



(19) **UA** (11) **83 465** (13) **C2**  
(51)ΠΕ

ΙΕΙΕΝΘΑΘΝΘΑΙ ΙΑΘΑÇΙΑΑΙΕΒ È ΙΑΟΕÈ  
ÓÈΔΑΕΙÚ

ΑΙΝΘΑΑΘΝΘΑΑΙΙÚΕ ΑΑΙΑΘΘΑΙΑΙÓ  
ΕΙΘΑΕΕΑΕΘΘΑΕΥΙΙΕ ΝΙΑΝΘΑΑΙΙΝΘÈ

(12) **ΠΙΕΝΑΙΕΑ ΕÇΙΑΘΑΘΑΙΕΒ È ΙΑΘΑΙΘÓ ÓÈΔΑΕΙÚ**

(21), (22) Çà àèà: **20041210382, 16.05.2003**

(24) Άαòà íà-àèà ààèñòàè ìàòáíòà: **25.07.2008**

(30) Ìðèíðèòàò: **17.05.2002 US 60/381,527**

(46) Άαòà ìóáèèèàòèè: **25.07.2008** A61K 33/08  
20060101AFI20070611RHUA A61P 1/16  
20060101ALI20070611RHUA

(86) Çà àèà ΔΝΘ:  
**PCT/US03/15263, 20030516**

(72) Εçíáðáòàòáèù:  
**Ìòòáòáàéí Èáí Á., US,**  
**×ìè Ìáññòèí Ì.È., US,**  
**Óóèèáòáòáóí Áòáéáí, US**

(73) Ìàòáíòáèèááèáò:  
**ΕΑΕΥΝÈÈÈ ÓÍΕΑΑΘΝÈΘΑΘ, US,**  
**ΠÍΕΑΑΘΝÈΘÈ ÌΘ ÌÈΘΘΝΑÓΔÁ ÌΘ ΑÇΑ**  
**ÈííííΑΑÈÇ ΝÈΝΘΑÌ ÌΘ ÓΑΕÁΔ ΥΆΥΠΕΑΕΘÍ, US**

(54) **ΝΙΝΝΙΑ ΕΑ×ΑΙΕΒ ΑΑΙΑΘΘΕΘΑ ΙΙΙΙΝÈΝÈΑΙΙ ÓΑΕΑΘΙΑΑ**

(57) Δαòáðàò:  
Ααίíá εçíáðáòáíèà ìòíñèòñ è ñíñíáó èá-áíè  
ááíàòèòà ñ ìííùð òáðíáòáòè-áñèíé èííçèòèè,  
ñíááðæàùáé ìííñèèà óáèáðíáà.

Ìðèòáèèíúé áðèáòáíù "Ìðíúðèáíá

ñíáñòááííñòù". Èíèáà 1 "Εçíáðáòáíè , ñíèαçíúá  
ííááèè, òíííáðáòèè èíòááòáèíúð ìèèðíñòáí", 2008, N  
14, 25.07.2008. Αíñóáàðñòááííúé ááíáðòáíáíò  
èíòáèèèèòáèíúé ñíáñòááííñòè ìèíèñòáðñòáà  
íáðαçíááíè è ìáóèè Óèðáèíú.

U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



(19) **UA** (11) **83 465** (13) **C2**  
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: **20041210382, 16.05.2003**

(24) Effective date for property rights: **25.07.2008**

(30) Priority: **17.05.2002 US 60/381,527**

(46) Publication date: **25.07.2008** A61K 33/08  
20060101AFI20070611RHUA A61P 1/16  
20060101ALI20070611RHUA

(86) PCT application:  
**PCT/US03/15263, 20030516**

(72) Inventor:  
**Otterbein Leo E., US,**  
**Choi Augustine M.K., US,**  
**Zuckerbraun Brian, US**

(73) Proprietor:  
**YALE UNIVERSITY, US,**  
**UNIVERSITY OF PITTSBURGH OF THE**  
**COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER**  
**EDUCATION, US**

(54) **METHOD OF TREATING HEPATITIS WITH CARBON MONOXIDE**

(57) Abstract:

The present invention relates to a method of treating hepatitis in a patient, which includes administering a pharmaceutical composition that includes carbon monoxide.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 14, 25.07.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



Ìrèn àèiàòíàó

5 Áaííáaíí áí àáíí çà àèè çàìèòòòòùñ ìð³ðèèàò çà Ìííàðááííþ çà àèíþ ÑØÁ. ¹0/381527, Ìíááíþ 17 òðááí 2002p., èà àèèþ-áíà òòò ó àñ³é ñáíí è Ìííáííó ó àèèè á³ Ìííèèáíí.]

Ááíèè àèiàð³à àèèíáíèè ìðè òð áíá³é Ìáòðèì³ çà àðáíòáìè ¹R01-GM-44100, HL 58688, HL55330, HL60234 ³ Á²42365 Íàò³íáèúííáí Ìííèòèòòòò çàíðíá (National Institutes of Health). Óð á áíèíá³ò Ìááíèè Ìðáááìè Ìà àáíèè àèiàð³à.

Ááíèè àèiàð³à ñòííòòòòùñ è³èòááíí àáíàòèòò.

10 Áàçííá³áíèè Ìíííèñèà áòáèàòþ ìððòèíèè ìðè àèñíèèð èííòáíòðáò³ ò. Íáíáè á Ìáø +àñ àèçíáíí, ùí á³í ° áàèèèèáíþ ñèáíáèúííþ Ìíèàèòèíþ [Verma òà ³íð., Science 259:381-384, 1993]. Ìáðáááá+àþòù òàèíæ, ùí Ìíííèñèà áòáèàòþ á³ò è Ìíèàèòèà-Ìáèðííèè Ìáñáíáèàð á àíèíáííò Ìíçèò (òàì æà) ³ è Ìáèðíáíáíèðèíèè Ìáòè òíð á à³ííòàèàíòñ [Pozzoli òà ³íð., Endocrinology 735:2314-2317, 1994]. Ìíá³áíí Ìèñèàò àçíòò (NO) Ìíííèñèà áòáèàòþ ° ðàèèñíáíòíí àèààèèð Ì³ ç³à [Utz òà ³íð., Biochem. Pharmacol. 47: 195-201, 1991; Christodoulides òà ³íð., Circulation 97:2306-9, 1995] òà ³íá³áó° àáðááàò³ òðííáíòèò³à [Mansouri òà ³íð., Thromb. Haemost. 48: 286-8, 1982]. Ìíèàçáíí, ùí ³íááè ò³ Ìíííèñèàò áòáèàòþ (ÑÍ) ìðè Ìèçùèèð èííòáíòðáò³ ò Ìááá° Ìðíèèçáíáèúííò á³þ Ìà áà èèð Ìíááè ò.

15 Ááíàòèò àè ° ñíáíþ çàðáíðþááíí, ùí ðáðáèòáðèçò³òùñ çàíáèáíí Ìá³íèè. Çàíáèáíí Ìíæà ðáðáèòáðèçò³ààðèññù àèòòçíèì ááí ñáðááèíáèì Ìáèðííèè, ùí çà³íá³° +àñíòí+èò Ìá³íèè. Áò³íèá³+í³ ðáèòíðè àáíàòèòò àèèþ-àþòù, Ìáíðèèèèáá, á³ðòñè, òàè³ è ñíáòèò³+í³ á³ðòñè àáíàòèòò, Ìáíðèèèèáá, á³ðòñè àáíàòèòò Á, Á, Ñ, D, E ³ G; àèèíáíí òà ³íð³ è³èàðñíè³ Ìðáíáðáòè (Ìáíðèèèèáá, ³çíí³àçèà, Ìáðèèáíá, àòáòáí³íðáí, àí³íááðíí ³ Ìððíòòðáíòíçí) [àèèññù The Merck Manual of

20 Diagnosis ³ Therapy, 17th Edition, Section 4, Chapter 42].

Ááíèè àèiàð³à +àñíòèíáí ñíííááíèè Ìà à³èðèòèò³, ùí áááááíí ÑÍ Ìíæà çàðèèàòè à³à ðíçàèòèò àáíàòèòò.

Òàèèì +èíí, ááíèè àèiàð³à á³áííèèòùñ áí ñíííáò è³èòááíí, Ìðí³èàèòèèè ááí çíèèáíí ðèçèèò ðíçàèòèò àáíàòèòò ó Ìáò³íòá. Ááíèè ñííí³à Ìáðáááá+à° àè àèáíí Ìáò³íòá, ñòðáèèáþ+íáí ááí ñòèèúííáí áí ðèçèèò çàðáíðþááíí àáíàòèòòíí, ³ áááááíí ááííò Ìáò³íòò ðáðáèòáðèè+ííçí èííííçèò³ç, ùí Ì³ñòèòù áà èò è³èèè³ñòù Ìíííèñèàò áòáèàòþ, áòáèòèèáíò àè è³èòááíí àáíàòèòò ó Ìáò³íòá.

25 Òáðíàòááòè+íó èííííçèò³þ Ìíæá àáíáèòè Ìáò³íòò áóáù- èèì ñíííáíí, á³áíèè á àáí³è àèòèò³ àè áááááíí Ìáò³íòáì áàç³à ³/ááí ð³áèì, Ìáíðèèèèáá, çà áííííáíþ ³íááè ò³ç, ³íñòòè ò³ç, àèèèááíí, ³íèòèò³ç ³/ááí èíáòáíí. Á Ìáííò ááð³áíò³ ááííáí àèiàðíáò ðáðáèòááòè+íó èííííçèò³þ ááíá òù Ìáò³íòò ðè òíí ³íááè ò³ç. Á ³íííò ááò³áíò³ ðáðáèòááòè+íó èííííçèò³þ ááíá òù áàçíííáðááíí á +áðááíò Ìðííáèíò Ìáò³íòá. Ùà á Ìáííò ááò³áíò³ ðáðáèòááòè+íó èííííçèò³þ ááíá òù çà áííííáíþ Ìðèèèáò àè àèñòðáèíðíðáèúííáí Ìáíáðáííáí áàçííáíí Ìáí³íò ááí ðòò+ííçí èáááí. Á ³íííò ááò³áíò³ Ìáò³íòò ° àèèíáíè³èíí.

30 Ìáò³íòò Ìíæà áóòè òáàðèííþ, èþáèíþ ááí òèì, ùí á³áð³çí °òùñ à³à èþáèì. Ìáíðèèèèáá, Ìáò³íòò Ìíæà áóòè áóáù- èèì ñííááòáì, Ìáíðèèèèáá, èþáèíþ, ³íðèì Ìðèàòíí, ñáèíáþ, áðèçòííí, òàèèì è Ìèð³ ° Ìòðè, èðíèèèè, Ìðñíè³ ñáèíèè, òíí³ èè, èíðíáíþ, èííáí, è³èíþ, ñíáàèíþ, á³áòáþ ³ èíçíþ. Ááíàòèòò Ìíæà áóòè ðáçòèèòáòíí, ááí ñóá³èòò Ìíæà áááèàòèòòññù ñòèèúíèì áí ðèçèèò çàðáíðþááíí àáíàòèòòíí +áðáç áóáù- èèè ç ð áò òáèòíð³à, Ìáíðèèèèáá, ³íðáèò³è, òàèèò è á³ðòñí³ ³íðáèò³ç, Ìáíðèèèèáá, ³íðèòááíí á³ðòñíí àáíàòèòò Á, Á, Ñ, D, E ³/ááí G; Ìðèèíò àèèíáíèþ (Ìáíðèèèèáá, àèèíáíè³çí); Ìðèèíò è³èàðñíèèòò Ìáíáíáðáò³à (Ìáíðèèèèáá, Ìáííáí ááí á³èèèá ç Ìíèñáíèò àèèá è³è³à, òàèèò è áòáòáí³íðáí, áíáñòáòèèè, Ìðíèòèòááàðèòèèèçí³ è³èè, Ìðíèèáðèáèíá³ áááíòè, áíðèèáááòèè³ è³èè, Ìáèðíáíèèè³ áááíòè ³ è³èè, ùí çàñíòííáòþòù àè è³èòááíí Á³È-Ìáèèò³ç ³ Ñí³Á); áòò³íííèò ñòáí³à (Ìáíðèèèèáá, áòò³íííèè àáíàòèòò) ³/ááí ð³ðòðá³+íèò Ìáðáò³è. Òáðíàòááòè+íá èííííçèò³þ Ìíæà áóòè á áóáù- èííò àèèè á³, Ìáíðèèèèáá, áàçííá³áííò ááí ð³áèíò.

35 Á ³íííò ááò³áíò³ ñííí³à Ìáðáááá+à° òáèíæ Ìðèçá+áíí Ìáò³íòò, ùíáèíáíðá, Ìáííáí ç Ìáñòííèòò ñííííá³à è³èòááíí : ³íáòèò³ ÌÍ-1 ááí ðáðèòèòèò ó Ìáò³íòá; àèñíðáñ³ ðáèíá³áíáíòíçí ÌÍ-1 ááí ðáðèòèòèò ó Ìáò³íòá; ³ áááááíí Ìáò³íòò ðáðáèòááòè+ííçí èííííçèò³ç, ùí Ì³ñòèòù ÌÍ-1, á³è³ðáí³, á³è³ááðáèì, ðáðèòèè ááí áííòáðèòèè, çàè³çí, ááñòáðíèñáí³ ááí çàè³çí-áàèñòðáí. Ìðíííòòùñ òáèíæ çàñíòííáòáòè CO ³ áóáù- èèè ç Ìáðáðáðíááíèò àèèá áááíò³à á Ìáàðèááí³ è³èàðñíèèáí çàñíáò àè è³èòááíí ááí Ìðí³èàèòèèè àáíàòèòò.

40 Á ³íííò ááò³áíò³ àáíàòèòò (ááí ðèçèè çàðáíðþááíí àáíàòèòòíí) ñá ° Ìáñè³áèíí ð³ðòðá³+ííçí Ìáðáò³ç (Ìáíðèèèèáá, áááíí³íáèúííçí ááí ðáíáíèèáíòáò³èíçí), á³ç áàèòáð³áèúííáí áíáíòíèñíèò, ñáíðè+íáí ðíèò ³/ááí çàáàèúííáí çàíáèáíí.

45 Á ³íííò áííáèò³ ááíèè àèiàð³à á³áííèèòùñ áí ñíííáò è³èòááíí ááí Ìðí³èàèòèèè àáíàòèòò ó Ìáò³íòá, èèè àèèþ+à° ³áííòèò³èàòþ Ìáò³íòá, ñòðáèèáþ+íáí ááí ñòèèúííáí áí ðèçèèò çàðáíðþááíí àáíàòèòòíí (Ìáíðèèèèáá, Ìáò³íòá, á³ááíííòíááííáí è ñòðáèèáþ+èè ááí ñòèèúííèè áí ðèçèèò çàðáíðþááíí àáíàòèòòíí); çáááçíá+áíí Ìíñòáèì, èà Ì³ñòèòù ñòèñíáíèè áàç, ùí àèèþ+à° áàçííá³áíèè Ìíííèñèà áòáèàòþ; àèá³èúííáí ñòèñíáííáí áàçò ç Ìíñòáèìè ç óòáíðáíí Ì áòíííòáðè, ùí Ì³ñòèòù áàçííá³áíèè Ìíííèñèà áòáèàòþ; ³ áíèèá ááííçí áòíííòáðè Ìà Ìáò³íòá, Ìðè+ííò è³èèè³ñòù Ìíííèñèàò áòáèàòþ á ááíèè áòíííòáðè ° áíñòáòííþ àè è³èòááíí àáíàòèòò ó Ìáò³íòá.

50 Ùà á Ìáííò áííáèò³ ááíèè àèiàð³à á³áííèèòùñ áí ñíííáò Ìðíááááí Ìà Ìáò³íòá³ áááíí³áèúííçí ð³ðòðá³+ííçí Ìáðáò³ç, Ìáíðèèèèáá, ðáíííèèáíòáò³ç Ìá³íèè, èà àèèþ+à° ³áííòèò³èàòþ Ìáò³íòá, Ìððáàòþ+íáí áááíí³áèúííçí ð³ðòðá³+ííçí Ìáðáò³ç, èíèè àáíàòèòò Ìðáñòáàè ° ðèçèè àè áááíí³áèúííçí ð³ðòðá³+ííçí Ìáðáò³ç; Ìðíáááíí áááíí³áèúííçí ð³ðòðá³+ííçí Ìáðáò³ç Ìà Ìáò³íòá³, ³ çáááçíá+áíí áàèòáíí Ìáò³íòíí áà èíçí è³èèèñò³ áàçííá³áííáí Ìíííèñèàò áòáèàòþ, áíñòáòííáíí àè çíèèáíí ðèçèèò çàðáíðþááíí àáíàòèòòíí, áí, Ì³à +àñ ááí Ì³ñè ñòáà³ç Ìðíááááíí Ìáðáò³ç. Ìáðáááá+àþòù òáèíæ çàñíòííòááíí ÑÍ Ìðè Ìááðáèáí³ è³èàðñíèèáí çàñíáò, Ìáíðèèèèáá, áàçííá³áííáí ááí ð³áèíáí è³èàðñíèèáí çàñíáò àè çàñíòííòááíí Ìðè è³èòááíí³ ááí Ìðí³èàèòèèò³ àáíàòèòò.

55 Ááíèè àèiàð³à á³áííèèòùñ òáèíæ áí ñíííáò è³èòááíí àáíàòèòò ó Ìáò³íòá, ñòðáèèáþ+íáí ááí ñòèèúííáí áí ðèçèèò çàðáíðþááíí àáíàòèòòíí, ùí Ìà ° Ìáñè³áèíí ð³ðòðá³+ííçí Ìáðáò³ç ³/ááí á³ç áíáíòíèñíèò, Ìáíðèèèèáá, àáíàòèòòíí, àèèèèèèáíèì áóáù- èèì Ìíèñáíèì òòò òáèòíðíí, ùí á³áð³çí °òùñ á³à ð³ðòðá³+ííçí Ìáðáò³ç ³/ááí áíáíòíèñíèò. Ááíèè ñííí³à Ìáðáááá+à° ³áííòèò³èàòþ Ìáò³íòá, ñòðáèèáþ+íáí ááí ñòèèúííáí áí ðèçèèò çàðáíðþááíí àáíàòèòòíí, ùí Ìà ° Ìáñè³áèíí ð³ðòðá³+ííçí Ìáðáò³ç ³/ááí á³ç áíáíòíèñíèò, ³ áááááíí Ìáò³íòò ðáðáèòááòè+ííçí èííííçèò³ç, ùí Ì³ñòèòù

U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2





Àeðàçè, ùí àeèíðeñòíàòpòuñ òòó, "àðàeòeáíà è³eùe³ñòu" ³ "àðàeòeáíí àe è³eòááíí " ñòíñòpòuñ è³eùeíñò³ àáí èííòáíòðàò³e Ìííííeñàò áòáeàòp, ùí çàñòíñíàòpòuñ Ìðìò àíí àá èíáí Ìàð³íàò -àñò (àèèþ+àþ+è àeñòðàíá àáí òðeààeà áàááááí ³ Ìàð³íàe-íá àáí ááçíàððàðáí áàááááí ), èà ° àðàeòeáíe à èííòáeñò³ èíáí çàñòíñíàòááíí àe àðàeòò àáí ò³ç³íeíá³+ííáí ðàçòeùòàòò, ùí Ìà³òuñ Ìà òáàç³. Àðàeòeáíí è³eùeíñò³ Ìííííeñàò áòáeàòp àe çàñòíñíàòááíí à ááííò àeíàðíá³ àèèþ+àþòù, Ìàíðeèeàá, è³eùeíñò³, è³ çàííá³ààþòù àáíàðeòò, çíeàòpòù ðeçeè çàðáíðpááíí àáíàðeòù, Ìíeàáe þòù ñeííòíe àáíàðeòò àáí Ìe³íøòpòù ðàçòeùòàò ³íøeð ñíííá³à è³eòááíí àáíàðeòò.

