

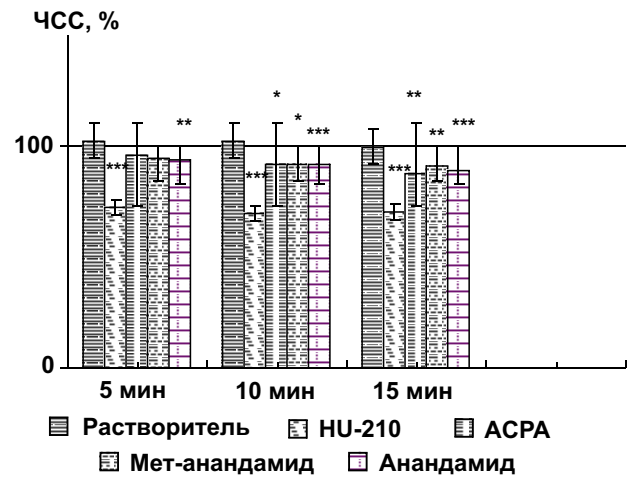
0.9 % NaCl. Í ðè áóáíðá áíç è èííóáíðàòòè è ðáíáðà-
ðíá ì ù ðóéíáíñòáííáèèññú èèðàðàòòðííú ì è ááííú ì è [2-
6] è ðáçóèóòàðà ì è ñíáíðáííú ò è ññéáííáíéè [7].

Ýéñíáðè ì áíóó in vitro. Ýòè ýéñíáðè ì áíóó ì ðíáí-
áèè ì á èðóíñò-ñáíòàò èèíèè Áèñòàð ì áññíè 250-
300 á. Í ñéá òíðáéíðí ì èè ñáðáòá áóíðòí èçáèèèè è
íðáííñèè à ìòèáæááííúé (+4 °N) ðáíðáíð Èðááíñ-
Õáíçáèàòá áí ìðáèðà ì áíèýñíííóáííú ò ñíèðà ì áíèè.
Í ñéá ñíðáííáèè ñáðáòá ì ì áóáèè à áííáðà Èáíáí-
áíðòá. Ðáððíáðáíóð ì áðòóçè ð ñáðáòá ì ðíáíáèèè ì ì
ì áðíáò Èáíáíáíðòá ì ì ì èðòóííó èííóðò. Ñíèðá-
ðèðáèóíóð òóíéòè ð ñáðáòá ðáèèñòèðíáèè ì ðè ì áð-
òóçèè ì ì ì ñíòíýííú ì ááèáíéè ì 52 ì ì ð. ð. ðá-
íðáíðí Èðááíñ-Õáíçáèàòá, ì áíóó ì áííú ì èðáíá-
ííí (+37 °N, ðÍ=7.4) è ñíááðæá ì è ì (á ì Ì): NaCl -
120; KCl - 4.8; CaCl - 2.0; MgSO₄ - 1.2; KH₂PO₄ -
1.2; NaHCO₃ - 20.0; æ ð èíçà - 10.0. Ñòè ì óéýòè ð èàð-
áèèóííú ò ÑÁ ðáòáíðíðíá ì ñò ì áíðáèýèè ñ ì ì ì ì ì ì ì ì ì
10-ì èíóóííé ì áðòóçèè ñáðáòá ðáíðáíðí Èðááíñ-
Õáíçáèàòá, ñíááðæá ì è ì HU-210 á èííóáíðàòòè 100
ì Ì/è (38 ì èá/èá). ×áíðíóð ñáðááííú ò ñíèðà ì áíèè ì ì
ðááèýèè ì ì ááííú ì ÝÉÁ ðèè ðáçà: (1) ñáçò ì ñéá
20-ì èíóóííá ñòáèèèèèèèèííáí ì áðèíá; (2) ì ñéá
10 ì èí ì áðòóçèè ñ HU-210; (3) ì áðç 10 ì èí ì ñéá
ì áðòóçèè ááç ì ðáíáðàðà («ì ò ì áèè») èçíèèðíáíííáí
ñáðáòá). Í ðáíáðàðà ðáçáíáèè è à è ì áðèèñóèóííèíèáá
(DMSO) ì áííðáíñòáíííí ì áðáá ýéñíáðè ì áíóó ì.
Á òíáá ì ðáááððèðáèóííú ò ýéñíáðè ì áíóó ì ì ì è áóèí-
òíðáííáèíí, ðòí DMSO á èííóáíðàòòè 10 ì èá/è, èí-
òíðòð ì ì èñííèóçíáèè è áéý ðáíðáíðáíèý HU-210, ì á
áèèýáð ì è ì ñáðááííú è ðèðí, ì è ì ñíèðáðè ì ñíòó
ì èíèáðáá. Èííóðíèè ì ñèòæèè è èçíèèðíáíííú ì ñáðá-
òá èðóíí, èííóðíú ì áðòóçèèðíáèè ðáíðáíðí Èðááíñ-
Õáíçáèàòá, ñíááðæá ì è ì DMSO á èííáííé èííóáí-
ðàòòè 10 ì èá/è ì ì òíè æá ñòáíá, ðòí è HU-210. Í ðè
áóáíðá èííóáíðàòòè HU-210 ì ì ðóéíáíñòáííáèèññú
ááííú ì è èèðáðàòòð [2] è ðáçóèóòàðà ì è ñíáíðáííú ò
èññéáííáíéè [8].

