 908 с.

9. B.G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A.J. Trevor. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review – 12th ed. – McGraw-Hill Education, 2019. – 585 p.
10. Todd W. Vanderah. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology. – 16th ed. – McGraw-Hill Education, 2023.
11. Brenner George M., Craig W. Stevens. Brenner and Stevens' Pharmacology. – 6th ed. – Elsevier saunder, 2023. – 594 p.
12. D.E. Golan, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. – 4th ed. – Wolters Kluwer, 2017. – 1020 p.
13. H.P. Rang, J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. Rang & Dale's Pharmacology. – 9th ed. – Wolters Kluwer, 2020. – 755 p.
14. K. Whalen, R. Finkel, T. A. Panavelil. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. – 7th ed. – Wolters Kluwer, 2019. – 576 p.
15. K.D. Tripathi. Essentials of Medical Pharmacology – 8th ed. – Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2019. – 1064 p.
16. S. Lerchenfeldt. BRS Pharmacology – 7th ed. – Wolters Kluwer, 2019. – 352 p.
17. USMLE® STEP 1 Lecture Notes 2021: Pharmacology. – Kaplan, Inc., 2021. – 342 p.