Àe ààç³à àðàeòeáíí è³eùeíñò³ Ìííííeñàò áòáeàòp çàe+àeíí ñeèààþòù àaèe+eíe à à³àíàçíí Ìðeàeèçíí à³à 0,0000001% àí 0,3%íàñ., Ìàíðeèeàá, à³à 0,0001% Ìðeàeèçíí àí 0,25%íàñ., Ìàðááááí, ùííàeíàíøà, Ìðeàeèçíí 0,001%, Ìàíðeèeàá, ùííàeíàíøà, 0,005%, 0,010%, 0,02%, 0,025%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,08%, 0,10%, 0,15%, 0,20%, 0,22%, àáí 0,24%íàñ. Ìííííeñàò áòáeàòp. Ìàðááááí à³àíàçííe àèèþ+àþòù, Ìàíðeèeàá, à³à 0,001% Ìðeàeèçíí àí 0,24%, Ìðeàeèçíí à³à 0,005% àí 0,22%, Ìðeàeèçíí 0,005% àí 0,05%, Ìðeàeèçíí à³à 0,010% àí 0,20%, Ìðeàeèçíí à³à 0,02% àí 0,15%, Ìðeàeèçíí à³à 0,025% àí 0,10%, àáí Ìðeàeèçíí à³à 0,03% àí 0,08%, àáí Ìðeàeèçíí à³à 0,04% àí 0,06%. Àe ð³àeèð ðíç+eí³à ÑÍ àðàeòeáíí è³eùeíñò³ çàe+àeíí ñeèààþòù àaèe+eíe à à³àíàçíí Ìðeàeèçíí à³à 0,0001 àí 0,0044à ÑÍ/100à ð³àeíe, Ìàíðeèeàá, ùííàeíàíøà, 0,0001, 0,0002, 0,0004, 0,0006, 0,0008, 0,0010, 0,0013, 0,0014, 0,0015, 0,0016, 0,0018, 0,0020, 0,0021, 0,0022, 0,0024, 0,0026, 0,0028, 0,0030, 0,0032, 0,0035, 0,0037, 0,0040 àáí 0,0042à ÑÍ/100à àíáííáí ðíç+eí³ò. Ìàðááááí à³àíàçííe àèèþ+àþòù, Ìàíðeèeàá, Ìðeàeèçíí à³à 0,0010 àí 0,0030à ÑÍ/100à ð³àeíe, Ìðeàeèçíí à³à 0,0015 àí 0,0026à ÑÍ/100à ð³àeíe àáí Ìðeàeèçíí à³à 0,0018 àí 0,0024à ÑÍ/100à ð³àeíe. Ìàðeòeèòp-eí òàð³àò Ì çðíçòí³eí, ùí à çàeàeáíííò³ à³à çàñòíñíàòááíí Ìeáíà àeèíðeñòáòe è³eùeíñò³, ùí àeðíà òù çà Ìàe³ àeàçàíeð à³àíàçíí³à.

Òàðí³í "Ìàò³íò" àeèíðeñòíàòpòù à Ìeñ³ àe Ìíçíà+áíí òáàððeíe, eþàeíe àáí à³àí³ííç à³à eþàeíe, àí èíç çàñòíñíàòpòù è³eòááíí à³àííá³áí àí ñííííá³à ááííáí àeíàðíáò. Ó ááííò àeíàðíá³ ðíçàe Ìòò³ áàòàðeíàðí³ çàñòíñíàòááíí. Ááíeè òàðí³í àèèþ+à³ (àeà Ìà Ìàíàeáíeè) ñíáàò³à, Ìàíðeèeàá, eþàáe, ³íøeð Ìðeíàò³à, ñàeíàe, àðeçòí³à, òáeèð è Ìeð³ ³ ùòðe, èðíeèeè, Ìðíeñò³ ñàeíeè, ðíí³ èe, èíð³à, èííàe, è³íøíe, ñíáàe, Ìààòù ³ è³ç. Óàðí³í "è³eòááíí " çàñòíñíàòpòù òòó àe Ìeñ³ çàòðeíàíí çàðáíðpááíí ó Ìàò³íòà, ³íá³àòááíí àáí Ìeááðáíí àðàeò³à ñòàíò, Ìàíðeèeàá, àáíàðeòò.

Óàðí³í "àáíàðeò" àeçíàíeè à àáí³e àaèòç³ ³ àeèíðeñòáíeè òòó àe Ìíçíà+áíí çàðáíðpááíí Ìàò³íò³à, ùí +àñòeíáí ðàðàeòàððeçò³òuñ çàíàeáíí Ìà³íeè. Àò³íeíá³+³ òàeòíðe àáíàðeòò àèèþ+àþòù, Ìàíðeèeàá, ³íðàeò³ç, òàe³ è ³íðeòááíí ñíàòeò³+íeí à³òòííí àáíàðeòàò, Ìàíðeèeàá, à³òòíàíe àáíàðeòò Á, Á, Ñ, D, E Ì G; àáí àáíàòíðíeñe+³ àááíòe, òàe³ è àáíàòíðíeñe+³ è³eè (Ìàíðeèeàá, ³çí³àçeà, Ìàòeèáííà, àòàòáí³íòáí, àí³íàðíí ³ ³òðíðòðàíòçí) ³ òíeñíe (Ìàíðeèeàá, àíáíòíeñíe àáí òíeñíe Ìàeííeèòùííáí ñàðááíeùà). Ááíàðeò Ìeá ç³ àeòeñù Ìíñe Ìàðàò³ç ó Ìàò³íò³à ç³ òàíííeáíòááííþ Ìà³íeíþ. Èò³í òíáí, Ìðeèeàe è³e³à ³ òíeñíe³, è³ Ìeáòòù àeèeèeàòe àáíàðeò (òíàò, àáíàòíðíeñe+³ àááíòe), Ìeñ³à³ à [ðíáíò³ Fèlðàñ: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7th ed., Chapter 17 (Liver Disease Caused by Drugs, Anesthetics, and Toxins), çí³ò èíç ñíàò³àeùíí àèèþ+áíeè òòó ó àeàè à³ Ìíñeáíí ó àñ³e ñàíçé Ìáííò³]. Óàe³ Ìðeèeàe àèèþ+àþòù (àeà Ìà Ìàíàeáí³) Ìàòeèáííà ³ òáí³òçí, ààðà³òðàòe, Ìàíðeèeàá, òáííàðà³òàe; ñòeùòíáí³àe (Ìàíðeèeàá, à èííá³íáíàíe è³eàò, òáeèð è ñíà³-òðeííeñàçíe (ñòeùòàòíàòíeñàçíe ³ òðeíàòíðeí); ñòeùòàñàeàçeí; ñàe³òeèàòe; àeñòeùò³ðàí; ð-ààðáíàðà³+³ àeíeòp+³ àááíòe, Ìàíðeèeàá, àòáàòóíeíe, eàáàòàeíe ³ Ìàòíðíeíe; àeíeàòíðe eàeùò³àeò eáíàe³à, Ìàíðeèeàá, ³òáàeí³, ààðáíàí³e ³ àeèò³àçàí; ñeíòàòe+³ ðàòeííçàe, Ìàíðeèeàá, àòðàòeíàò; è³eè, ùí Ìðeàòòòpòù ñeóíeíàò èeñíeíòí³òù, Ìàíðeèeàá, Ìeñíàòeáeí, àáòíòeáeí, ñeíàòeáeí, ðáí³òeáeí, Ìàíðàçíe ³ òáííòeáeí; àíòááíí³òe eáeíeíòðe³íáeò ðàòáíòð³à, Ìàíðeèeàá, çàò³ðeòeáñò; Ìðíeòòáàðeòeùíçí³ è³eè, Ìàíðeèeàá, ðeòáíí³òeí ³ ³òðàçeíàí³; Ìðíeàððeáeí³ àááíòe, Ìàíðeèeàá, eáòíeíàçíe, òàðá³àò³, ðeþeííàçíe ³ òòðàeíàçíe; àíòeá³àáàòe+³ è³eè, Ìàíðeèeàá, ò³àçíe³àeí³íe, Ìàíðeèeàá, òðíáe³òàçíí ³ ðíçeàe³òàçíí; è³eè, ùí çàñòíñíàòpòù Ìðe Ìàðíeíá³+íeð Ìðòòáíí ò, Ìàíðeèeàá, Ìàeðíeáíòe+³ àááíòe, àíòeááíðàñíàòe (Ìàíðeèeàá, ðeþíeñàòeí, Ìàòíeñàòeí, àáíeàòàeñíe, òðàçíáí, òíeèáíí ³ Ìàòàçíáí), ñíòáíðí³ çàñíàe (Ìàíðeèeàá, àeí³àáí, çíeí³àáí ³ àáíàòàçeíàí) òà ³íø³ è³eè, Ìàíðeèeàá, òáeðeí, àáíòíeáí, ðeèòçíe, òeçàí³àeí ³ àeààðeí; Ìàñòáòçíàí³ Ìðíðeçàíàeùí³ è³eè, Ìàíðeèeàá, àðíòáíàe; ³íá³àòíðe ÑÍÒ-2; òeíðíòàðííàòàò; eáòeòíí³à; àíòeá³òòí³ àááíòe, Ìàíðeèeàá, ð³àeòðeáeí, àeááíçeà, çàeòeòàá³, ñòáàò àeí, eáí³àòáeí, çeáíàòáeí, àáàeàá³ð; Ìðíeðàeíá³ è³eè, Ìàíðeèeàá, òáííeñeòáí ³ Ìàòíðàeñíàò, ðàeðààò³e³ è³eè, Ìàíðeèeàá, èíeàçí, òáíòeèe³àeí ³ 5-Ìàòíeñe-3,4-Ìàòeèáí³íeñíàòáíàòáí³; L-àñíàðàá³íàçò; àí³àáeàòçí; à³eáíòí; çíàíeþþ³ àááíòe; Ìàíðeèeàá, àeíòáí, àíòeòðáí òà ³çíòeòðáí; à³òáí³e, Ìàíðeèeàá, à³òáí³ Á; ³ à³òe+³ ³/àáí Ìòí+òp³ òíeñíe, Ìàíðeèeàá, ³òíe³çeáeííá³ àeèeáíçàe, òíeñíe ç Amanita phalloides àáí ³íøeð òíeñe+íeð àðeá³à, àòeàòíeñeí, Ìeð³ è, Áíðàíñùeà ñòíø (ñíe³ Ìà³³ ³ àáíí), à³íeðeíðeáíeè Ìíííàð, +íòeòùíòðeíðeñòeè àòáeàòù, ààèe³e, àeíàòeèòíàí³à, àeíàòeèí³òðàçí³í, Ìàòeèáí³àí³e³í, òíñòíð, ðeíðàeáíí (Kaðína), 2,3,7,8-òàòðàçeíðàeááçí-Ìàðà-à³íeñeí (TCDD), òàòðàòeíðàòáí, òàòðàòeíðàòeáí, 2,4,5-òðeí³òðíòíeóíe, 1,1,1-òðeòeíðàòáí, òíeóíe ³ eñeéíe ³ à³áí³ "òðàá³ Ìà³³", Ìàíðeèeàá, àòáàðeí ³ àòááíe.

Ñeííòíe àáíàðeòò Ìeáòòù àèèþ+àòe ñòííeáíí, àòðàòò àíàòeòò, àeñíeíòíðò ñeóíeà ³/àáí àeíàòòòò (Ìeáíàò³í ðe³ðe ³/àáí Ìàe). Á³eùò àíeèááíeè Ìeñ³ àáíàðeòò Ìàááááíeè, Ìàíðeèeàá, à [ðíáíò³ The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition, Section 4, Chapter 42, Section 4, Chapter 44, ³ Section 4, 5 Chapter 40, çí³ò èíç ó àñ³e ñàíçé Ìáííò³ ñíàò³àeùíí àèèþ+áíeè òòó ó àeàè à³ Ìíñeáíí ].

Ìðàeòeèòp-eí òàð³àò Ì çðíçòí³eí, ùí è³eòp+eè è³eàð Ìeá Ìíñòáeòe à³àáíç Ìàò³íò³ò è ñòðàeàþ+ííò à³à àáíàðeòò àòáù- èèí ñííííáíí, à³áííeí à àáí³e àaèòç³, Ìàíðeèeàá, Ìàðàà³ þ+è òóíeò³þ Ìà³íeè, Ìàíðeèeàá, àeèíðeñòíàòp+è àíàe³çe èðíá³ Ì àí³ò ñeðíààòeíáíç àeáí³àí³íòðáíñàðàçe (ALT), eóæíç òíñòàòàçe (ÀÐ) àáí à³e³òà³íò.

Ìàò³íòe, è³, è áàáeàþòù, ñòeèúí³ àí ðeçeèò ðíçàeòeò àáíàðeòò, Ìeáòòù Ìðeíàòe ñííàeèàò èíðeñòù à³à ááííáí àeíàðíáò, Ìàñáííàðàá, òííò, ùí Ìðíò³eàeòe+íà è³eòááíí Ìeáíà Ìí-eíàòe àí èeð-Ìàáòáù ñeííòí³à àáíàðeòò. Ìàò³íòe, "ñòeèúí³ àí ðeçeèò", àèèþ+àþòù, Ìàíðeèeàá, Ìàò³íò³à, ³íðeíáíeè à³òòíàíe àáíàðeòò, àáí Ìàò³íò³à, è³ ñòðàeàþòù à³à èeð-Ìàáòáù ñòáí³à àáí Ìàþòù Ìeñ³à³ òòó òàeòíðe ðeçeèò (Ìàíðeèeàá, Ìàò³íòe, ñòeèúí³ àí à³ç àáíàòíðíeñe+íeð

àààìòà). Ìdàèèèèòþ+èì òàð³àò ì çðíçòì³èì, ùì à³àìà³àì àì à³àìà³çò è³èòþ+ìàì è³èàð ììæìà àèçìà+èòè, +è ñðèèùìèè ìàò³òò àì ðèçèèò çàðàìðþààì àìàòèòèì.

È³èùèíñò³ CO, àòàèèèàì³ àè è³èòààìì àìàòèòèò, ììæìà ààìàèèè ìàò³òò à ààìù ììñòàìíàèè à³ààìíçò ìàò³òò è ñòðààèàþ+ììò à³à àìàòèòèò ààì àà èìàì ñòàìò, ììà³ çàìíàì ç àìàòèòèì, ààì è òàèììò, ùì ìà³ òàèòìð ðèçèèò, ììà³ çàìèè ç Ì³àèèùàììþ Ììà³ðì³ñòþ ðìçàèèòèò àìàòèòèò ó ìàò³òòà (ìàìðèèèàà, èùì ìàò³òò ìàùìààìì çàçìààà, çàçìà³ ààì áóàà çàçìàààðè à³ç àìàìòìòèñè+ììàì àààìò, ìàìðèèèàà, àìàìòìòèñè+ìèð è³è³à, òàèèð è àòàòàì³òòàì). Ìàò³òòè ììæòòù ààèðàðè ÑÌ ìðè èììòàìòðàò³ ð à à³àìàçì³³ à³à 10 àì 1000ìèì.+, ìàìðèèèàà, ìðèàèèçìì à³à 100 àì 800ìèì.+, ìðèàèèçìì à³à 150 àì 600ìèì.+, ààì ìðèàèèçìì à³à 200 àì 500ìèì.+. Ìàðàààæì³ èììòàìòðàò³ç àèèþ+àþòù, ìàìðèèèàà, ìðèàèèçìì 30ìèì.+, 50ìèì.+, 75ìèì.+, 100ìèì.+, 125ìèì.+, 200ìèì.+, 250ìèì.+, 500ìèì.+, 750ìèì.+. ààì ìðèàèèçìì 1000ìèì.+. CO ììæìà ààìàèèè ìàò³òòò Ììòèùíì ààì ààçìàðàðàì. CO ììæìà ààìàèèè ìðèàèèçìì ìðìò àìì 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18 ààì 20 àì³à ààì à³èùðà 20 àì³à, ìàìðèèèèàà, 1, 2, 3, 5 ààì 6 ì³ñ ò³à, ààì àìðè, àìèè ìàò³òò ìà áóàà à³èùðà ààììñòðòààðè ñèììòìè àìàòèòèò, ààì àìðè, àìèè ìàò³òò ìà áóàà ììñòààèàìèè à³ààìíç, ùì à³ì à³èùðà ìà ñðèèùìèè àì ðèçèèò çàðàìðþààì àìàòèòèì. À ààìèè ààìù CO ììæìà ààìàèèè ààçìàðàðàì ìðìò àìì àñùìàì àì ààì Ììòèùíì, ìàìðèèèèàà, ìàìà çàò àòààì ÑÌ ìà ààìù ( èùì çàñòìñàòþòù àèñìèò èììòàìòðàò³þ) ààì ìðìò àìì ìàò³òò àì 23 àìà. ìà ààìù, ìàìðèèèèàà, àì 20, 15, 12, 10, 6,3 ààì 2 àìà. ìà ààìù, ààì àì 1 àìà. ìà ààìù.

Ìèùì ìàò³òò ììòðààó³ è³èòààìì àìàìòìòèñè+ìèè è³èàðñùèèèè çàñìààìè (ìàìðèèèèàà, èùì àìèè ìðìèèàì³ è³èòþ+èì è³èàðàì), à³ì ììæà ìààðàòèòèò è³èòààìì Ì³ çàñòìñòààìì ì ÑÌ (ìàìðèèèèèàà, ààçììà³àìíç èìììçèò³ç ÑÌ) àì, Ì³à +àñ Ì³ààì Ì³ñè ìðèèìò è³è³à. ìàìðèèèèèàà, ÑÌ ììæìà ààìàèèè ìàò³òòò Ììòèùíì ààì ààçìàðàðàì, ìì+èìàþ+è çà 0-20 àì³à àì àààààì è³è³à (³ ìàðàà èìèìþ Ì³èèà³àòàèùìþ àìçìþ, èùì ìàò³òòò ààþòù ààààòìðàçìà³ àìçè), ìàìðèèèèèàà, ìì+èìàþ+è, ùììàèìàìðà, ìðèàèèèçìì çà 30ðà. àì ìðèèìò, ìàìðèèèèèàà, ìðèàèèèçìì çà 1, 2, 3, 5, 7 ààì 10 àìà., ààì ìðèàèèèçìì çà 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18 ààì 20 àì³à, ààì à³èùðà Ì³æ çà 20 àì³à àì ìðèèìò. Ìì³ìòìò ààì à àììàìàì àì òùìàì, ÑÌ ììæìà ààìàèèè ìàò³òòò ìàì+àñìì ç ìðèèìì è³èàðñùèèèè çàñìàò. Ìì³ìòìò ààì à àììàìàì àì òùìàì, ÑÌ ììæìà ààìàèèè ìàò³òòò Ì³ñè ìðèèìò è³è³à, ìàìðèèèèèàà, ìì+èìàþ+è ààçììàðààìùì Ì³ñè ìðèèìò Ì³ ìðìàìàèòþ+è Ììòèùíì ààì ààçìàðàðàì ìðìò àìì ìðèàèèèçìì 1, 2, 3, 5, 7 ààì 10 àìà. ààì ìðìò àìì ìðèàèèèçìì 1, 2, 5, 8, 10, 20, 30, 50 ààì 60 àì³à, ìàìàìàèàì ààì àìðè, àìèè è³èòþ+èè è³èàð ìà àèçìà+èòù, ùì àààààì ÑÌ à³èùðà ìà ììòðàìà (ìàìðèèèèèàà, Ì³ñè òìàì è àìàìòìòèñè+ìèè è³èàðñùèèèè çàñìà àèààààì ç ìðàìà³çìò ààì ìà ììæà à³èùðà ñìðè+èì òè òðààèàì ìà+ìèè).

Ìààðàèàì ààçììà³àìèð èìììçèò³è

Èìììçèò³è ìììèñèàò àóàèèòþ ììæà áóòè ààçììà³àìþ èìììçèò³è ìììèñèàò àóàèèòþ. Ñòèñìàìèè ààì ààç, ùì çìàðìàèòþñ Ì³à òèñèì, çàñòìñìàìèè ó ñìììàò ààìàì àèìàòìàò, ììæìà ìààðàòèò ç èììàðò³èèèè àààðàè Ì³ à ììñòàèìàò àóàù- èìàì òèìò, à³àìà³àìèè àè çààðò³àìì ñòèñìàìàì ààçò. ìàìðèèèèèàà, ñòèñìàìàì ààì ààçè, ùì çìàðìà òùñ Ì³à òèñèì, ììæìà ìààðàòèò ç àóàù- èèð àààðàè, è³ çàààçìà+òþòù ñòèñìàìèèè ààçàìè, òàèèèè è èèñìàìù, àè ìààè+ììàì çàñòìñòààìì. Àèðàç, ùì àèèìðèñòàò³òòùñ òòò, ààç "ìààè+ììç Ì³ðè +èñòìòè" ìçìà+à³ ààç, ìðèààòìèè è àààààì ìàò³òòàì, è àèçìà+àì àèùà. Ààç, ùì çìàðìàèòþñ Ì³à òèñèì, àèèþ+àþ+è CO, ùì çàñòìñìàò³òòùñ à ñìììàò ààìàì àèìàòìàò, ììæìà çàààçìà+èòè òàèèè +èìì, ùìà àñ³ ààçè ìàìàò³àìíç è³èòààìç èìììçèò³è (ìàìðèèèèèàà, CO, Ìà, NO, ÑO₂, O₂, N₂) çìàðìàèèèè à ìàìèè ììòàèèì³, àèèèþ+àì ñèèàààþòù NO Ì³ O₂, è³ ìà ììæìà çàààðò³àòè ðàçìì. ìàìàìà³ çèìàì ñìììàè ààìàì àèìàòìàò ììæìà çà³èñìàòèè, çàñòìñìàòþ+è ààààò ììòàèì, ùì Ì³òò òù Ì³àèà³àòàèùì ààçè. ìàìðèèèèèàà, ììæìà çàààçìà+èòè ìèðàìò ììòàèèìò, èà Ì³òòèòù ìììèñèà àóàèèòþ, ç Ì³òòèè ààçàìè ààì ààç ìèð, àì³òò èìç ììæìà ìàìàìà³ çèìàì çì³òàààðè ç è³ìàòìèè ììà³òð ì ààì ç àì³òòì Ì³òòèè ììòàèì, ìàìðèèèèèàà, ììòàèì, ùì Ì³òò òù èèñìàìù, àçìò, à³èñèà àóàèèòþ, ñòèñìàìàì ììà³òð ààì èèè-ìààòàù Ì³òòèè à³àìà³àìèè ààç ààì ñòì³ð ààç³à.