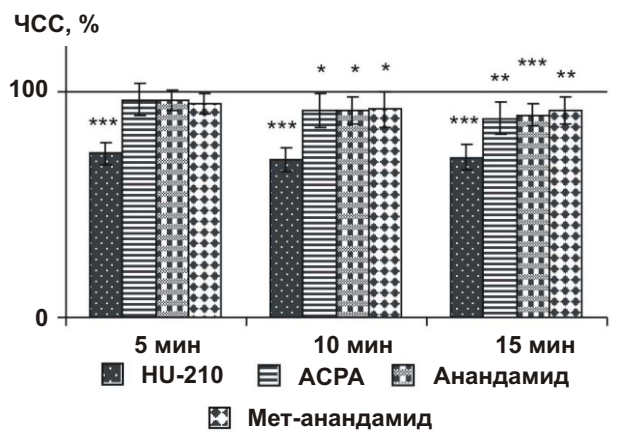
Ááííèíòó èáííáèèíèííú ò ðáòáíðíðíá è áíáíðá-
íðè ì áý ýí óèññèý èáííáèèíèííá áóèè ñèíóáçèðí-
ááííú è ì ðáííñòáííáèííú èíííáíèèèèèèèè Tocris Cookson Ltd.
(Bristol, Ááèèèíáðèðáíèý). Áíóáííèíòó ÑÁ-ðáòáíðí-
ðíá áóèè ñèíóáçèðíáííú á Research Triangle Institute
(Research Triangle Park, ÑØÁ) è ì ðáííñòáííáèííú áð.
K. J. Gormley èç National Institute on Drug Abuse (NIDA,
Bethesda, ÑØÁ). Á èí ì ì áíèèè Sigma-Aldrich (St. Louis,
ÑØÁ) áóèè ì ðèíáðáòáííú ááèíáííðíèè, èðáííòð EL
è DMSO. Ðáááíðó, èñííèóçíáèííú á áéý ì ðèáíðíáèè-
íèý ðáíðáíðá Èðááíñ-Õáíçáèàòá, áóèè è çàèóíèáííú á
èí ì ì áíèèè ICN Biomedicals (Irvine, ÑØÁ). Áíá èññéá-
áíáíèý ì ðíáíáðèèññú ñéáííú ì ì áííáíí. Í áèí ýéñíá-
ðè ì áíóòáíð áíðíáèè ðáíðáíðí ì ðáíáðàðíá, à áðòáíè
èò ì ðè ì áíèý, ì á çíáý, èáèíáííáèèííáííí ì ì áíááèýáð
á ì áðòóçèíííú è ðáíðáíð è èè ááíáèð áíóðèèáííí.
Ðáçóèóòàðò ì áðááòóáèè ñòáèèèèèèèè è ñèííèóçí-
ááíèè ì èèèèèèèè Ñòóðáííòá è èèèèèèè Óèèèèíí-
íá-Ìáííá-Óèðíè.

Результаты исследования

Áíóðèááíííá áááááíèè HU-210 áóçóáèè ò ì áðèí-
òèçèðíáíííú èðóíííòíéòè ð áðáèèèèèèè (ðèñ. 1, à).
Õæá ì áðç 5 ì èí ì ñéá èííáèèèèèèè òíáí ì ðáíáðàðà ì-
ì á-áèííú ñíèæáíèè ×ÑÑ ì á 28 % ì ì ñòáíáíèè ñ
èíóíáííú ì è çíá-áíèý ì è. Áíáèíáè-íú è ýóðáèò HU-210
ì òí á-áèè H. Vidrio è ñíáò. [5]. Ðáíðáíðèðáèú (èðáíí-
òíð EL + ýóáííè + 0.9 % ðáíðáíð NaCl) ì á èèèèè ì á
×ÑÑ. Ñáèèèèèèèè ÑÁ1-ááííèíò ACPA á áíçà 0.125



Ðèñ.1, à. Áèíáíèè èçíáíèý ×ÑÑ ì ñéá áíóðèááíííáí
ááááíèý ááííèíòáèáííáèííéáííú òð ðáòáíðíðíá:
HU-210 (0.1 ì á/èá, n=8), ACPA (0.125 ì á/èá, n=7), áíáíáèèè
(2.5 ì á/èá, n=7), ì áò-áíáíáèèèè (2.5 ì á/èá, n=7) è ðáíðáíðèðáèý
(cremophore EL + ýóáííè + 0.9 % ðáíðáíð NaCl, n=13). Çíá-áíèý
áóðáèáííú á ì ðíóáíòáò ì ì ì òííóáíèè è ×ÑÑ áí ááááíèý
ì ðáíáðàðíá. Èíóíáíèý ×ÑÑ ì ðèíýòá çà 100 %. * - áííòááðííòó
ì òííèèèèèèè èíóíáííú çíá-áíèèè ð<0.01, ** - ð<0.001,
*** - ð<0.0001

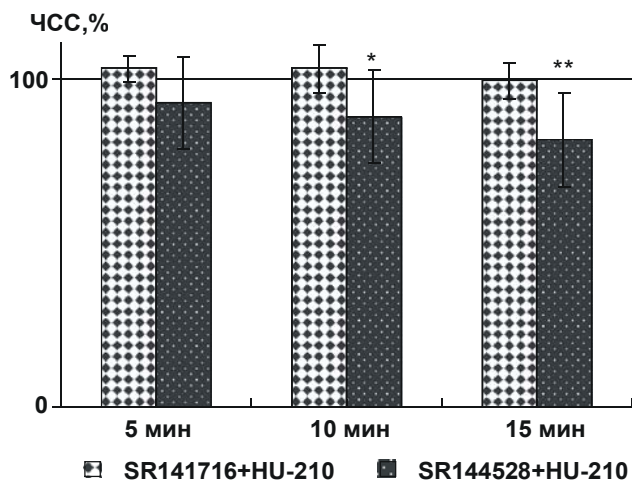


Ðèñ. 1, á. Áèíáíèè èçíáíèý ×ÑÑ ì ñéá áíóðèááíííáí
ááááíèý ááííèíòáèáííáèííéáííú òð ðáòáíðíðíá:
HU-210 (0.1 ì á/èá, n=8) è áíáíðáíðèðáèèííú ýí óèññèè ACPA (0.125
ì á/èá, n=7), áíáíáèèèèè (2.5 ì á/èá, n=7), ì áò-áíáíáèèèè (2.5 ì á/èá,
n=7). Çíá-áíèý áóðáèáííú á ì ðíóáíòáò ì ì ì òííóáíèè è ×ÑÑ áí
ááááíèý ì ðáíáðàðíá. Èíóíáíèý ×ÑÑ ì ðèíýòá çà 100 %.
* - áííòááðííòó ì òííèèèèèè èíóíáííú çíá-áíèèè ð<0.01,
** - ð<0.001, *** ð<0.0001.