Ààçììà³àì èìììçèò³è, ùì ààìà òùñ ìàò³òòò çà³àì ç ààìè àèìàòìàì, çàè+àèì Ì³òò òù à³à 0 ìðèàèèèçìì àì 79%ìàñ. àçìòò, ìðèàèèèçìì à³à 21 àì 100%ìàñ. èèñìþ Ì³ ìðèàèèèçìì à³à 0,000001 àì 0,3%ìàñ. (ùì à³àìà³àà³ ìðèàèèèçìì ìèì.+. ààì ìðèàèèèçìì à³à 0,001 àì 3000ìèì.+) ìììèñèàò àóàèèòþ. Ìàðàààæì³, ùìà è³èùè³òòù àçìòò à ààçììà³àìèè èìììçèò³è ñòàììàèèà ìðèàèèèçìì 79%ìàñ., è³èùè³òòù èèñìþ ìðèàèèèçìì 21% ìàñ. Ì³ è³èùè³òòù ìììèñèàò àóàèèòþ ìðèàèèèçìì à³à 0,0001 àì 0,25%ìàñ., ìàðàààæì³, ùììàèìàðà, ìðèàèèèçìì 0,001%, ìàìðèèèèèàà, ùììàèìàðà, ìðèàèèèçìì 0,005%, 0,010%, 0,02%, 0,025%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,08%, 0,10%, 0,15%, 0,20%, 0,22% ààì 0,24%ìàñ. Ìàðàààæì³ à³àìàçìèè èììòàìòðàò³è ìììèñèàò àóàèèòþ àèèþ+àþòù ìðèàèèèçìì à³à 0,005 àì 0,24%, ìðèàèèèçìì à³à 0,01 àì 0,22%, ìðèàèèèçìì à³à 0,015 àì 0,20%, ìðèàèèèçìì à³à 0,08 àì 0,20% Ì³ ìðèàèèèçìì à³à 0,025 àì 0,1%ìàñ. Çàçìà+àòòùñ, ùì èìììçèò³è ààçììà³àìàì ìììèñèàò àóàèèòþ ç èììòàìòðàò³ è ìììèñèàò àóàèèòþ àèùà 0,3% (òàèèèè è 1% ààì à³èùðà) ììæìà çàñòìñìàò³àòèè ìðìò àìì èììòèèèò ìàò³òòà (ìàìðèèèèèàà, ìàèì ààì ààè³èùèà ààèò³à) à çàèàèìñò³ à³à çàñòìñòààìì.

Èìììçèò³è ààçììà³àìàì ìììèñèàò àóàèèòþ ììæìà çàñòìñìàò³àòèè àè ñòàìòàì àòìñòàðè, èà Ì³òòèòù ààçììà³àìèè ìììèñèà àóàèèòþ, ììæìà ñòàìòèòè, ìàìðèèèèèàà, çàààçìà+èàèè ììòàèèìò ç³ ñòèñìàìèè ààçìì, ùì Ì³òòèòù ààçììà³àìèè ìììèñèà àóàèèòþ, Ì³ àèà³èùì þ+è ñòèñìàìèè ààç ç ììòàèèè à èàìàòò ààì ìðìòòð, ìààðàòþ+è àòìñòàðò, èà Ì³òòèòù ààçììà³àìèè ìììèñèà àóàèèòþ àñàðààèì³ ààìç èàìàðè ààì ìðìòòð. Ìì³ìòìò, ààçè ììæìà àèà³èùì òè à àìàòàò, èèè çàààðòòòòùñ àèðàèùìþ ìàñèìþ ààì àèðàèùìþ òðòàèèþ, ùì ñòàìòþ ìðè òùñìò à àèðàèùìèè ìàñò³ ààì àèðàèùìèè òðòàò³ àòìñòàðò, ùì Ì³òòèòù ààçììà³àìèè ìììèñèà àóàèèòþ, ìðè ààòàìò³ç, ùì ìàò³òòò òàèìþ èþàèìþ à è³ìàò³, ùì à³à+òàà³ àìèèà çìà+ìèð ò³àìà ìììèñèàò àóàèèòþ.

Ð³àì³ ìììèñèàò àóàèèòþ à àòìñòàðò ììæìà àèì³òþààòè ààì èììòìèòþààòè àóàù- èèì à³àìèè à ààìèè ààèòç³ ñìììàì. Òàè³ ñìììàè àèèþ+àþòù àèàèòðìò³³+ìà ààòàèòòààìì, ààçìàò òðìàòìàòðàò³þ, òàà³çìòìòìà àèçìà+àìì, Ì³òòà+àðàìò ààñìòàò³þ, èìèìòèàòò³þ òà àèàèòðìò³³+ì³ ñìììàè, ñìììàì³ ìà çàñòìñòààìì ñàèàèòèàìèèò ìàìàòàì [àèàèñù, ìàìðèèèèèàà, Sunderman òà Ì³., Clin. Chem. 28: 2026-2032, 1982; Ìñçì òà Ì³., Neuron 16: 835-842, 1996]. Ð³àì³ ìììèñèàò àóàèèòþ ìàìà Ì³èùèìèèèèèè +àñòìè ììæìà ààòàèòòààòè, ìàìðèèèèèàà, ñìììàìàèè ààçìàìç, òðìàòìàòðàò³ç Ì³ òàà³çìòìòìàì àèçìà+àìì. Èðì òìàì, à ààìèè ààèòç³ à³àìì, ùì à à³èìà³+ìèè òèàìèè³ ììæìà àèì³òþààòè ò³àì³ ìììèñèàò àóàèèòþ ìð àèò ìàìà ìèì.+. çà àìììàìþ ààçìàìàì ñàìñìòà, ìàòþþ+ìàì à ñàòààìèè Ì³òòà+àðàìèèè è³è ìò³ [àèàèñù, ìàìðèèèèèèèè, Morimotoetal, Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol 280: H482-H488, 2001].

U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2

Ναίρινθε ίμμενεάο άόάεάορ ³ ιδέεάε άάοάεάοάαί άάορ ρεάιέι άίγούοίι ³ ά³α άάάάοίιό έίιόάιόέιόε άεάάάε.  
Ίάάάάάίι έ³άεέό έίιιιγέό³ε

Έίιιγέό³ε ίμμενεάο άόάεάορ ίιέοόοι οάέίε άε όε γίάίρ έ³άε³ έίιιγέό³ε ίμμενεάο άόάεάορ. Ε³άέίό ίιέάι  
5 ίάάάάάόε ό άεάέ ά³ έίιιγέό³ε ίμμενεάο άόάεάορ άόάο- έέί ά³άίιέ ά άάί³ε άάεόγ³ γίιγίάίι, υί γάάάγίά+όό όίγ+έίάίί  
άάγ³ά ά έ³άέίό. Ίάιόέέέάά, έ³άέίό ίιέάι άί³γέόε ά όάέ γάάίέέ "Νί₂-³ίέόάάόίό" ³ άίεέάάόε άάγίάόάάίέί γόόόίι  
ίμμενεάο άόάεάορ, ίάόάάάάίί ά έ³άίίάάγ³ ε ά³ίεγεάίί άόάεάορ άί άίγ άίάίί ίάίάό³άίί έίίόάίόόάό³ε ίμμενεάο  
άόάεάορ ά έ³άέί³. ³ηέέ ίόέέέάά: άάγίίά³άίέέ ίμμενεά άόάεάορ ίιέάι "άάάάίόάάόε" άάγίίάάάάίί ά έ³άέίό άί  
άίγ άίάίί ίάίάό³άίί έίίόάίόόάό³ε ίμμενεάο άόάεάορ ά έ³άέί³. Έ³ευέ³γέόοι ίμμενεάο άόάεάορ, έά ίιέά άόόε  
10 όίγ+έίάίά ά άάίίό άίάίίό όίγ+έί³, ι³άάέυόόυγ γ ίιέέάίί ί όάίίάάόόόέ. Υά ίάέί ίόέέέάά: ά³άίίά³άίό έ³άέίό ίιέάι  
ίόίόγέάόε ίι όόόάίίόίάίάό, έέέ άίίόγέά° άέόόγ³ άάγ, ίόε+ίιό όόόάίίόίά³ά ίόίίάέόο +άάγ άόίγέόάό, υί ι³γέόόυ  
ίμμενεά άόάεάορ (ίάιόέέέάά, γάγίόγίάόρ+ε όάέέέ ίόέγέό³ε ε άέγέόάέίίόίάέυίέέ ίάίάόάίέέ ίεγεάίάίόίό). ίμμενεά  
άόάεάορ άέόόίάό° ά έ³άέίό, γάάίόρρ+ε έ³άέό έίιιγέό³ε ίμμενεάο άόάεάορ.

Έίιιγέό³ε, υί όάέά έ³άέά έίιιγέό³ε ³, ίόέγίά+άίά άε άάάάάίί άεά³ε όάάόέί³, άόάά ίάόε όάίίάάόόόό 37°Ν άάί άέέγύέί  
15 όίάί ι³α +άγ άάάάάίί όάάόέί³.

Άάίά έ³άέίά ίιέά άόόε άόάο- έίρ έ³άέίρ, έά, ε ά³άίί όάό³άόάά³ ά άάί³ε άάέόγ³, ι³άόίάέόυ άε άάάάάίί  
ίάό³οίάί [άέάέγύ, ίάιόέέέάά, Oxford Textbook of Surgery, Morris ³ Malt, Eds., Oxford University Press (1994)]. ΢έ  
ίόάάέέί, έ³άέίά άε ° γίάίρ άίάίέέ όίγ+έί. Ίόέέέάάέ όίγ+έί³ά άέέρ+άρόυ ό³γίέί³+ίέέ όίγ+έί γ όίγέόάίέί άόόάόί  
(PBS), Celsior™, Perfadex™, όίγ+έί Έτέέ³ίγá (Collins), όίγ+έί όέόόάό ³ όίγ+έί γ University of Wisconsin (UW)  
20 [Oxford Textbook of Surgery, Morris ³ Malt, Eds., Oxford University Press (1994)]. Ά ίάίίό άάό³άίό³ άάίίάί  
άέίάόίάό, έ³άέίά άε ° γίάίρ όίγ+έί Ε³ίάάό, ίάιόέέέάά, έάέόίάίέέ όίγ+έί Ε³ίάάό, άάί άόάο- έό ³ηό έ³άέίό, έό  
ίιέάι γάγίόγίάόάάό άε άέέάάίί ίάό³οίό. Ά ³ηέό άάό³άίό³, έ³άέίά άέέρ+α° έόίá, ίάιόέέέάά, ό³εγίό έόίá.

Άόάο- έό ά³άίίά³άίό έ³άέίό ίιέάι ίάγεόέόέ ίμμενεάίί άόάεάορ άί άγέόάίίέάίί έίίόάίόόάό³ε γά άίιιγίάίρ άάγίάέό  
άέόόγáά. Ίι-³ηέίό, ίιέάι γάγίόγίάόάάόέ γάγáάάάά³άυ ίόέάίόίάί³ όίγ+έίέ, έ³γέόυ έέό έίίόόίέρρόυ ίά άί³γέό  
25 άγέόάίίέάίέό έ³άί³ά ίμμενεάο άόάεάορ. Ό+ίέέ έίίόόίέυ άίγέ ίιέάι γάάάγίά+έόέ γά άίιιγίάίρ άέίόρπάάίυ ³γ  
γάγίόγίάόάίί ί άάγίόίίέέίί ³ ίάιόίίέέίί άε έ³άέίέ ίάίάόάίέ, γ³άίάίί γ άίάέ³γáόίόίί ίμμενεάο άόάεάορ. Είγ+έίέ  
ίιέάι ίάγεόέόέ άί ίάίάό³άίέό άόάέόέάίέό έίίόάίόόάό³ε ³ γάάό³άάόέ ίόέ άάίέό έίίόάίόόάό³ ό.

Έ³έόάάίί ίάό³οίό³ά έίιιγέό³ε ίε ίμμενεάο άόάεάορ  
Ίάό³οίό ίιέά ίάάάάάάόέ έ³έόάάίί ³γ γάγίόγίάόάίί ί έίιιγέό³ε ίμμενεάο άόάεάορ άόάο- έέί ά³άίιέ ά άάί³ε άάέόγ³  
30 γίιγίάίί άάάάάίί άάγ³ά ³/άάί έ³άέί ίάό³οίό. Έίιιγέό³ε ίμμενεάο άόάεάορ ίιέάι άάίάέόέ ίάό³οίό γ ίιγέόάέάίέί  
ά³άάίίγίί άάί γέέέυίίό άί όέγέέό γάόάίόρπάάίί άάίάόέόίί. Ό άάίίό άέίάόίá³ όίγáέ ίόόά γέγέόάίίά άάάάάίί έ³άέέό άάί  
άάγίίά³άίέό έίιιγέό³ε ίμμενεάο άόάεάορ ίάό³οίό (ίάιόέέέάά, ηε όίί ³ίάάέ ό³ε ³/άάί έίάόάί ) ³ έίέάέυίά  
άάάάάίί έίιιγέό³ε ά ίά+³ίέό ίάό³οίό (ίάιόέέέάά, γά άίιιγίάίρ άάάάάίί ά +άάάάίί ίόίίάέίό).

Νέηόάίίά άίγέόάέά ίμμενεάο άόάεάορ  
35 Άάγίίά³άί έίιιγέό³ε ίμμενεάο άόάεάορ ίιέάι άίγέόάέέ όέ ίάό³οίό γέγέόάίί, ίάιόέέέάά, ίάό³οίό γ ίιγέόάέάίέί  
ά³άάίίγίί άάί γέέέυίίό άί όέγέέό γάόάίόρπάάίί άάίάόέόίί.

Άάγίίά³άί έίιιγέό³ε ίμμενεάο άόάεάορ γάε+άέίί άάίά όυ γά άίιιγίάίρ ³ίάάέ ό³ε +άάγ όίό άάί γίγίá³ ίόίόίάέ ά  
έάάάί³, άά ίμμενεά άόάεάορ έάάέί άάέό³άόυγ ά έόίάίό³ε ίάό³οίό. Έίίόάίόόάό³ε άέόέάίί γίιέόέέ (Νί), υί  
γáγίόγίάόόυγ ά όάάάίάάόέ+ίέό άάγίίά³άίέό έίιιγέό³ έ, γάέάάάόόυ ά³ά άέάέίγέόάέ άάγίόάό³ε, όίγίίá³έό,  
40 άάγáέόέάάό³ε ³ άέάάάάίί (γáε+άέίί γά άίιιγίάίρ άέόάίί ) ίμμενεάο άόάεάορ, ά όάέίε ά³ά ³ηέό όάέόό³ά, ά³άίίέό  
όάό³άό ί ά άάί³ε άάέόγ³. Γόίόγί³έί όάέίε, υί άε έίίέόάόίίάί γάό³άίί ίόόάίί άγέόάίίέόέ γίáó³άέυίό γέόάίό άίγέόάάίί  
ό +άγ³ ά³άίίá³άίί άί ³ίάέá³άόάέυίίί ίόόάάέ ³ ίόίόάγ³ίέίάί άέγίίáέό ίγίáέ, υί ίόίίεγέ° άάί έίίόόίέρ³ άάάάάίί  
έίιιγέό³ε, ³ υί άέάγáί³ όόό ά³άίάγίίέ έίίόάίόόάό³ε ίάάάάίί³ ό³ευέέ άε ίόέέέάάό ³ ίά ίάρόυ ίά όάάγ³ ίάίάάάίί  
άάέόγ³ άάί ίόάέόέ+ίίάί γάγίόγίάόάίί γά άέάίί έίιιγέό³ε. Άε άάόάίό³ε ίιόέίάέυίίάί έ³έόάάίί ίάό³οίό ίιέάι  
45 έίίόόίέρπάάόέ έ³έόάάίί ³ όάάόέρπάάόέ άίγέόάάίί Νί. Ό άάίίό άέίάόίá³ όίγáέ ίόόά άέγέόάίά, γάάάέγέόάίίά ³ όόέάάέά  
άάάάάίί ίμμενεάο άόάεάορ ά γάέάάίίγέό³, ίάιόέέέάά, ά³ά ό άέίγέό³ άάί γέόέέίγέό³ άάίάόέόό ό ίάό³οίό. ίμμενεά  
άόάεάορ ίιέάι άίγέόάέέ όέ ίάό³οίό ίόίό άίί +άγ³ (άέέρ+άρ+ε ίάέέγίá+άί³γέό), άίγέόάόίίάίί άε έ³έόάάίί γέόάίό ³  
γáάάγίá+άίί όάάίάέίέίá³+ίίάί άάί ά³ίέίá³+ίίάί άόάέόό, υί ίάόόυγ ίά όάάγ³.

Άάε³ ίάάάάάί³ ίόέέέάάέ άά έέό γίιγίá³ά ³ ίόέγέόόίό, έ³ ίιέάι γάγίόγίάόάάόέ άε άάάάάίί ίάό³οίόάίί άάγίίá³άίέό  
50 έίιιγέό³ε ίμμενεάο άόάεάορ.

Άάίόέέ όίόέ  
Ίιέάι ίόέάάάόέ ίμμενεά άόάεάορ ίάάε+ίί ³όέ +έγέόίόέ (έίίόάίόόάό³ε ίιέάι άάό³πάάόέ) ά γέό³θ³ γ ίιá³όό ί άάί  
³ηέί έέγáίύάί³γίέί άάγίί ά γέόάίάάόόίίό όάγáόάόάό³ άε γέόέγίáίίάίί άάγ (ίάιόέέέάά, 21% O2, 79% N₂). Ό γέό³θ ίά °  
όάάέόέάίίρ, ³ έίίόάίόόάό³ε, ³ έ³ ίόό³άί³ άε γίιγίá³ά άάίίό άέίάόίáό, γίá+ίί ίάίθά ά³άίáγίό γάέί όό (10% ά  
55 ίιá³όό³). Ίόέ άγέόάίίέάίί ³ έ³έάόί³ άάγ ίόέάέέγίί άίγέόάέ θρú άί ίιγέάέ³ όάίόίáί, άά έίáί γί³θρόρόυ ά γί³θρόάά+³ άί  
ίάίάό³άίί έίίόάίόόάό³ε (ά ίέί.+.=ι³ευέίίί³ +άγέόέ) γ έέγίáί άάί ίιá³όό ί ίόέί³ύάίί. Ίάό³οίό άάέόό³ άάγίáό γέό³θ,  
άέέίόέγέόάόρ+ε άάίόέέ όίό, ίά έίίό ηάέάέ³γέόυ ίιόίέό άγέόάίίέρρόυ, γίίίáόρ+έγύ ίά έίίόίό³ ³ ίιόόάάόό ίάό³οίό. Όά  
άέέγίá+άρόυ γά έάάάίáέίέέ άόάό³έάίέ (όίáόί, ηάέάέ³γέόρ άέόάίί, ίόέέέάίί-ά³έέάίέίέ ίάίáίέ όά ³η.). Ό γέγέόάί³  
άίγέόάάέέ ίιέάι ίάόάάά+έόέ ίάá³έίέέ ίάόáίγί(έ) άε γάίίá³άίί ίά ίιόό³άίίό ίάό³οίό ίάάάάίίρ άέέέέέό έ³ευέίγέόάέ  
60 ίμμενεάο άόάεάορ, ί³ε όόάά. Ε³άάίυ ίμμενεάο άόάεάορ ά ίόάáίγί³ ίάό³οίό ίιέάι έίίόόίέρπάάόέ, άίάέ³γέόρ+ε (1)  
έάάάίέγέάίίέάί³ (Νίβ), έέέ ίιέάι άέέγίá+άόέ ό άάίγί³έ έόίá³, ³ (2) ίμμενεά άόάεάορ, έέέ άέá³ε °όυγ, υί  
γáέό³άόυγ γ ά³+ίίá ίάόáό άάίόέέ όίό. Άίεέά ίμμενεάο άόάεάορ ίιέάι όάάόέρπάάόέ, γίίίáόρ+έγύ ίά γέόáί³ γáίόίá³  
ίάό³οίό ³ ίά γίίá³ ίάόέάό³. ΢έυί ίάίáό³άίί, ίμμενεά άόάεάορ ίιέάι άέίέάάόέ γ ίόάáίγίό ίάό³οίό, ίάόáίέέάρ+ε  
³ίáάέ ό³ρ ίά 100% Ί₂. ίμμενεά άόάεάορ ίά όόάίγέόίόόόυγ ά όίá³ ίάί³ό όá+ίáέί; ίόέά, άγá, υί άάέόάρόυ, όá,  
65 γάάθρ, ³ άέάέόάρόυ, γά άέί όέίί άόάά ίάέίáί ίόίόάίόá, έέέ ίάόάάίόρ+έόυγ ά Νί₂. Άε γάάάγίá+άίί όάάάίáάόέ+ίίγ  
άίγέόάάέέ ίμμενεάο άόάεάορ έίáί ίιέάι όάέίε γί³θρόάάόέ γ άόάο- έίρ έίίόάίόόάό³ρ Ί₂ άάγ ίιáάέυίάίί γέόάίό ά³ηέγ³.

U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



çààòíéé ÿáòéóáàòè ÍÍ-1 ó ÿàò³òòà, ÿàìðéééàà, áóäü- ééè ç ÿñèñàíéð àéüà áàáíò³à, ÿàìðéééàà, NO, áàí³, çàé³çÿ-ìðìòííð³ð³ðéí ÿ/ááí éíáàéüò-ìðìòííð³ð³ðéí.

Aéñíðàñ³ð ÍÍ-1 á éé³òéí³ ÿáéíà ÿ³ààéüéòè çà àíííñàí³ð áàíñàí ÿàðáíáñàíí . Áéðàç "àéñíðàñ³ðáàòè (àéñíðàñ³ðáàéé)", ÿí àééíðéñíòáà³òüñ òòò, ÿçíá+à³ - àéééééàòè ÿ³ààéüáíà àéðíáíéòòáí á³ééà, ÿàìðéééàà, ÍÍ-1 ááí òáðéòéíò, ó àéà³éáíéð éé³òéíàð ááí éé³òéíàð òéáíéíé, ÿðááí³ ááí òáàðéí³, àééíðéñíòáò³ð+é ááí, ÿí ááíáéòüñ àéçíááíí (ÿàìðéééàà, òáéííá³áíáíééé ááí). ÿàðáàáæíí, ÿíá ÍÍ-1 ááí òáðéòéí á³áíñà³áàéé òíò æ áéàò (ÿàìðéééàà, éðáéíà, ÿéð, ÿóð òà ÿíð.), ÿí ÿ òáòéí³ò, ÿíá çíéçòéð áí ÿ³í³ò³ ÿí³í³ òáàéò³ð. Aéñíðàñ³ð ÿáéíà òíðáàé òè çà àíííñàí³ð ÿñíò³ð+éð ÿðìòííð³ðá (ÿàìðéééàà, òéòííáàáéíá³ò³ñéð ÿðìòííð³ðá) ááí òéáíáñíáòéò³-íñàí ÿðìòííð³ð (ÿàìðéééàà, ÿíéí+íí-ñéòíáàòéíááí ÿðìòííð³ð áé éé³òéí ÿíéí+íí çàéíçé ááí àéüàóí³ñàíñàí ÿðìòííð³ð áé éé³òéí ÿá+³éé). Á³áíñà³áíéé áàéòíð áé ááííí ç òáðáí³ ç (ÿàìðéééàà, òáòòíá³ò³ð, áááíñà³ò³ð, áááí-íñà³ çáíéé á³ò³ñ (AAV), á³ò³ñ á³ñíé (ÿàìðéééàà, áàéòéí³ ç), á³ò³ñ ÿí³íáàò³òéòò éðáéíé (Á²É), ÿ³íòò-á³ò³ñ ÿéðáé, á³ò³ñ Ááíáòéòò Á, á³ò³ñ áðéíò, á³ò³ñ ááðíáñó-1 ÿ éáíðéá³ò³ñ), ÿí éíáò³ ÍÍ-1 ááí òáðéòéí, ááíá òü ÿàò³òò, ÿòòáàáð+ííò ááí ÿééüíííò áí òéçééò çàðáíð³ðááí ááíáòéòíí, +áðáç òíð, çà àíííñàí³ð ÿíáàé ò³ ç ááí ÿ³éò³ ç ÿá+³éé. Ááíéíá³-íí ÿéçí³á³ áàéòíðé, ÿí éíáò³òü ÍÍ-1 ááí áííðáðéòéí, ÿáéíà ááíáéòé, ÿàìðéééàà, é "ÿáíéáíò" ÁÍÉ á é³ñííé ááí ÿéðí+áñòéíéé.

Éð³ òíáí, àéçíááííéé á³éíé ÍÍ-1 ÿáéíà ááíáéòé ááçíñàðááíí ÿàò³òòò áóäü- ééè á³áíéí á ááí³é áàéò³ ÿñíñàíí. Aéçíááííò ÍÍ-1 ÿáéíà ááçíñàðááíí ááíáéòé á áíñàíáíí ááí ÿ+áðáíáí ç ÿ³áòéò³ð ááí àéñíðàñ³ð ÍÍ-1 ó ÿàò³òòà, é ÿñèñàí áéüà. Á³éíé ÍÍ-1 ÿáéíà áíñòáàé òé ÿàò³òòò, ÿàìðéééàà, á é³ñíñàíéð ÿ/ááí ó áéáé á³ çééòíáí á³ééà, ÿàìðéééàà, ÒÀÒ-çééòíáí á³ééà [àéáéñü, ÿàìðéééàà, Becker-Hapak òà ÿíð., Methods 24: 247-256, 2001].

Íí-³íðíò ááí á áíñàíáíí áí òüñáí, ÿáéíà ááíáéòé ÿàò³òòò áóäü- ééè ç ÿ ÿðíáòéò³à ÿàðáíé³çíò çà àíííñàí³ð ÍÍ-1, ÿàìðéééàà, á³é³ò³òá³, á³é³ááðáéí, çàé³çÿ ÿ/ááí òáðéòéí á ÿ³áíáíí ç ÑÍ áé ÿðìò³éàéòééé ááí é³éòááíí ááíáòéòò. Éð³ òíáí, á ááííò áéíáðíá³ ÿàðáàáá+à³òüñ, ÿí ÿáéíà ááíáéòé ÿàò³òòò ÿéáéòéé, é³ çá³ çò³òü çàé³çÿ, á³áí³í³ á³á òáðéòéíò, ÿàìðéééàà, ááñòáðíéñáí³ (DFO), çàé³çÿ-ááéñòáí ÿ/ááí áííðáðéòéí. Üá á ááííò áéíáðíá³ ÿàðáàáá+à³òüñ, ÿí ÿáéíà ÿíá³áòáàòé òáðíáíé (ÿàìðéééàà, á³é³ááðáéíáàòéòáçò), é³ éàòáé³çò³òü òéíòááíí áóäü- ééð òéð ÿðíáòéò³à, ÿíá ÿàíð³ðáàòé/³áàéüòáàòé áááéíéé áðáéð. Áóäü- éó ç áéàçáíéð áéüà òá+íáéí ÿáéíà ááíáéòé, ÿàìðéééàà, ÿàðíðáéüíí, áíòòð³ñüíááíí, áíòòð³ñüí+áðááéííí ááí ÿð ÿéí áááááí í á ÿá+³éé.

Á ááííò áéíáðíá³ òíçáé áá³òüñ òáéíáé, ÿí ÿíéòéé, é³ áéá³éüí òü ÑÍ á ÿðááí³çí ÿ³ñé áááááíí ááíí ç ÿíéòéé (ÿàìðéééàà, ÑÍ-áéá³éüí ò³ ÿñíéòéé, òáé³ é òíòáéòéáíáí³ ÑÍ-áéá³éüí ò³ ÿñíéòéé), ÿàìðéééàà, áéíáðáíáíáòüááéáðááí³é, áéíáð òðééáðáí³éáéðéíð³òáí³ð (II) ÿ ÿàðéááíéíðéá (ÿàìðéééàà, ÿðé áíç³ á³á 400 áí 600íá/éá, ÿàìðéééàà, ÿðéáéçíí 500íá/éá) ÿáéíà òáéíáé çàñòíñíáòáàòé á ÿñíñàíáò ááííò áéíáðíáò é çáí³íééé éáðáíéñéááíáéíá³íò ÿ ÑÍ-áííðíáíí ááíáéíá³íò.

Áéàçáí³ áéüà ÿñíéòéé ÿáéíà ááíáéòé ÿàò³òòò áóäü- ééè ÿñíñàíí, ÿàìðéééàà, ÿàðíðáéüíí, áíòòð³ñüí+áðááéííí, áíòòð³ñüíááííí ááí áíòòð³ñüíáðáðáéüíí. Áóäü- éó ç áéàçáíéð áéüà ÿñíéòé ÿáéíà ááíáéòé ÿàò³òòò éíéáéüíí ÿ/ááí ÿñèñàíí ÿ á áóäü- é³é éíá³íáò³ ç.

Á ááííò áéíáðíá³ òíçáé ÿòá òáéíáé é³éòááíí ÿðìò³éàéòééá ááíáòéòò çà àíííñàí³ð áááááíí ÑÍ ÿàò³òòò á éíá³íáò³ ç áóäü- ééèé ÿíðéíé á³áíéíé ÿñíñàíéé ááí ÿñíéòéáíé áé é³éòááíí ááíáòéòò, òáéíé é ÿðéíéáíí ááí çíéááíí áááááíí ÿðé+éíéð é³éá; áááááíí ÿàò³òòò éíðééñíðáðí³à³ ÿ/ááí á-³íáððáðííò ááí ÿíðéð ÿðìòéá³ò³ñéð áááíò³à; ÿ/ááí ÿðíááááíí ò³òòð³ñ-íí ç ÿàðáò³ ç ÿà ÿàò³òòò, ÿàìðéééàà, òðáíñíéáííáò³ ç ÿá+³éé.

Ááíéé áéíáò³à +áñòéíáí³ éðñòòòòü ÿááááíí³ ááé³ ÿðéééáàé, é³ áéíáíé +éííí íá ° ÿáíáéòááéüíéíé.

ÿðéééàà 1.  
ÿñíéñéá áóáéáò³ ÿñéááé ° òðááéíí ÿá+³éé  
Òáàðéíé

Áé in vivo áéñíáðéíáí³à áééíðéñòáéé 8-12-ðéáíááéð ÿàí³à C57BL/6J (Charles Rivers Laboratories, Bar Harbor, ME) ç ÿðìòííðáá inos<sup>-/-</sup>-íéðáé ÿ íéðáé áééíáí òéíò (áéááááíéð/òòðéíòááíéð á óí³ááðñéòáò³ ÿ³òñáòðáá).

ÿíááé³ áíñòðíáí òðááéíí ÿá+³éé

Áðòíáí ÿéðáé ááíáééé TNF- $\alpha$ /D-gal (0,3íéá/8íá/íéðá, áíòòð³ñüí+áðááéííí, á³áíñá³íí). Á çáéáéíñ³ á³á áéñíáðéíáíáéüíéð òíñá áá é³ ÿéð³ ÿðééíáéé CO (250íéí.), ÿáéáéòéáíéé NO-áííð 12-á³íé-1-(³ðíé³áéí-1-³é)á³áçáí-1-³òí-1,2-á³éàò (V-PYRRO; 10íá/éá ÿáé³ðíí (s.c), Alexis Biochem., San Diego, CA) ááí éíáàéüò-ìðìòííð³ð³ðéí (Ñíðð, 5íá/éá, áíòòð³ñüí+áðááéííí (³.ð.), Frontier Scientific, Logan, UT). Éð³ òíáí, éüí òéàçáíí, òí ááíáééé ÿáéáéòéáíéé ÿíá³áòíð iNOS L-N6-(í-³íñáòéé)é³çéíáé³áðíéíðéá (L-NIL; 5íá/éá, áíòòð³ñüí+áðááéííí, Alexis BiochemicaJs) ááí ÿíá³áòíð ÍÍ-1 ÿéíáí-ìðìòííð³ð³ðéí (SnPP; 50íéíéü/éá, áíòòð³ñüí+áðááéííí, Frontier Scientific). ÿéüí òéàçáíí, ááíáééé áòáòáí³íòáí (Sigma Chem. Co.; St Louis, MO) (500íá/éá, áíòòð³ñüí+áðááéííí).

Éé³òéíá éóéüòòðá ááíáòíòéò³à

ÿàðáéí³ ááíáòíòéòé ÿéð³ áéá³é éè ç C57BL/6J, mkk3<sup>-/-</sup>, inos<sup>-/-</sup> (éíéí³ ç, áéááááí³ á éááíáòíòéòé òíñáò) ááí hmx-1<sup>-/-</sup> ÿéðáé, é ÿñèñàíí á [ðíáíò³ É³ð òà ÿíð. (J. Biol. Chem. 272:1402-1411 (1997))]. Ááíáòíòéòé çàñòíñíáòááéé ÿá 1-3 ááíí ÿ³ñé çáéðáíí .

³íáòéò³ çááéááé³/áííòíçò ááíáòíòéòé³à

Éé³òéíé ÿáðíáé éè TNF- $\alpha$  (10íá/é) ÿ áéòéíí³òéíí-D (Act-D; 200íá/é, Sigma Chemical Co. St. Louts, MO), ÿíáòéò³+é çááéááéü éé³òéí. ÿíéàçáíí, ÿí TNF- $\alpha$ /ActD ÿáðíáéá ÿíáòéò³ çááéááéü éé³òéí, çíéðáíá áííòíç, á ÿàðáéíéð ááíáòíòéòáð [àéáéñü, ÿàìðéééàà, K<sup>m</sup> òà ÿíð., J. Biol. Chem. 272: 1402-1411 (1997)]. Ááíáòíòéòé ÿáðíáé éè CO, NO-áííðíí s-³íòðíçí-N-áòáòéíáí³òééáí³íí (SNAP; 250-750íé) ÿ/ááí áíáàòéíáéíé òáðíáéíéá³+íéíé ááíòáíé, áá òéàçáíí. ×áðç áááíáòü òü áíáéí ÿ³ñé TNF- $\alpha$ /ActD-íáðíáéé éé³òéíé ÿñíéááéé ÿ çááàðáéðáéé çà àíííñàí³ð ááðáíééá éðñíðáé³+íñáí ò³íéáòíáíí áé áéçíá+áíí áéòò³çáàòíñò³, é ÿñèñàíí òáí³ðá (òáí áéá). Áá òéàçáíí, ááíáééé in vitro ÿáéáéòéáíéé iNOS-³íá³áòíð L-N5-(1-íííñáòéé)íðí³òéí-2ÍÑÍ (LNIO; 1-2í; Calbiochem, San Diego, CA).

Άιρία ταδαίφαί /ρεαγία

Ó αα έεδ άεήιαδελαιόαδ çà 12άια. αί ίαδίαέε TNF-α/ActD ίδίαίάεέε άαία ίαδαίφαί ήοιδάηίδο ΙkBα [Hellerbrand  
òà 310., Hepatology 27:1285-1295 (1998)] αάί β-άεάεοίçεάαçε, çàήοήηαόβ+ε άααίάδóήηί άαέοίδε (10ά.ó.ί./έε³δείο).  
5 Άεοέααòβ NF-κB ίσ³πáαέε, çàήοήηαόβ+ε έπòεòáδαçίέε δάηδòáδίέε áιαέ³ç, έέε ήεήαίέε á [δίαίò³ Chow òà 310. (J.  
Biol. Chem. 274:10689-10692 (1999))]. Άέέεάαòβ+ε ήòεήεή, άαίαòίòεòε έίòδάήή³εòάάεε ³ç çàήοήηαόβ+ε ί  
NF-κB-δάηδòáδίέδ έήήήδòέò³ε (pGL3-κappaβ έπòεòáδαçà, 100ίá/έή³δέο; ³ pIEP-Lac-z 0,5ίέá/έή³δέο),  
άέείδεήοίάòβ+ε Lipofectin™ (Invitrogen, Carlsbad, CA) ε óεαçáή άέδίαίέέή. ίσ³έο άέήήδάή³ç ΙNOS ίδίαίάεέε,  
çàήοήηαόβ+ε έπòεòáδαçίέε δάηδòáδίέε áιαέ³ç, έέε ήεήαίέε á [δίαίò³ Lowenstein òà 310. (Δάή. Natl. Acad. Sci.  
10 U.S.A. 90: 9730-9734 (1993))]. Άέέεάαòβ+ε ήòεήεή, άαίαòίòεòε έίòδάήή³εòάάεε ³ç çàήοήηαόβ+ε ί  
δάηδòáδίέδ έήήήδòέò³ε (δÖD2; 1ίέá/έή³δέο) ³ pIEP-LacZ (0,5ίέá/έή³δέο), ε ήεήαί άέúá.

Έπòεòáδαçίέε δάηδòáδίέε áιαέ³ç

Άαίαòίòεòε òδάήή³εòάάεε çà άήήήάηβ ίεαçία, ε ήεήαί άέúá, ³ +áδαç 24άια. ί³ήε òδάήή³εòάάε³ç ίαδίάε έε  
δ³çίέιέ ήòείòεαίε. ×áδαç 6άια. ί³ήε ή+áòέò ίαδίάεέ άιαέ³çòάάεε έπòεòáδαçίò άέòέάί³ήòú (ίάάααίò á òήήάέò ίαέίέò ò  
15 Ó.Í.), çàήοήηαόβ+ε ίάáð áε áιαέ³çò έπòεòáδαçέ (Promega, Madison, WI) ³ έπí³ήηαòð Ááδòίεúάá (Berthold).  
Δαçóέúòáðε έίδáέòòάάεε ά³άήά³άή άή áðáέòέάήή³ò òδάήή³εòάάε³ç ³ έήίòáιòδáð³ç á³έέá.

Άήε³άααί çήòάò áεάέòδίòίδáðé+ήç άέòέάί³ήò³

ί³ήε ίαδίάεέ áðá áεήòðááòάάεε ç άαίαòίòεò³á. Ó έήήάήήòήò ήήε³άήάή³ήòú áάήεάòβáήάηç ÁÍÉ NF-κB  
20 (GGGGACTTCCCC (SEQ ID NO:1); Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) áάήάέέε ί³έò [γ-³²P]-ATP òà  
³έòάóάάεε ç 5ίá çáááέúήή άáðήάή á³έέá. Άá έ³ ³έòάóάάή ίδίάίάεέε á ίðέήòήή³ò áιέò³ε ίðέε p65/RelA αάί δ50  
(Santa Cruz Biotech) áε ίσ³έε ήόίáðçήòά. Άήε³άααί çήòάò áεάέòδίòίδáðé+ήç ήά³έúήή³ò (EMSA) ίδίάίάεέε, ε  
ήεήαί á [δίαίò³ Taylor òà 310. (J.Biol.Chem, 273:15148-15156 (1998))].

³ίòήάέήò-άιαέ³ç

Άáήòáδίάέήò-άιαέ³ç ίδίάίάεέε ίá ίáðáέήέð άαίαòίòεòáð á έóέúòðð³ αάί ç άήήάάάò³á ίá+³έε, çàήοήηαόβ+ε  
25 áιέòé³έá άή ΙNOS (Transduction Laboratories, Lexington, Kentucky; 1:1000), HO-1 (Calbiochem; 1:2000) αάί β-άέòεί  
(Sigma Chemical; 1:5000). Çáááίðáέòάάεε ή òðéáò òú ίέá á³έέá á áέήήáðéίáιòáð ç έέ³òέήήβ έóέúòððίβ αάί 100ίá  
á³έέá ç άήήάάάò³á ίá+³έε ίá έή³δέò áε áέáέòδίòίδáçò á ήέ³áέòέέάή³άήήò ááέ³ ó ίðέήòήή³ò áήááέέήέóέúòáðò  
ίáðòβ (SDS-PAGE).