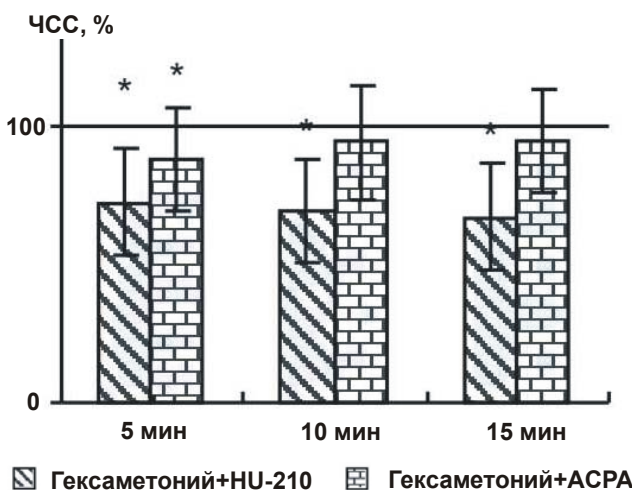
ι ά/εά όάεαά άύçúääε άδääεεάδäε þ (-8 % íà 15-έ ì è- íόόά ì ìñεά è íύάέόεε). Í á íáεí ýόόάεό ýόíáí εάí íάάε- ííεää áύε ñεääáá, -áì ó HU-210 è όεεñεδìάáεñý όìεü- εí íà 15-έ ì è íόόά ì ìñεά è íύάέόεε. Άí áíδανόάíδε ì áý ýì óεüñεý ACPA äáεñόάíάεä íáñέíεüéí ñεεüíáá, -áì δανόάíδ ACPA á εδάì íόίόδä, íí ñεääáá -áì HU-210 (δεñ. 1, á). Δανόάíδ áíáíááì εää (2.5 íä/εä) á εδάì í- όίδä íδε áíόόδεääí ííì áääááíεε άύçúääε áíñόíááδ- ííá ñíεαáíεä ×ÑÑ óαá -áδäç 5 ì è í ìñεά è íύάέόεε (-7 %), à -áδäç 10 ì è í -áñόíόä ñäδää-í úó ñíεδäù á- íεé áύεä íà 9 % íεαä εñόíáí úó çíä-áíεé. Άí áíδä- ñόάíδε ì áý ýì óεüñεý ýόíáí εάí íάάεííεää è íáόόεδì- äáεä óíáíúø áíεä ×ÑÑ íà 10-έ ì è íόόά ì ìñεά áíόόδε- äáí ííáí áääááíεý (-9 %) (δεñ. 1, á). Í ìñεά áíόόδε- äáí ííε è íύάέόεε ì äόäíáíááì εää (2.5 íä/εä), δανόάí- δάí ííáí á εδάì íόίόδä, áδääεεäδäεý (-8 %) όεεñεδì- äáεäñü -áδäç 10 ì è í ìñεά íδεíáíáíεý íδäíäδäδä. Άí áíδανόάíδε ì áý ýì óεüñεý ì äόäíáíááì εää íεäç úä- εä íδäεδε-áñεε è äáíόδε-í úé ýόόάεό (δεñ. 1, á). Ά ýόì ì ñεό-ää ×ÑÑ ñíεαäεäñü íà 8 % íà 10-έ ì è íόόά íááεþ- äáíεý è íà 9 % íà 15-έ ì è íόόά ì ìñεά è íύάέόεε. Í à íäδäúé äçäýä, áíáíááì εää è ì äόäíáíááì εää íεäç úä- εε áíεää áúδäαáí úé íδδεόäδäεüí úé όδì ííδδìíí úé ýόόάεό, -áì ACPA. Ά äáεñόäεδäεüí íñδε ACPA äáεñόáí- äáε ñεεüíáá, -áì íäçääí úá εάí íááεííεäú, ì ìñέíεü- εό áíáíááì εää è ì äόäíáíááì εää áúçääε è áδääεεäδäε þ á áíçä 2.5 íä/εä, à ACPA è íáόόεδìάáε ñíεαáíεä ×ÑÑ á áíçä 0.125 íä/εä -όì á 20 δäç íáíúøá áíçú 2.5 íä/ εä. Í δäíäδäδ HU-210 íä äεέýε íä ñäδää-í úé δεδò á όñέíäεýø áεíεääú ÑÁ1 δäóáíόíδíá ñ ì ì ì úüþ ñä- εäεδεäííáí ÑÁ1-áíόäáí íεñδä SR141716A (δεñ. 2, ä). Ά όí αä äδäíý íδδεόäδäεüí úé όδì ííδδìíí úé ýόόάεό HU-210 ñíόδäíýäóñý ì ìñεά ñäεäεδεäííáí è íäεäεδì- äáíεý ÑÁ2 δäóáíόíδíá ñ ì ì ì úüþ ÑÁ2-áíááí íεñδä SR144528 (δεñ. 2, ä). Ñäì è íäεäεδòíδú εάí íááεíí- εäí úó δäóáíόíδíá íä äεέýεé íä ×ÑÑ (ääí úá íä íδäá- ñόäáεäí ú íä δεñόíεä). Í ñδäεíñü íδäáδεδú íä áííδíñ, äää á íδäáíεçí á íäóíáýóñý εάí íááεííεäí úá δäóáíόí- δú, δäáóεεδóþ ì εä δεδò ñäδää-í úó ñíεδäù áíεé?