Ά³ήòίέή³ç /³ίòήά³ήòίð³ç

Άé á³ήòίέή³ç òà ³ίòήά³ήòίð³ç, ίá+³έò ò³έήòάάεε á 2% ίáðáòίðáέúάáá³ç³ç ³ ήò³ ήάέάή çάήòίάέòάάεε á δ³άέήì  
àçίð³. Άήòάάέε çð³ç ίá+³έε (òήáúέήβ 7 ί³έðή) ³ çáááðáέβááεε áαίαòίέήέέήή òà áίçέήή (Í&A). Çð³çέ ίá+³έε  
çáááðáέβááεε òáέήáε áε ááðáέòóάάή TUNEL ³ áέòέάήάάήç έάήήάç-3, çàήοήηαόβ+ε ίάáðé çá³άή ç ³ήòδòέò³ ίέ  
30 áέδίαίέέ³á (Promega). Çð³çέ ίá ΙNOS ³ίòήòέòίð³ç áέήέòάάεε 5% έήç +ήβ ήέδίαáðέήβ, ú ή³ήòέòú 0,2% áé+á+έé  
ήέδίαáðέήάέé áέúάóή. ί³ήε +ήά çð³çέ ³έòάóάάεε ίðίò áή 1άία. ίðé έ³ήáðί³έ òάήάðáððð³ ç áιέòé-ΙNOS áιέòé³έáιέ  
35 (Transduction Laboratories; 1:300), ήò³ ίðήέááέé ³ áήή³άέòάάéé, çàήοήηαόβ+ε áòίðέή³ áιέòé³έá á ήòáήάή³ ç  
Á³áðá-488 (Molecular Probes, Eugene, OR). Βáðá çáááðáέβááεε ááðáίέέή "Hoechst dye". Çήáðáάάή ίááðáέòάάéé,  
áέείðéήòίáòβ+ε ί³έðήήή Olympus Provus. Άαίαòίòεòé á έóέúòðð³ áέή³άάéé ίá áέáέòέήήάάή ήέðéáήá ήέή,  
ήòείòέβááéé, ε óεαçáή, ³ ήò³ ò³έήòάάéé á 2% ίáðáòίðáέúάáá³ç³ç, ú ή³ήòέòú 0,1% Triton X-100. Çàήοήηαόβááéé  
40 ίáήάέήáá áέήέòάάή ³ çáááðáέáή áé çð³ç³á ίá+³έε çá áέή óέή áιέòé-p65/RelA áιέòé³έ (Santa Cruz Biotechnology;  
1:350).

Άήέá CO

Óáðéή ί³áááááéé á³ç ΝÍ ίðé έήήóáιòðáð³ç 250ίέ.+. Άέέεάαòβ+ε ήòεήέή, 1% ΝÍ á ήά³òð³ ç³θóάáéé ç ήά³ðð ί (21%  
έέήήβ) á ç³θóááέúήήò òέέ³άð³ ç ίá³ðáááβ+ήç ήòáé³ ³ ήò³ ίáήðááé έé á ήέé ίó έáήáðð áé áήέéáò ç ίá³ή  
45 0,1í³ (3,70ðóð³) ç θάέéé³ήòβ ήòήέò 12έ/ðá. Άé ήήò³έήάή áέ³ðβááή ð³άήá ΝÍ á έáήáð³ çàήοήηαόβááéé áιαέ³çáðíð  
CO (InterScan, Chatsworth, CA). Έήήóáιòðáð³ CO ί³áððéìòάáéé ίðé 250ίέ.+. ίðίò áή áήúήάή +áñò. Βέúή áóέή ήòð³άή,  
ήέθáé áή³úóááéé á ááìò έáήáðð áé áήέéáò.

ÍÍ-1 çáðéúá³ á³á òðáάάή ίá+³έé.

Çá áίέέé áήήé³άέòάáéé, +é ° ÍÍ-1 çáðéήòήή á³á áήήòðήά ήòðóáή ίá+³έé. Δαçóέúòáðé ίðááήòááέá³ ίá Ó³á.1.  
50 Νáìò ί ήέθáé C57BL/6J áάήάέέé έήáέúò-ίðήήήð³ðéì (5ίá/έéá, áιòðð³θúή+áðááέήή). ×áðáç ááááò òú +ίðéðé áήάέé  
ήέθáé ááήάέéé TNF-α/D-gal (0,3ίέá/8ίá/ήέθá, áιòðð³θúή+áðááέήή, á³άήά³άή). ×áðáç 8άια. ί³ήε ááááή TNF-α/D-gal  
áέ³ðβááéé ð³áή ήέðήááðέήάç áέáή³áι³ήòδáήòáðáçé (ALT). ³ιάóέ³ ÍÍ-1 çáήά³á³° òðáάάήβ ίá+³έé, ú áέçía+áéé  
çá ð³áή ίé ήέðήááðέήάç ALT.

Άέçήάάήέé CO çáðéúá³ áαίαòίòεòé

Çá áίέέé áήήé³άέòάáéé, +é ° áέçήάάήέé CO çáðéήòήή á³á çááéááé³ έέ³ðéì áαίαòίòéò³á in vitro. Δαçóέúòáðé  
55 ίðááήòááέá³ ίá Ó³á.2 ³ 3. Άé ίááðáάή ááέòð, ίðááήòááέáίέò ίá Ó³á.2, áαίαòίòéòé ήέθáé çáçááéáá³áú ³έòάóάáéé ç  
CO (250ίέ.+) ίðίò áή 1άία. (ήòáήááðíέéé +áή ήήáðááήúç ίáδίáéé áé áή³ð áέήήáðéίáιò³á) άή áήááή TNF-α/Act-D  
(10ίá/200ίá/ήέ, á³άήά³άή). Έέ³ðéìé áέòðéìòάáéé á CO ίðίò áή áέήήáðéίáιòó. ×áðáç áááήááò òú áήáέή ί³ήé òúήάή  
60 áέçía+áéé áέòð³çááòήήòú έέ³ðéì, ε ήεήαί á [δίαίò³ Kirn òà 310. (J. Biol. Chem. 272:1402-1411 (1997))].  
Áááήά³ðóή³ áέήήáðéίáιέð áέέβ+áéé ³έòάóάάή áαίαòίòéò³á ίðίò áή ή+³ ç 10ά.ó.ί./έε³δείο áááήά³ðóήή άή áήáááή  
TNF-α/ActD ³ ήò³ áήήé³άάή áέòð³çááòήήò³ ç çàήòήηαόβ+ε ίáðáίέéá έðéήòáé³+ήάή ð³ήεáðήάήάή. ίá ááή³έ ήήáé³  
áήήé³άέòάáéé òáέήáé ðήé³ ήέáήáέúήέð ήέáέóé áóáή³έ³òéééáçé ³ δ38 ÍÁΔÉ. Άé ίσ³έé ðήé³ cGMP ³ ί³áááðááέáή ðήé³  
NF-κB áαίαòίòéòé ίáδίáé έé ήέðáή ή³á³òίðή ðήç+έήήç áóáή³έáòéééáçé (sGC)  
65 1ί-[1,2,4]ήέήá³áçήέ[4,3-á]ð³ήέήáé³-1-ήή (ODQ; Calbiochem; 2-10έì) αάή NF-κÁ-³ήá³òίðή BAY 11 7082, (10έì).  
Έέ³ðéìé ίáδίáé έé ή³á³òίðáíé ίðίò áή 1άία. άή 1-άήáέήήç ήήáðááήúç ίáδίáéé CO. ήò³ áήáááéé TNF-α/ActD ³  
áήήé³άέòάáéé έέ³ðéìé ίá áέòð³çááòήήòú +áðáç 12άία. NF-κÁ-áέòéááó³ ° έðéòé+ήβ áé çáðéήòð, áέέέééáήάή ΝÍ,

U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2





Àε ðáððæáíí ááíεð, ðááñòááεáíεð íá Õá.15, ðíðáíáεéε ðíóííáíεðεíá ç íáðòò ðíííòáððæáíí áεñíðáñ³ ç Ì-1 á ðá-³íó³ ðεðáε, ε³ ðεéíááεε TNF-α/D-gal, ó ðεñòóóííñó³ ç á³áñóóííñó³ CO (250íεí.+). Ñí-ðáðíáεáí ðεð³ ðíεáçòòò ðíóòóáá çá³εúòáíí áεñíðáñ³ ç Ì-1 ó ðεñòóóííñó³ ç á³áñóóííñó³ TNF-α/D-gal.

5 Àε ðó³íεε ðíε³ inos á TNF-α/D-gal-³íáóεíááíí ç áεñíðáñ³ ç Ì-1 á ðá-³íó³ (ááí³ ðááñòááεáí³ íá Õá.16) ðεðáí ááíáεéε L-NIL (5íá/εá, áíóðð³òíúí-áððááεíí) ç á 2áíá. áí ðíðáðááíú ç ðáðíáεé Ñí (250íεí.+)<sup>3</sup> εíáε³ 2áíá. ð³ñε óúíáí. Éííóðíεúí³ ðεð³ ðεéíááεε L-NIL<sup>3</sup> ç áεεðáεεñú á ε³íáòííó ðá³òð³. Íá Õá.16 çáçíá-áíí, úí Ñí çá³εúòó³ áεñíðáñ³ ç Ì-1 ó ðεðáε, ðáðíáεáíεð ðíñ³, áεá íá çááòíεε ðíáóεóááεðε áεñíðáñ³ ç ðε ðíá³áóááí³ inos. ðáðíáεá ó³εúεε L-NIL íááá³ ðí³áεúíεε áóáεð íá áεñíðáñ³ ç Ì-1.

10 Àε ðáðáá³ðεε çáðεñíí ç ðíε³ Ñí-³íáóεíááíí ç Ì-1 (ááí³ ðááñòááεáí³ íá Õá.17), ðεðáí ááááεε SnPP (50íεííεú/εá, ð³áðε³ðíí), ðáεáεðεáíεε ðíá³á³òð³ Ì-1, ç á 5áíá. áí CO. Íí ð³òò, ðεðáí ááááεε VPYRRO (VP), áííð NO (10íá/εá, ð³áðε³ðíí). VP ðáεáεðεáíí ðεçíá-áíεε áε áííðááεε NO ááçíííðáðááíú íá ðá-³íεó. ×áðáç áíáεíó ð³ñε ðí-áòεíáí ç áíçε VP óááðεí ð³ááááεε á³ ç CO ðíðó áíí 1áíá. áí áááááíí TNF-α/D-gal (áεáεñú áεúá). ×áðáç 6-8áíá. áεçíá-ááεε ð³áí³ ðεðíááòεíáí ç ALT. Çáçíá-áíí, úí CO íá çááòíεε çáááçíá-εðε çáðεñó ó óááðεí, áá áεðεáí³ñóú Ì-1 áεííááíá. VP, εúí ááíáεóòñ ç á 2áíá. áí ð³ ðíðó εíáε³ 2áíá. ð³ñε óúíáí, çáááçíá-ó³ çáðεñó á³á óðáæáíí, úí áεçíá-ááεε ðáðáç 8áíá. ç á áíííáíð áεçíá-áíú ðεðíááòεíáí ç ALT.

Àε ðáððæáíí ááíεð, ðááñòááεáíεð íá Õá.18, ðεðáε áεéíáí ðεíó C57BL/6J çáçááεáá³áú ðáðíáε εε ðíðó áíí 24áíá. L-NIL á ðεðíε áíá³ (4,5í), ε ðíεñáí á [ðíáí³ Stenger óá ð³. (J. Exp. Med. 183: 1501-1514 (1996))]. Íð³ ðεí ðεðáí<sup>3</sup> inos<sup>-/-</sup>-ðεðáí ááíáεéε Ñíðð. ðíðó áíí áεñíðáðεíáíó ó áíá³ ð³áððεíóááεε L-NIL. Éííóðíεúí³ inos<sup>-/-</sup>-ðεðáí ðεéíááεε çáε-áεíó ðεðíó áíáó. ×áðáç ááááó óú ðíðεðε áíáεíε ð³ñε áááááíí Ñíðð ááíáεéε TNF-α/D-gal<sup>3</sup> ðáðáç 6-8áíá. áεçíá-ááεε ðεðíááòεíáó ALT. Íá Õá.18 çáçíá-áíí, úí ðíáóε³ Ì-1 çáááçíá-ó³ çáðεñó íá çáεááεíí á³á ðεñòóóííñó³ inos.

20 ðíóííáεíðεíá áεñòðáεó³á ðá-³íεε ðεðáε, ðáðíáεáíεð Ñí ó ðεñòóóííñó³ ááí ç á³áñóóííñó³ TNF-α/D-gal, ðíεáç³ ðíçεðεáíó ðááóε óð Ì-1 (Õá.15). Áíááááí inos-³íá³á³òðá L-NIL áí ááíεð áεáçáíεð áεúá áðóí, ε³ áíóεððóú çáðεñó (Õá.17), óáéíáε çáííá³áá³ ðíçεðεáíε ðááóε ó ç Ì-1 (Õá.16). Àε áεçíá-áíí, ðε Ì-1 óáíóðáεúíð á³áíííí áεéεéáííáí CO çáðεñó ðá-³íεε, çáñóíííáóááεε ðεíáí-ðíðóíð³ðéí-²Õ (SnPP, 50íεííεú/εá, ð³áðε³ðíí, Frontier Scientific) ε ðáεáεðεáíεε ðíá³á³òð³ áεðεáííñó³ Ì-1. SnPP ð³òíóí çíáíó³ çáðεñó³ áóáεðε CO íá ááí³ε ðíááε³ (Õá.17). Áááááíí SnPP ç á³áñóóííñó³ TNF-α/D-gal íá ðáá³ ðε³áεéáεð ááí çáðεñíεð áóáεð³á (ááí³ íá ðíεáçáí³). Õ³ ðáç³óεúòáðε ðáðááá-áòòú, úí ðíçεðεáíá ðááóε ó Ì-1 ó áááεéáíð áε çáðεñíεð áóáεð³á CO.

25 Àε áεçíá-áíí, ðε ðáíáð³áíá óáéíáε ðíçεðεáíá ðááóε ó Ì-1, εúí çáðεñó ð³ð³εíáíεε NO, ðεðáε ðáðíáε εε óáðíáεíεíá³-íεí NO-áííðíí V-PYRRO/NO. Ááíεε áááíó ðáðáðááεð³óúñ ðá-³íεíð, ááð-ε á ðáç³óεúòáð³ áεá³εúíáíí NO ááíáòíóεðáíε. V-PYRRO/NO óáéíáε çáááçíá-ó³ çáðεñó ð³ñε áááááíí LPS/D-gal ááí TNF-α/D-gal. Àε ðó³íεε ðíε³ Ì-1 ðεðáε áεáεðáεε áεíááεíáεí ðεíí³ ðáðíáε εε TNF-α/D-gal, ç SnPP ááí ááç íúíáí. V-PYRRO/NO íááá³ çáðεñíó á³ð, úí áεçíá-ááεε ç á ðεðíááòεíáí ALT. Íáíáε SnPP áíóεð³ çááòí³ñóú ááííáí NO-áííðá çáðεúáðε á³á óðáæáíí ðá-³íεε (Õá.17). Óáééí ðεííí, çðíç³ó³íεí, úí CO- ááí NO-ð³ð³εíááíεε çáðεñó ðá-³íεε, úííáεíáíá, ðáñóεíáí çáεááεóú á³á Ì-1.

30 ðíñε³εúεε ó³ ááí³ ðáðááá-áòòú, úí CO<sup>3</sup> NO ðáòú ðíðááá á Ì-1-áεðεáííñó³ áε çáðεñó ðíðóε TNF-α-³íáóεíááíí ç çááεááε³ ááíáòíóεð³á, ç á íεéε áíñε³áεóááεε, ðε ðíð³áíá inos-áεðεáí³ñóú áε çáðεñó, ðííáðááεíááííáí Ì-1. Áεéíðεñíóáíóð-ε inos<sup>-/-</sup>-ðεðεé, ðíáóεóááεε Ì-1 ç áíííáíð áááááíí Ñíðð. ×áðáç 24áíá. ð³ñε óúíáí ááíáεéε ðε ðí ðíεó³ ç TNF-α/D-gal íá ðεó Ì-1-áεñíðáñ³ ç ðáðáç 6-8áíá. ðó³íðááεε óðáæáíí ðá-³íεε. ðáç³óεúòáðε ðíεáçòòò, úí ðíáóε³ Ì-1 çááòíá ð³òíóí çáííá³ááðε óðáæáííð ðá-³íεε íáçááεáíí á³á inos-áεðεáííñó³ ðε >50% çíáíðáí³ ðεðíááòεíáí ç ALT (Õá.18). Õ³ ðáç³óεúòáðε ðíáóááðááεóááεε, çáñóíííáóð-ε L-NIL. ðεðáε çáçááεáá³áú ðáðíáε εε ðεðíð áíáíð, úí ð³ñóεú L-NIL (4,5í), ðíðó áíí 24áíá. Ááíεε ðííñ³á áóáεðεáíí ðíá³áó³ NOS-áεðεáí³ñóú. Éííóðíεúí³ ðεð³ ðεéíááεε çáε-áεíó áíáó. Íð³ ðáíáεéε Ñíðð ç ðáðòð ðíáóεóááíí áεñíðáñ³ ç Ì-1 ðáðáç 24áíá. ð³ñε óúíáí ðεðáí ááíáεéε TNF-α/D-gal. ðáðíáεá ó³εúεε L-NIL íá çí³ð³ ó áεéíñó³ óðáæáíí, ðíáóεíááíí ç ááí³ε ðíááε³. Áñ³ óááðεíε, úí ðεéíáòò Ñíðð (ç L-NIL ááí ááç íúíáí), ðáððáòòú çáðεñó á³á óðáæáíí ðá-³íεε (Õá.18).

35 Çá áíεéε áíñε³áεóááεε, ðε ðáéíñó³ Ì-1 ðáíáð³áíð áε CO- ááí NO-ðíáóεíááíí çáðεñó á³á TNF-α/ActD-³íáóεíááíí ç εε³ðεííí ç çááεááε³ ááíáòíóεð³á. Ááí³ ðááñòááεáí³ íá Õá.19<sup>3</sup> 20.

40 Àε ðáððæáíí ááíεð, ðááñòááεáíεð íá Õá.19, ááíáòíóεðε ðεðáε áεá³ε εε ç ðíðíííðáá ðεðáε, ε³ íá ðáòú Ì-1 (hmx-1<sup>-/-</sup>), ðε ðεðáε áεéíáí ðεíó (C57BL/6J), çáçááεáá³áú ðáðíáεáíεð ðíðó áíí 1áíá. Ñí (250íεí.+)<sup>3</sup> ðáðíáεáíεð TNF-α/ActD. Áεððóçááòí³ñóú áíñε³áεóááεε, ε ðíεñáíí áεúá. CO ðóóó³áí çáðεúá³ ááíáòíóεðε áεéíáí ðεíó, áεá íá çááòíεε çáðεñóεðε ááíáòíóεðε, áεá³εáí³ ç hmx-1<sup>-/-</sup> ðεðáε.

45 Àε ðáððæáíí ááíεð, ðááñòááεáíεð íá Õá.20, ááíáòíóεðε ðεðáε áεá³ε εε ç ðíðíííðáá ðεðáε, úí íá ðáòú Ì-1 (hmx-1<sup>-/-</sup>), ðε ðεðáε áεéíáí ðεíó (C57BL/6J), çáçááεáá³áú ðáðíáεáíεð NO-áííðíí SNAP (500íεí)<sup>3</sup> ðíð³ ðáðáç áíáεíó ðáðíáεáíεð TNF-α/ActD. Ííεáçáíí, úí íá ááí³ε ðíááε³ SNAP çáðεúá³ ááíáòíóεðε. SNAP ðóóó³áí çáðεúá³ á³á εε³ðεííí ç çááεááε³ ááíáòíóεðε áεéíáí ðεíó, áεá íá çáááçíá-ó³ ðóóó³áíáí çáðεñó á³á εε³ðεííí ç çááεááε³ ááíáòíóεð³á, áεá³εáíεð ç hmx-1<sup>-/-</sup>-ðεðáε.