Άáεñäì äόííε è ì ú äáíäεεé çä 10 ì è í áí è íύάέόεε HU-210 è ACPA. Íεäçäεíñü, -όì äáíäεéíäεíεäδòíδ íä όñδδäíýäδ íδδεόäδäεüí úé όδì ííδδìíí úé ýόόάεό ýδεó εάí íááεííεäíá (δεñ. 2, á). Ñäì äáεñäì äόííε è áúçääε ñíεαáíεä ×ÑÑ íà 7% όíεüéí íà 10-έ ì è íόόά ì ìñεά è íύάέόεε, -áδäç 15 ì è í ñäδää-í úé δεδò áíçäδäù äε- ñý è εñόíáí úì çíä-áíεýì (ääí úá íä íδäáñδäáεäí ú íà δεñόíεä). Í ìñέíεüεό á ñεό-ää ñíáíáñδòíáí íδε- ì áíáíεý äáíäεéíäεíεäδòíδä è εάí íááεííεäíá δäáεñδ- δäóεý ÝÉÁ íδíáíäεεäñü íà 15-έ ì è íόόά ì ìñεά è íύάέ- όεε N-όíεεé ííáεíεäδòíδä, όí ñíáñδäáí úé όδì ííδδìíí- úé ýόόάεό äáεñäì äόííε è íεäεé íä ì íä íäεέýδü íä εí íä-í úé δäçóεüδäδ. Ñεääíáäδäεüí í, íδδεόäδäεüí úé όδì ííδδìíí úé ýόόάεό HU-210 è ACPA íä çäáεñδé íδ ääääδäδäεäíé íäδäííε ñεñδäì ú.

Ά ýέñíäδεíäíόäδ íä εçíεεδìááííì ñäδäóä ì ú εñííεüçíááεε HU-210 á εí íä-ííε éí íόáíόδäεδé 100 í Ì/ε (38 íεä/ε), εíδòíδäý ñííñδäáε ì ä ñ áíçíé HU-



Δεñ. 2, ä. Άεíáíεεä εçíáíáíεý ×ÑÑ ì ìñεά ì ìñεääíäδäεüí íáí áíόόδεääííáí áääááíεý äεíεäòíδíá εáí íááεííεäíúó ÑÁ1 è ÑÁ2 δäóáíόíδíá (SR141716 è SR144528 ñííόääóñδäáííí n=13 è n=13) á áíçä 1 íä/εä è εάí íááεííεää HU-210 (0.1 íä/εä, n=11). Çíä-áíεý áúδäαáíú á íδíόáíόäð ì ìíóíøáíεþ è ×ÑÑ áí áääááíεý íδäíäδäδíä. Éñόíáíáý ×ÑÑ íδεíýδä çä 100%. * - áíñόíáäδííñδü íόííñεäáεüíí εñόíáíúó çíä-áíεé δ<0.05, ** - δ<0.01



Δεñ. 2, ä. çáñόíä ñäδää-í úó ñíεδäù áíεé ì ìñεά áíόόδεääííáí ì ìñεääíäδäεüí íáí áääááíεý äáεñäì äόííεý è εάí íááεííεäíá: HU-210 (0.1 íä/εä, n=15) è ÁΝΔÄ (0.125 íä/εä, n=11). Çíä-áíεý áúδäαáíú á íδíόáíόäð ì ìíóíøáíεþ è ×ÑÑ áí áääááíεý íδäíäδäδíä. Éñόíáíáý ×ÑÑ íδεíýδä çä 100%. * - áíñόíáäδííñδü íόííñεäáεüíí εñόíáíúó çíä-áíεé δ<0.05

210 100 ì εä/εä á ííúδäð in vivo. Íδε áúáíδä è ì áííí ýόíε éí íόáíόδäεδé εάí íááεííεää ì ú δóεíáíáñδäíáä- εεñü äáííú ì è C. C. Felder è ñíääð. [2] í δíì, -όì á óεäçáíííε éí íόáíόδäεδé HU-210 äáεñόäóäð όíεüéí íä ÑÁ δäóáíόíδú è íä íεäçúäääð εäεεδ-εäí íáñíáóεδε- -áñεεó ýόόάεόíä. Íεäçäεíñü, -όì óαá -áδäç 10 ì è í íäδòóçδé εçíεεδìááííáí ñäδäóä δανόάíδì ì Éδäáñä- Óáíçäεäεδä, ñíáäδäù è ì HU-210, ×ÑÑ ñíεαäóñý íä 23 % ì ì ñδäáíáíεþ ñ εñόíáí úì çíä-áíεýì è (δεñ. 2, á). ×áδäç 10 ì è í ìñεά «íδì úáεé» íδ εάí íá- äéííεää áδääεεäδäεý íä όíεüéí íä εñ-áçäð, íí ääαä όñδεεäääóñý. ×ÑÑ á ýόíì ñεό-ää íεαä εñόíáí úó ì í- εäçäδäεäé íä 31 %.