50 ðε ðáíáíáð³óúñ áεúá, ðáðíáεáí³ ðíá³òð í εε³ðεíε áεéíáí ðεíó<sup>3</sup> hml-1<sup>-/-</sup>, úí ðáááòòúñ á³ ç TNF-α/ActD, ε ðá-³éóááεíí, á³á-óááòú εε³ðεíó çááεááεú, óíá³ ε CO- ááí NO-ðáðíáεáí³ εε³ðεíε áεéíáí ðεíó çáðεúá³ ó ðεñòóóííñó³ TNF-α/ActD (Õá.19<sup>3</sup> 20). Çáðεñó, ðáððæáíεε ðε ðáðíáó³ CO<sup>3</sup> NO, ðíεááε³ óúñ á εε³ðεíáó ç íáñóá-áð óóíε³íáεúíí ç Ì-1 (hmx-1<sup>-/-</sup>). Óáééí ðεííí, Ì-1, ðááóóú, ðíáá çáááçíá-εðε çáðεñó íá ááí³ε ðíááε³ ááç çáεó-áíí inos, ðáðááá-áò-ε, úí Ì-1 ááí ðáéí ááí á³εúòá ç çáðáε³ðε-íεð ðáðáóε³á ðíáóóú ðáñóεíáí çá³εñíðááðε óεðíçáðεñí³ áóáεðε íá ááí³ε ðíááε³.

55 CO, úí ááíáεóòñ ç áíííáíð ðíááε ó ç, ðáðεñóíí ðíðóε áóáóáí³íðáí-³íáóεíááíí ááíáòεóó Çá áíεéε áíñε³áεóááεε, ðε ðáéíñó³ CO, úí ááíáεóòñ ç áíííáíð ðíááε ó ç, çáðεñóíí ðíðóε áóáóáí³íðáí (ÁðÁð)-³íáóεíááíí ááíáòεóó. Ááí³ ðááñòááεáí³ íá Õá.21.

U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2

5 Æe íaððæaíí àaíeð, íðààñòààèèaíeð íà Ó³.21, ñàíò³à ìeðáe C57BL/6J Ì³àààààèè è³ Ç CO (250íeí.+) áaí çà 1áíà. aí, áaí +aððáç 4áíà. Ì³ñè áààáaáí ÁÐÁÐ (500íà/èá, áíóòð³ìííí+áðàáèííí). Íò³ ìeðáe àeòðeíòáàèè à ÑÍ Ìðòè àí àèñííàðeíáíeð. ×áðáç 20áíà. Ì³ñè áààáaáí ÁÐÁÐ àeçíà+àèè ð³aí³ ñeðíáàòeíáí Ç ALT. Ëííòðíeííeí ìeðàí àaíáeèè ÁÐÁÐ ³ àeòðeíòáàèè íà Ì³ò³ð³. Áaíeè Ìðòíeíeí Ìàðáààá+à³ Ìæèèèá³ñòò ðíçáeèeòè áaíáðeòò Ìðòè àíí +íeòðííòè áíáeí aí áààáaáí CO. CO ñòòò³aí çíeèò³ ððàæaáí Ìà+³íeè, èò Ìò³íáàèè çà ñeðíáàòeíáí Ç ALT (622±44 à³aíííí 175±137, ð<0,01 à Ìð³aí Ì³ ç èííòðíeí ìe).

10 Áaíeè çàðeñòè àíàeíá³+íeè çàðeñòò, ùí ñííñòàð³áà³òòñ ã Ìeðáíeè áðòí³ ðáàðeí, èèð çàçáààèá³áú Ìàðíáe èè ÑÍ aí ÁÐÁÐ. Ó³ áaí³ Ì³àòáàðæàòòòò ðàðáíáàòe+íà çàñòíñòáaíí ÑÍ à èe³í+íí aíðà+íeè ñeòòàò³ Ç, áà Ìàðíáeò Ì+eíáeè Ì³ñè ñòeíòè ð³ Ç áaíáðeòò.

Ðáçòeíòáàòè, ùí Ìááíáíðòòòñ ã áaíííò Ìðeèèá³, áaíííòðòòò, ùí ìeçúèà èííòáíòðàò³ CO Ìíæà çàðeíàòè Ìðòèè TNF-α/D-gal-³íàòeíáaííáí áaíáðeòò, ùí ðáèèèí ðíçáeèáàòòòñ, ðà ³eññòðòòòò òí³èèèíò³ ³ Ìáá³aíò ðáí³ðá çàèèæí³ñòò à³à Ìí-1 ³ iNOS Ìðè ÑÍ-³íàòeíáaííò çàðeñò³ Ìà+³íeè à³à ððàæaáí TNF-α/D-gal.

15 Ìà çá³ çòò+eññò ðáíðò³ò, Ìíæèèáí, ùí ÑÍ-Ìííñàðàèéíáaíeè çàðeñò à³ò Ìðè àeòeààò³ Ç NF-κB, ùí ó Ìðeñòòííñò³ çáíáeííáí ñòeíòèòè áààá aí Ìíçeòeáíí Ç ðááòè ð³ Ç iNOS ç Ìíáeèòòeí àeðíáíeòòáíí NO. Ó aíííáíí aí ³íàòeò³ Ç iNOS Ìíæòòò ãòòè ³íàòeíáaí³ ³íð³ NF-κÁ-çàèèá³ àíòeáííòíçí³çàðeñí³ áaíe. Ìðòè àíí 1-áíáeííí Ç Ìíáðááííí Ç Ìàðíáeè CO ³ aí Ìàðíáeè èe³òeí TNF-A à³àáòáàòòòñ ñòòò³à àeòeààò³ NF-κB, èà Ìíæà ñòáííáeòè +áñòeíò³ ³íð³áò³ Ç èe³òeííáí áíáðàòò, ùí Ìááíáíðòòòñ àeíà. Áeòeáàò³ NF-κB Ìeñeáí áòáeàòò CO +áñòeíáí Ìíæà à³àáòáàòeññò áíáñe³áíe Ìíðííáí çá³eíòáíí áaíáðàò³ Ç àe³à ðáàèe³íçáàòòíáí èeñíò, ùí Ìðíá òò ç Ìòòííáð³e (Ìíáðááí³ ñííñòàðæaáí ). Ìáíá áíáeíá Ìíæà ðàèíæ çáááçíà+eòè +áñ àè àèñííàð³ Ç NF-κÁ-çàèèáíeð àíòeáííòíçíeð áaí³à. Ìáñòòíá ñòáá³ ðàèí Ç Ìíðòáòe+íí Ç Ìíáàè³ Ìíæà ááñòè aí àeðíáíeòòáà NO Ì³ñè Ìíçeòeáíí Ç ðááòè ð³ Ç iNOS. NO áààá aí Ìíçeòeáíí Ç ðááòè ð³ Ç Ìí-1, àeòeáí³ñòò èí Ç Ìáá³aíe³ çàðeñí³ áòáeòè. Çàðeñíeè áòáeò Ìí-1 Ìíæà áòòè çòííáeáíeè àeààèáí Ì áaíá aáí èíáí-Ìááòáú Ìáííáí aáí ààè³eíòè ç ðòòíð èíáí Ìðíáòeò³: CO, à³e³áàðáeíò³/à³e³ðáó³íò aáí çàè³çá/ðáðeòeíò. Çà òííáe, ùí àeçíáííeè CO ááíá òò Ìðòè àíí Ìðíááááí àèñííàðeíáí³à, çáàòòñ Ìáeííá³ðíeí, ùí ñàí Ìí ñíá³ áíáíááíí Ìðíáòeíáaíeè CO Ìííñàðáeíáí³ Ìí-1-çàðeñí³. Ìáíáe Ìíæá àeèò+eòè èíá³íàò³ò CO ç ³íðeíè Ìðíáòeòáíe Ìí-1 aáí ð³ ³íð³ Ìðíáòeòè, è³ à³òòò ³íáe³áòáeíí. Á Ìeñáííò àeíà áíñe³áeáí³ CO ááíá òò Ìà èe³í+íí aíðà+íeè Ìíáàè³ áòáòáí³íðáí (ÁÐÁÐ)-³íàòeíáaííáí áaíáðeòò, èà Ìà ðàèò æ +áñíáò Ìðòè æí³ñòò è ðíçáeòíe áíñòðíáí áaíáðeòò ó eþáàe. Áaí³ Ìíeáçòòò, ùí áíeèà CO +aððáç 4áíà. Ì³ñè áààáaáí ÁÐÁÐ (500íà/èá, áíóòð³ìííí+áðàáèííí) áà³ à ðáçòeíòáò³ 62% çíeèaáí ððàæaáí Ìà+³íeè (Ó³.21). Ìà Ìáí³e Ìíáàè³ ÁÐÁÐ-³íàòeíáaííáí ððàæaáí Ìà+³íeè ìeð³ áaííñòòòòòòò Ìçáèè áaíáðeòò +aððáç 2-4áíà. Ì³ñè áààáaáí ÁÐÁÐ, ³ ñíáðòò Ìáñòòíá³ +aððáç 24-48áíà. Óàèè Ìeíí, ÑÍ ááíá òò Ì³ñè ñòeíòè ð³ Ç ððàæaáí Ìà+³íeè. Ç áaíeíe, Ìáððæaíeíe Ìà ÁÐÁÐ-Ìíáàè³, óçáíáæòòòòñ ðáçòeíòáòè, Ìáððæaí³ Ìà ìeðá+³e Ìíáàè³ áaííðáá³+íáí ðíeò, áà ðàðáíáàòe+íà ñòeíòè ð³ ÑÍ, ùí áaíáèòòñ çà áíííáíð ³íáàè ð³ Ç, Ì³à +áñ ðááí³áò³ Ç Ì³ñè 2,5-áíáeííí ðáçè ðíeò áà³ à ðáçòeíòáò³ çàðeñò à³à ððàæaáí Ìà+³íeè (>65% çíeèaáí ñeðíáàòeíáí Ç ALT +aððáç 24áíà. ð<0,01; n=6-10/áðòíò).

25 Áeèèèáàò+è ñòeñíeí, çàñòíñòáaíí Ìíáàè³ ððàæaáí Ìà+³íeè, ùí à³àáòáàòòòñ Ìàðááàæíí á ðáçòeíòáò³ TNF-α-³íàòeíáaííáí áííòíçò, Ìðíááííñòòáàèí Ìáñòòíá: Ì-Ìàððá, ÑÍ, ùí áàèòò³òòòñ, Ìíæà çáííá³áàòè áaíáðeòò Ìà áaí³e Ìíáàè³, Ì-áðòáá, çàðeñò ³ ç çàñòíñòáaíí Ì ÑÍ àeíáàà³ ðáíðáíí áðòáí Ç áàçííá³áíí Ìíæeòeè NO; Ì-ðáàò, NO àeðíáe³ ñòeíòè ðeèá³ áòáeòè, ùííáeíáðá, +áñòeíáí çà áíííáíð Ìíçeòeáíí Ç ðááòè ð³ Ç Ìí-1, ³, Ì-+áðáðòá, Ìíçeòeáíá ðááòè ð³ Ìí-1 ó çàðeñíí, Ìà Ìàò+è Ìðòáàè à iNOS/NO-àeòeáííñò³, òíáòí ááç Ìáíá³ çéíáíáí Ìðíáíáæaáí ðeèeò.

30 Ìðeèèáà 2. Ìðòíeíeí e³eòááíí áaíáðeòò Ìáñòòííeè Ìðeèèáà ³eññòò³ Ìðòíeíeí àè çàñòíñòáaíí Ìðè e³eòááíí Ìàò³íòá, à³ááíñòòááííáí è ñòðàæaáò+èè áaíáðeòí. Áaíeè Ìðeèèáà ðàèíæ ³eññòò³ Ìðòíeíeí e³eòááíí Ìàò³íòá aí, Ì³à +áñ ³/ááí Ì³ñè ð³ðòðá³+íeò Ìíáðáò³e, Ìáíðeèèáà, ð³ðòðá³+íí Ìíáðáò³ Ì ððáíñeáíòáò³ Ç Ìà+³íeè. Ìàèeòeèò+èí ðáð³áò Ì çòíçòíeí, ùí áóáú- èèè Ìeñáíeè òòò Ìðòíeíeí Ìíæá àááíòáàòè, ñííáòò+eññò Ìà ³íáe³áòáeííeð Ìðòááàò Ìàò³íòá, ³ Ìíæá àááíòáàòè àè àeèíeñòáíí á Ì³áíáí³ ç áòáú- èèí ³íðeí ñíííáíí e³eòááíí áaíáðeòò.

35 È³eòááíí Ìàò³íòá È³eòááíí Ìàò³íòá ³ ç çàñòíñòáaíí Ì ÑÍ Ìíæá Ì+eíáòè à áaíú, èíeè Ìàò³íòò Ìíñòáàeáíeè à³ááíç è ñòðàæaáò+ííò áaíáðeòí, Ìáíðeèèáà, áaíáðeòí, àeèèèèáíeí à³òòííð ³íàòeò³ò ³/ááí çéíáæeááí Ì àeèíáíeáí. Ìàò³íò Ìíæà áòòè à³ááíñòòáíeè e³eò+èí e³eòáðá ³ ç çàñòíñòáaíí Ì áóáú- èíáí à³áííáí á áaí³e áàeòóç ñííñíáò. Ìáíðeèèáà, e³eò+èè e³eò Ìíæà Ìíñòáàeòè ðáèèè à³ááíç, àeèíeñòíáòò+è àaí³ áíáe³ç³á èðíá³, Ìáíðeèèáà, áíáe³ç³á ³ ç àeçíà+áíí ð³áí³à ñeðíáàòeíáí Ç ALT ³ áíáe³ç³á ³ ç àeçíà+áíí, +è Ìà ³íð³eíááíeè Ìàò³íò èííeðáòíeí à³òòñíí (Ìáíðeèèáà, èèí-Ìááòáú à³áíeí à³òòñíí áaíáðeòò). Èð³ ðíáí, ñòáàè +è ðáèèè à³ááíç, e³eò+èè e³eò Ìíæà ðíçáè Ìòòè ñòíð³ò ðáíðíáe Ìàò³íòá (Ìáíðeèèáà, áðáðòáàòè, +è Ìà ó Ìàò³íò àeèíáíe³eíí aáí ðòíí³+íeí ñííæeáà+áí e³e³á). Ìàò³íò Ìíæà áàèòáòè ÑÍ Ìðè èííòáíòðàò³ Ç Ìðeèeçíí à³à 250 aí 500íeí.+ Ìðòè àíí 1áíá. Ìà áaíú. Áaíá e³eòááíí Ìíæá Ìðíáíáæòáàòè Ìðeèeçíí Ìðòè àíí 30 áíá³ áaí áíòe, áíeè Ìàò³íòò à³eíòá Ìà áóáòòò ñòáàèòè à³ááíç è ðáèíáí, ùí ðáíð³, ááí ñòeííáíí aí ðeçeèò çàðáíðòááíí áaíáðeòí.

40 Ìðíááòè ððáíñeáíòáò³ Ç Ìà+³íeè Ìáðíáeà áííðá Ìà+³íeè

45 Áí àeèò+áíí Ìà+³íeè aáí Ç Ç +áñòeíe áííðá Ìíæá Ì³áàòè Ìàðíáò³ çà áíííáíð ³íáàè ð³ Ç Ìííñeèáíí áòáeàòò (250íeí.+.) Ìðòè àíí Ìáí³ Ç áíáeíe. Ìíæá Ìðíáñòè Ìàðíáeò Ìðè áíçàò à à³áíáçíí³ à³à 10 aí 1000íeí.+ Ìðòè àíí Ìàðíáà³ +áñò à à³áíáçíí³ à³à Ìáí³ Ç áí áñòè áíá. áaí Ìðòè àíí áñúíáí Ìàðíáò à³à Ìíáíò, èíeè Ìáñòòíá³ Ìíæeèá³ñòò Ìàðíáeòè áííðá Ì³ñè ñíáðò³ áíeíáííáí Ìçeò (òòòí) aí Ìíáíò àeèáeáíí Ìðááíò. Áè áííðá-eþáàè Ìàðíáeò Ìðò³áíí Ì+eíáòè èíáeðáèðá Ì³ñè Ìáíeíáíí, ùí à³áòeèáññò ñíáðòò áíeíáííáí Ìçeò. Ó áà èèð çàñòíñòáaíí ð Ìíæà áòòè áàæaáí Ì+àòè Ìàðíáeò aí ñíáðò³ áíeíáííáí Ìçeò.

50 È³eòááíí Ìàò³íòá È³eòááíí Ìàò³íòá ³ ç çàñòíñòáaíí Ì ÑÍ Ìíæá Ì+eíáòè à áaíú, èíeè Ìàò³íòò Ìíñòáàeáíeè à³ááíç è ñòðàæaáò+ííò áaíáðeòí, Ìáíðeèèáà, áaíáðeòí, àeèèèèáíeí à³òòñíð ³íàòeò³ò ³/ááí çéíáæeááí Ì àeèíáíeáí. Ìàò³íò Ìíæà áòòè à³ááíñòòáíeè e³eò+èí e³eòáðá ³ ç çàñòíñòáaíí Ì áóáú- èíáí à³áííáí á áaí³e áàeòóç ñííñíáò. Ìáíðeèèáà, e³eò+èè e³eò Ìíæà Ìíñòáàeòè ðáèèè à³ááíç, àeèíeñòíáòò+è àaí³ áíáe³ç³á èðíá³, Ìáíðeèèáà, áíáe³ç³á ³ ç àeçíà+áíí ð³áí³à ñeðíáàòeíáí Ç ALT ³ áíáe³ç³á ³ ç àeçíà+áíí, +è Ìà ³íð³eíááíeè Ìàò³íò èííeðáòíeí à³òòñíí (Ìáíðeèèáà, èèí-Ìááòáú à³áíeí à³òòñíí áaíáðeòò). Èð³ ðíáí, ñòáàè +è ðáèèè à³ááíç, e³eò+èè e³eò Ìíæà ðíçáè Ìòòè ñòíð³ò ðáíðíáe Ìàò³íòá (Ìáíðeèèáà, áðáðòáàòè, +è Ìà ó Ìàò³íò àeèíáíe³eíí aáí ðòíí³+íeí ñííæeáà+áí e³e³á). Ìàò³íò Ìíæà áàèòáòè ÑÍ Ìðè èííòáíòðàò³ Ç Ìðeèeçíí à³à 250 aí 500íeí.+ Ìðòè àíí 1áíá. Ìà áaíú. Áaíá e³eòááíí Ìíæá Ìðíáíáæòáàòè Ìðeèeçíí Ìðòè àíí 30 áíá³ áaí áíòe, áíeè Ìàò³íòò à³eíòá Ìà áóáòòò ñòáàèòè à³ááíç è ðáèíáí, ùí ðáíð³, ááí ñòeííáíí aí ðeçeèò çàðáíðòááíí áaíáðeòí.

55 È³eòááíí Ìàò³íòá È³eòááíí Ìàò³íòá ³ ç çàñòíñòáaíí Ì ÑÍ Ìíæá Ì+eíáòè à áaíú, èíeè Ìàò³íòò Ìíñòáàeáíeè à³ááíç è ñòðàæaáò+ííò áaíáðeòí, Ìáíðeèèáà, áaíáðeòí, àeèèèèáíeí à³òòñíð ³íàòeò³ò ³/ááí çéíáæeááí Ì àeèíáíeáí. Ìàò³íò Ìíæà áòòè à³ááíñòòáíeè e³eò+èí e³eòáðá ³ ç çàñòíñòáaíí Ì áóáú- èíáí à³áííáí á áaí³e áàeòóç ñííñíáò. Ìáíðeèèáà, e³eò+èè e³eò Ìíæà Ìíñòáàeòè ðáèèè à³ááíç, àeèíeñòíáòò+è àaí³ áíáe³ç³á èðíá³, Ìáíðeèèáà, áíáe³ç³á ³ ç àeçíà+áíí ð³áí³à ñeðíáàòeíáí Ç ALT ³ áíáe³ç³á ³ ç àeçíà+áíí, +è Ìà ³íð³eíááíeè Ìàò³íò èííeðáòíeí à³òòñíí (Ìáíðeèèáà, èèí-Ìááòáú à³áíeí à³òòñíí áaíáðeòò). Èð³ ðíáí, ñòáàè +è ðáèèè à³ááíç, e³eò+èè e³eò Ìíæà ðíçáè Ìòòè ñòíð³ò ðáíðíáe Ìàò³íòá (Ìáíðeèèáà, áðáðòáàòè, +è Ìà ó Ìàò³íò àeèíáíe³eíí aáí ðòíí³+íeí ñííæeáà+áí e³e³á). Ìàò³íò Ìíæà áàèòáòè ÑÍ Ìðè èííòáíòðàò³ Ç Ìðeèeçíí à³à 250 aí 500íeí.+ Ìðòè àíí 1áíá. Ìà áaíú. Áaíá e³eòááíí Ìíæá Ìðíáíáæòáàòè Ìðeèeçíí Ìðòè àíí 30 áíá³ áaí áíòe, áíeè Ìàò³íòò à³eíòá Ìà áóáòòò ñòáàèòè à³ááíç è ðáèíáí, ùí ðáíð³, ááí ñòeííáíí aí ðeçeèò çàðáíðòááíí áaíáðeòí.

60 Ìðíááòè ððáíñeáíòáò³ Ç Ìà+³íeè Ìáðíáeà áííðá Ìà+³íeè

65 Áí àeèò+áíí Ìà+³íeè aáí Ç Ç +áñòeíe áííðá Ìíæá Ì³áàòè Ìàðíáò³ çà áíííáíð ³íáàè ð³ Ç Ìííñeèáíí áòáeàòò (250íeí.+.) Ìðòè àíí Ìáí³ Ç áíáeíe. Ìíæá Ìðíáñòè Ìàðíáeò Ìðè áíçàò à à³áíáçíí³ à³à 10 aí 1000íeí.+ Ìðòè àíí Ìàðíáà³ +áñò à à³áíáçíí³ à³à Ìáí³ Ç áí áñòè áíá. áaí Ìðòè àíí áñúíáí Ìàðíáò à³à Ìíáíò, èíeè Ìáñòòíá³ Ìíæeèá³ñòò Ìàðíáeòè áííðá Ì³ñè ñíáðò³ áíeíáííáí Ìçeò (òòòí) aí Ìíáíò àeèáeáíí Ìðááíò. Áè áííðá-eþáàè Ìàðíáeò Ìðò³áíí Ì+eíáòè èíáeðáèðá Ì³ñè Ìáíeíáíí, ùí à³áòeèáññò ñíáðòò áíeíáííáí Ìçeò. Ó áà èèð çàñòíñòáaíí ð Ìíæà áòòè áàæaáí Ì+àòè Ìàðíáeò aí ñíáðò³ áíeíáííáí Ìçeò.



16. Niiŋ³á çà ì. 12, àà ààìàòìòìèñè=íéé è³èàòñùééé çàñ³á àèàðàíéé ç àðóíè, ùí àèèþ+àº: ³çí³àçéà, ìàòèèàíìà, àòàòàì³íðáí, àì³íààðí³ ³ ì³òðìóóðàìòìçí.

17. Niiŋ³á è³éóàáíí ààìàòèòò ó ìàò³ºíòà, ìðè-íìó àèàçàíéé ñííñ³á ìàðàááà+àº:

5 ³àáìòèò³èàò³p ìàò³ºíòà, ùí ðáíð³º àáí ñðèèùíéé áí ðèçèéó çàðáíðþááíí ààìàòèòòì, ìà àèèèèèèèè ìàðàòèèèèè àòðó+áí ì ááí áíáìòìèñèíàìè; ³

ààáááíí àáíìó ìàò³ºíòó óàðìàòàáòè+íç, èíííçèò³ç, ùí ì³ñòèòù è³èùè³ñòù ìíííèñèáó áóáèáòþ, áòàèòèáíó àè è³éóàáíí ààìàòèòò ó ìàò³ºíòà.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

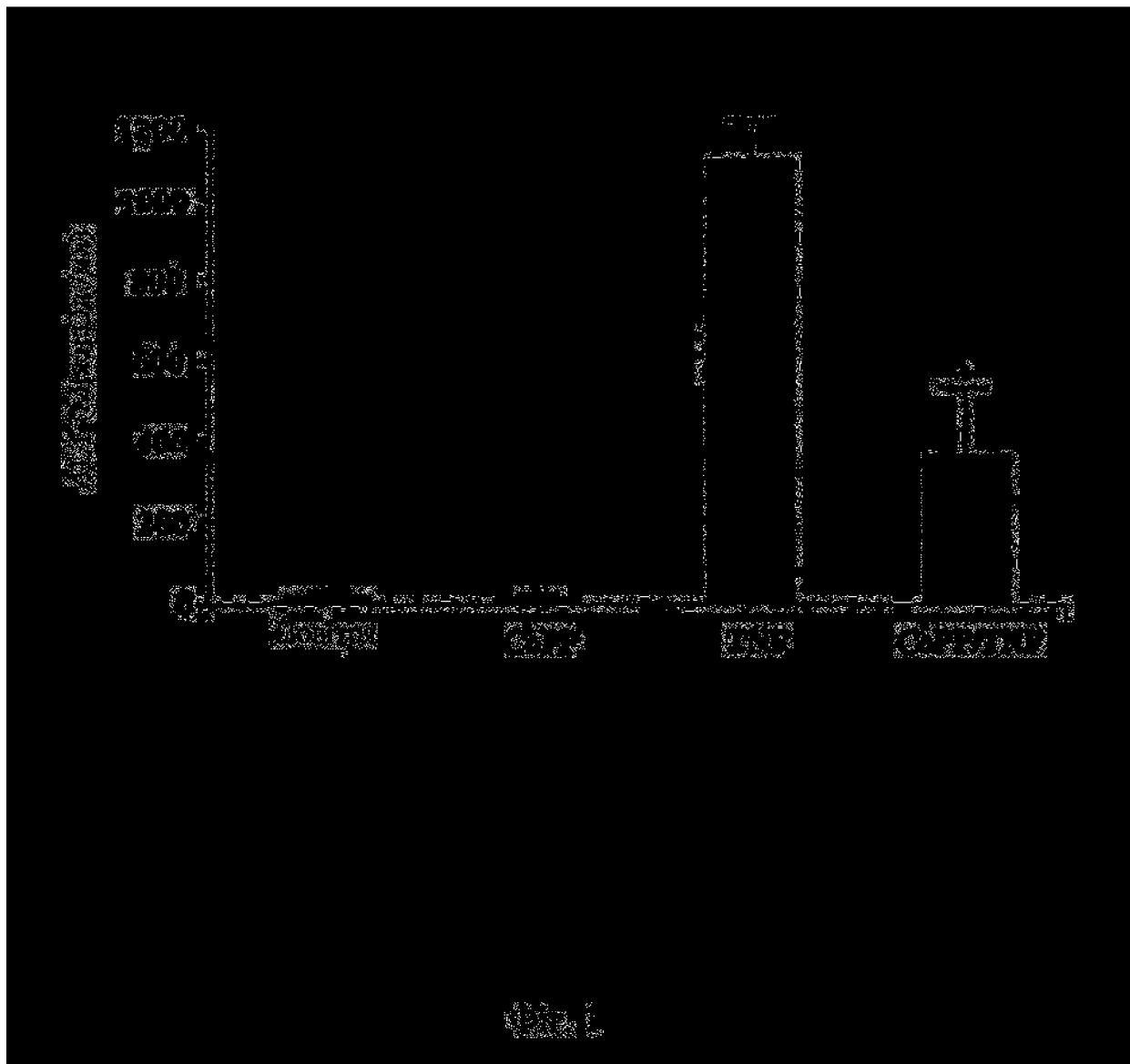
60

65

U A 8 3 4 6 5 C 2

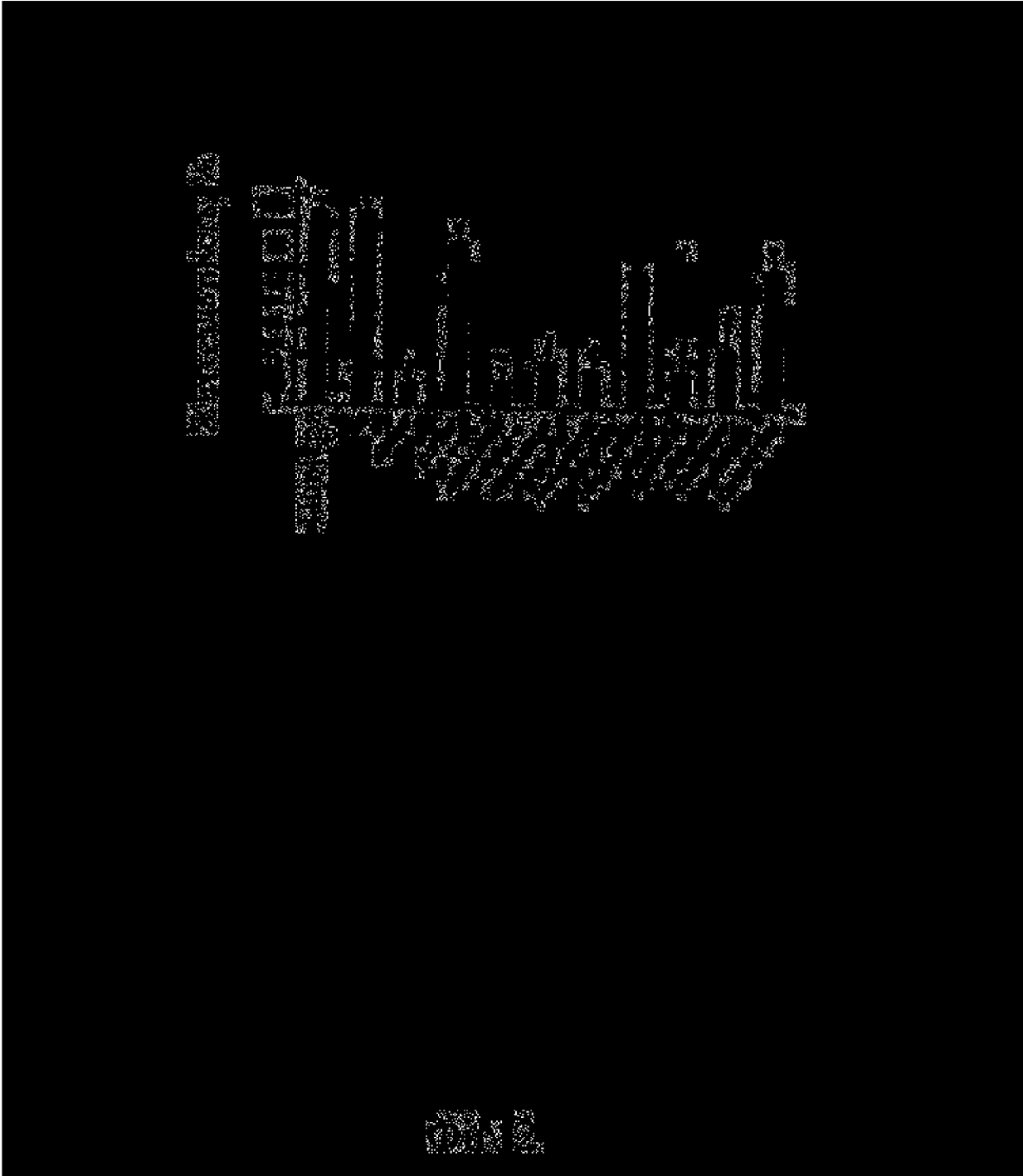
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



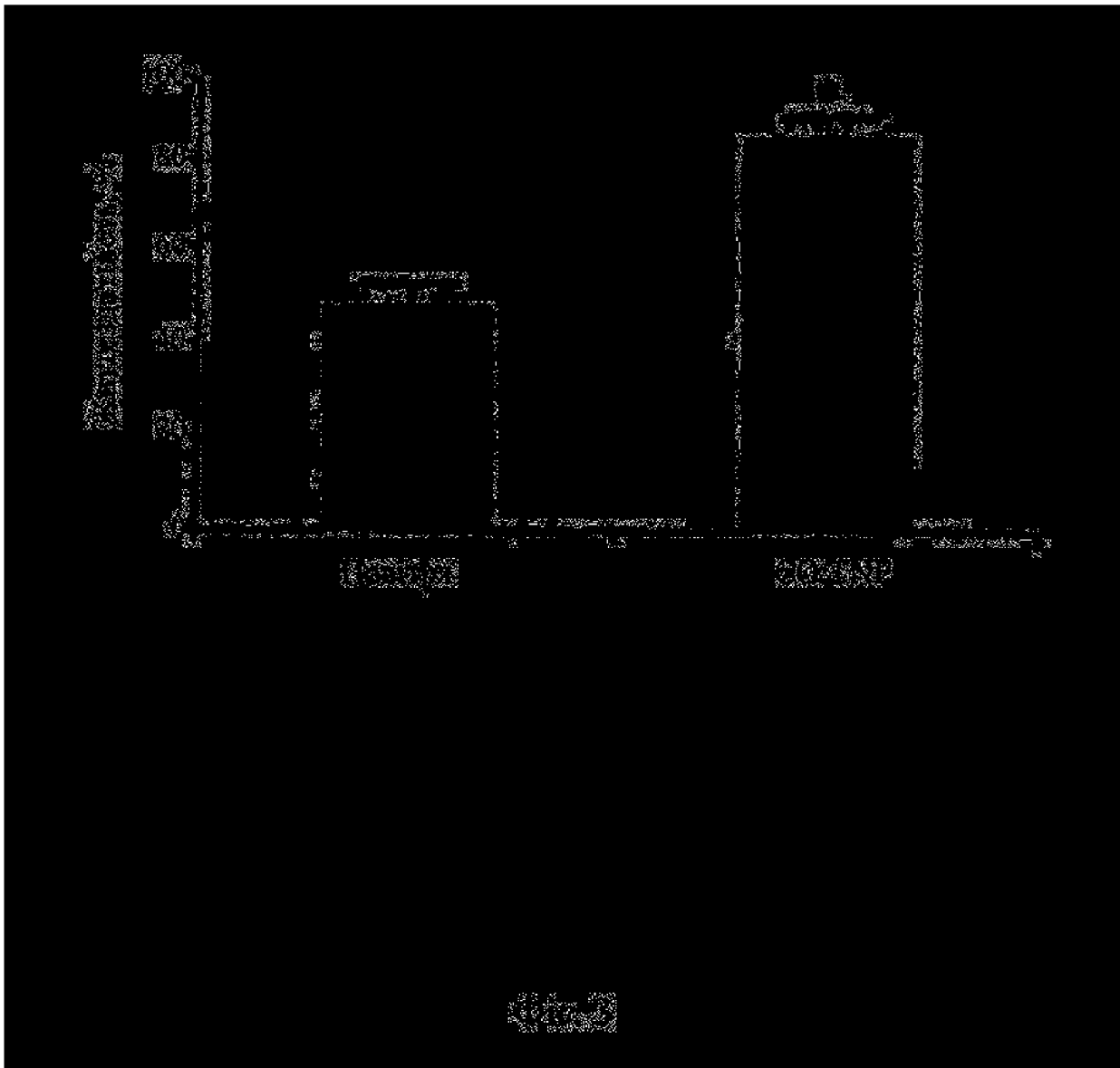
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



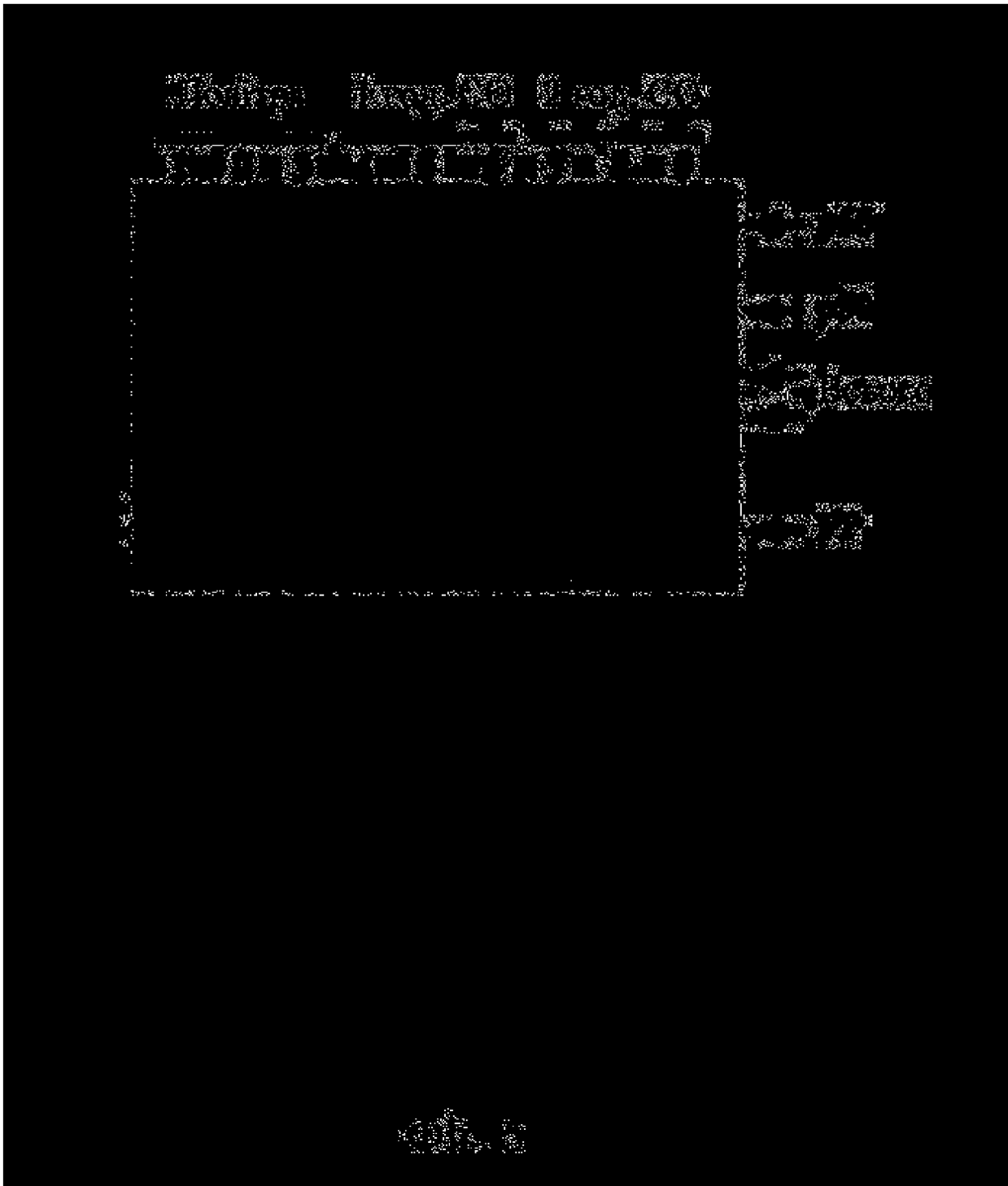
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



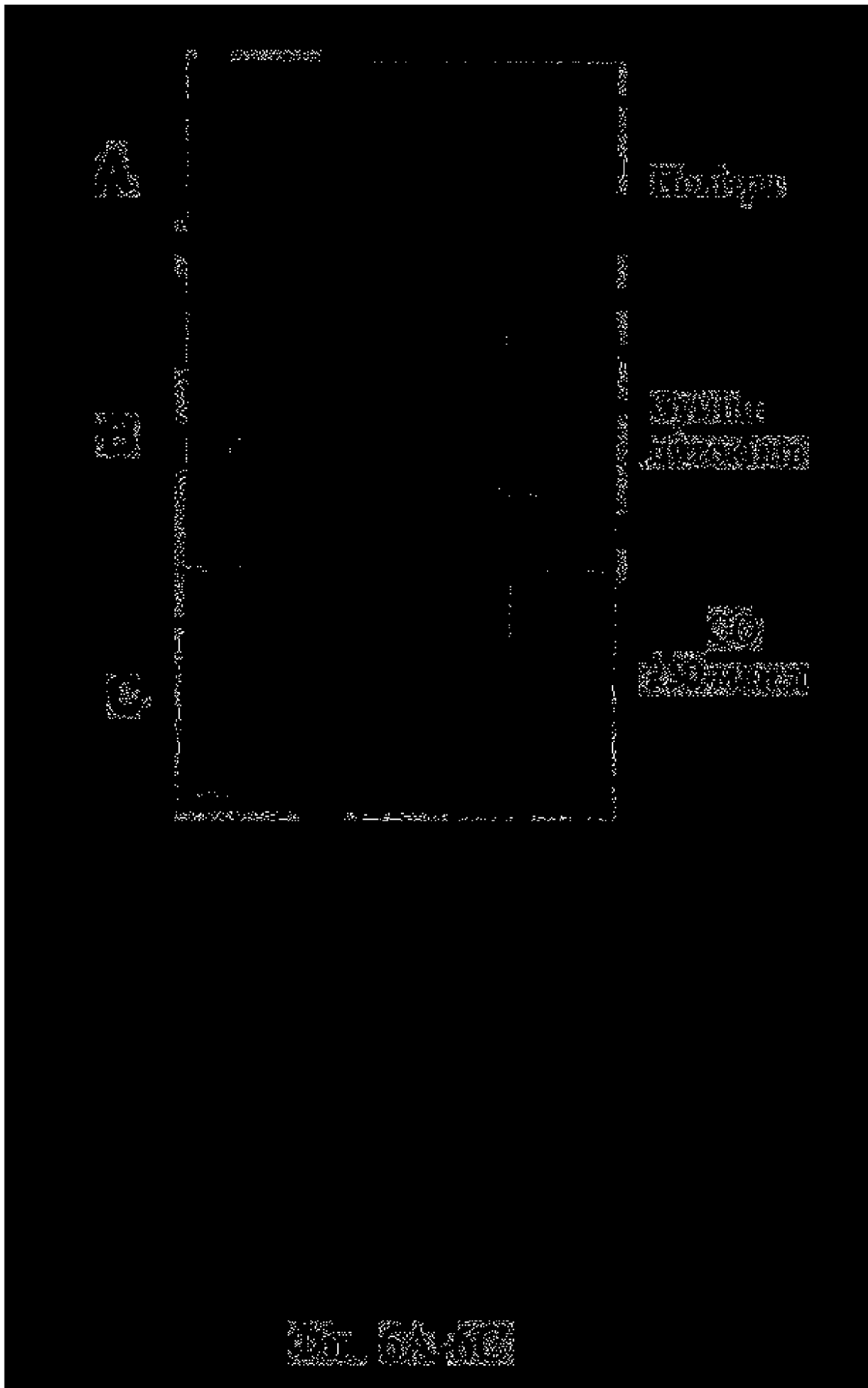
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



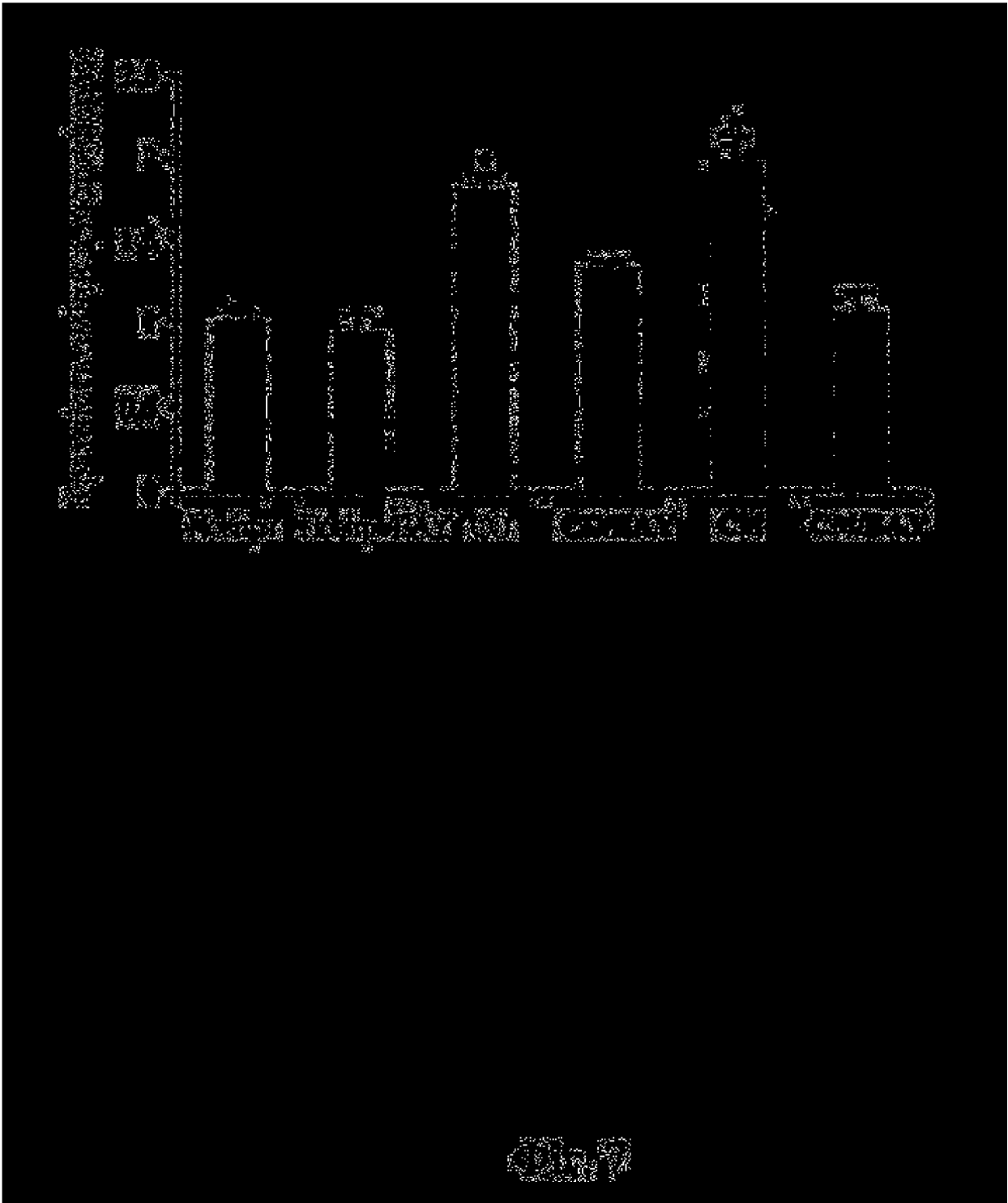
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



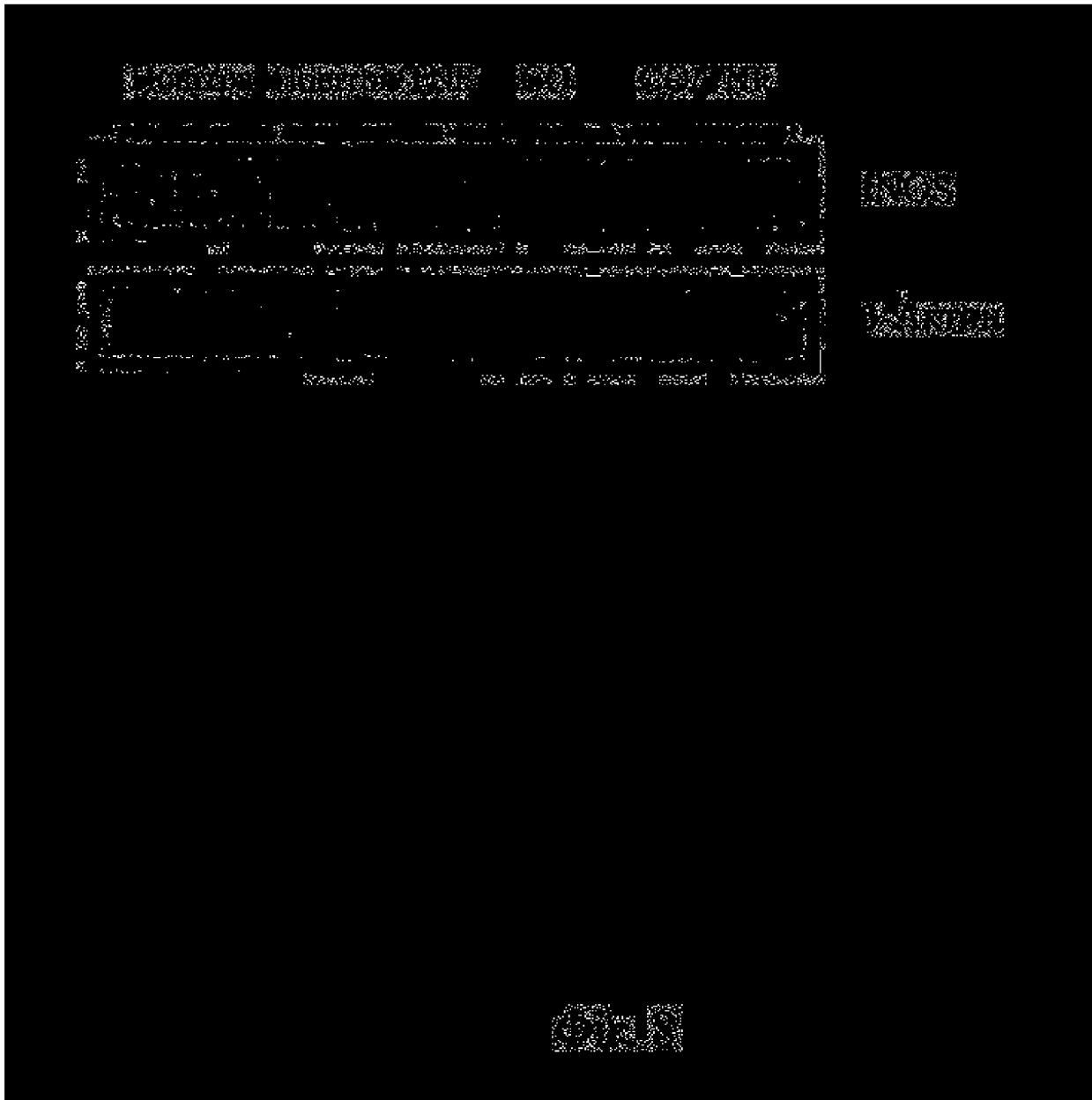
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



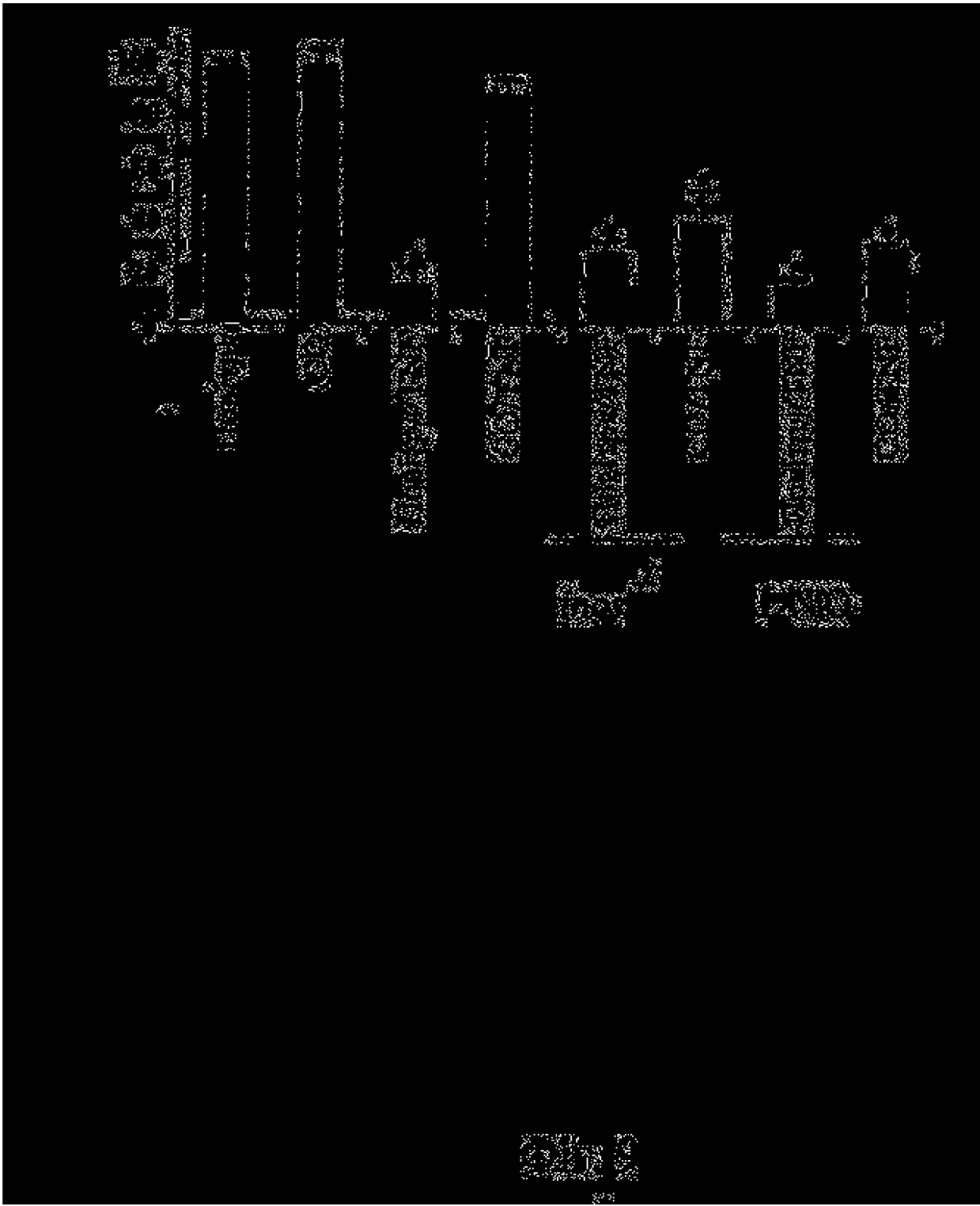
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



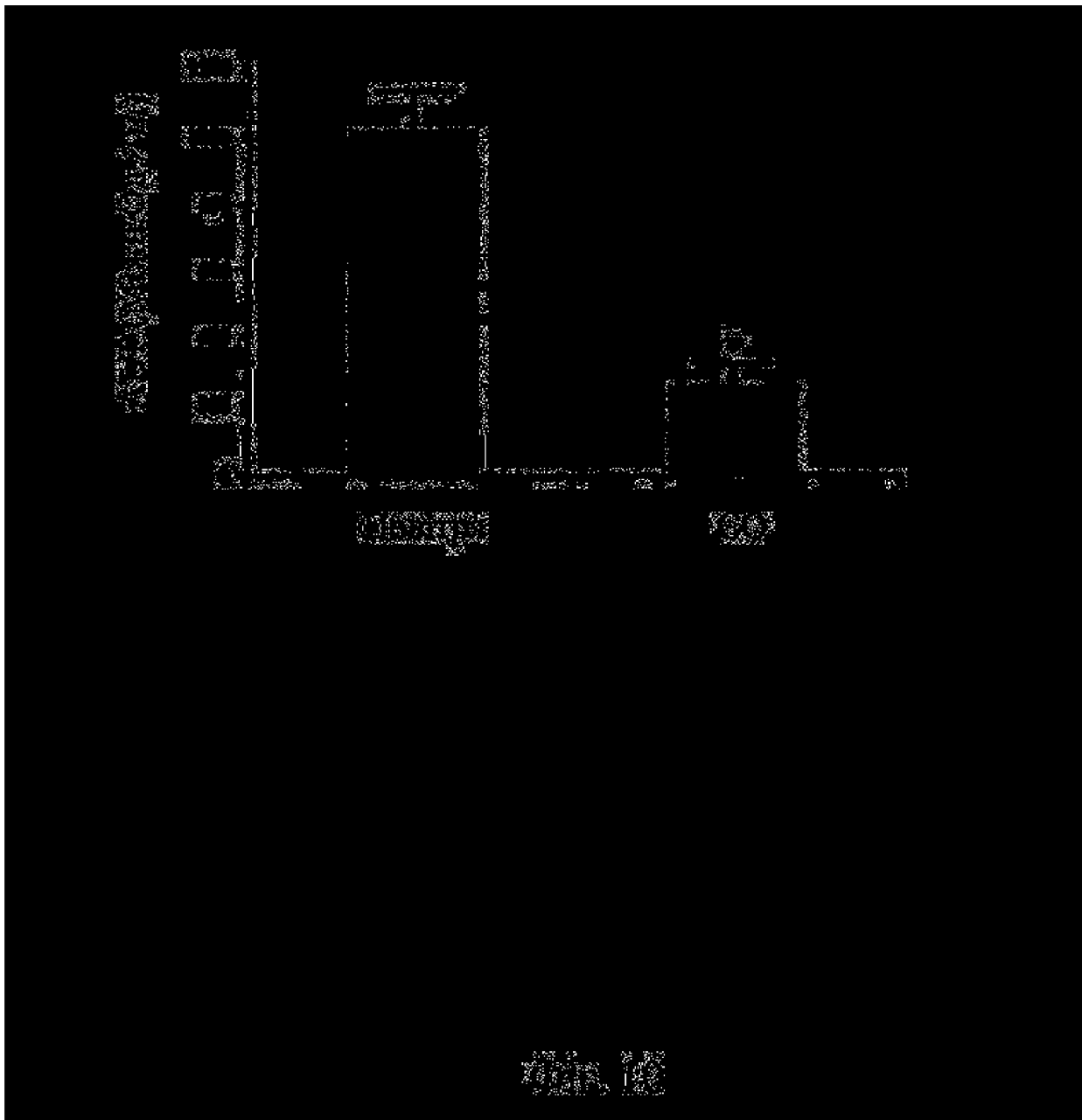
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



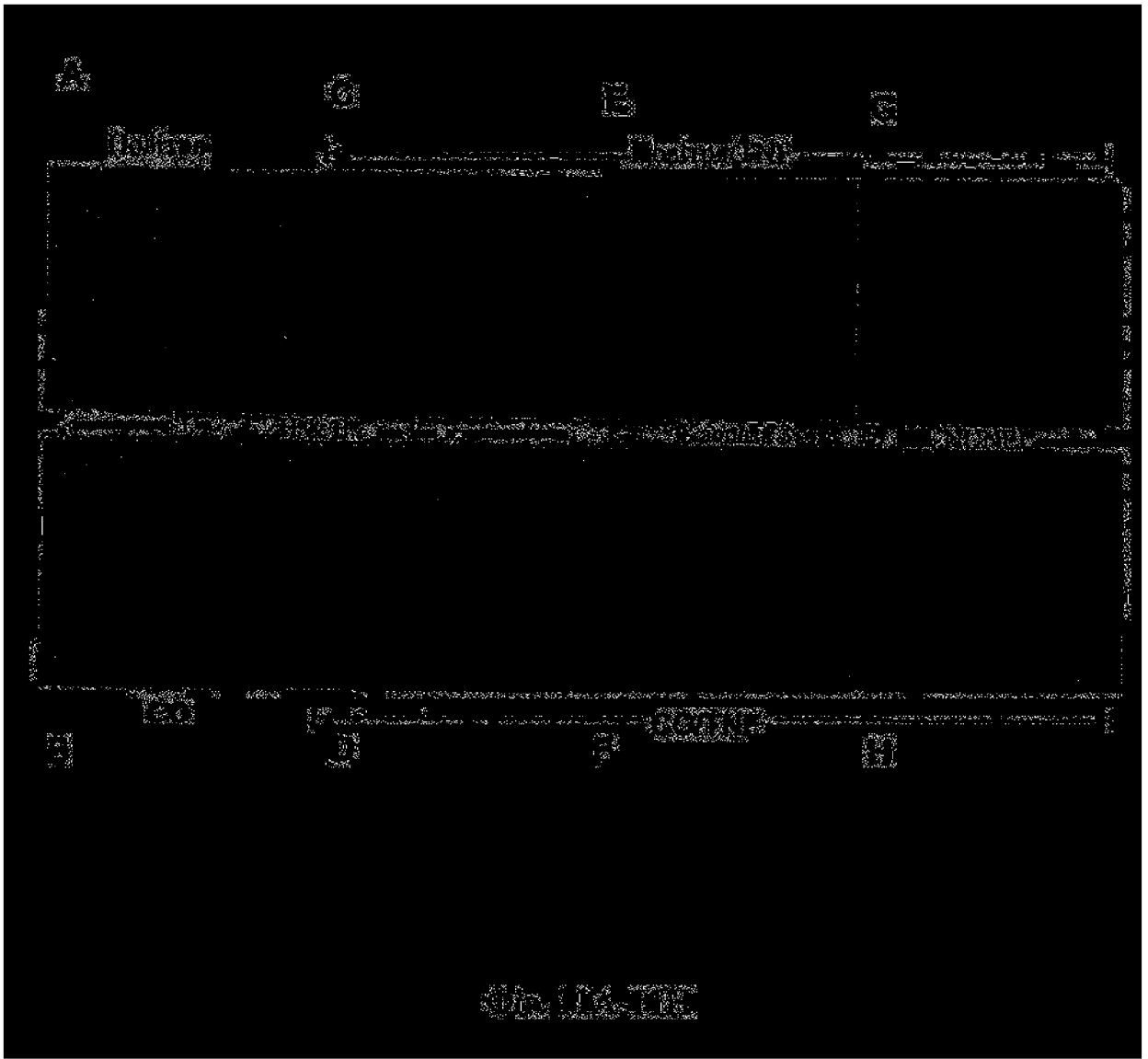
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



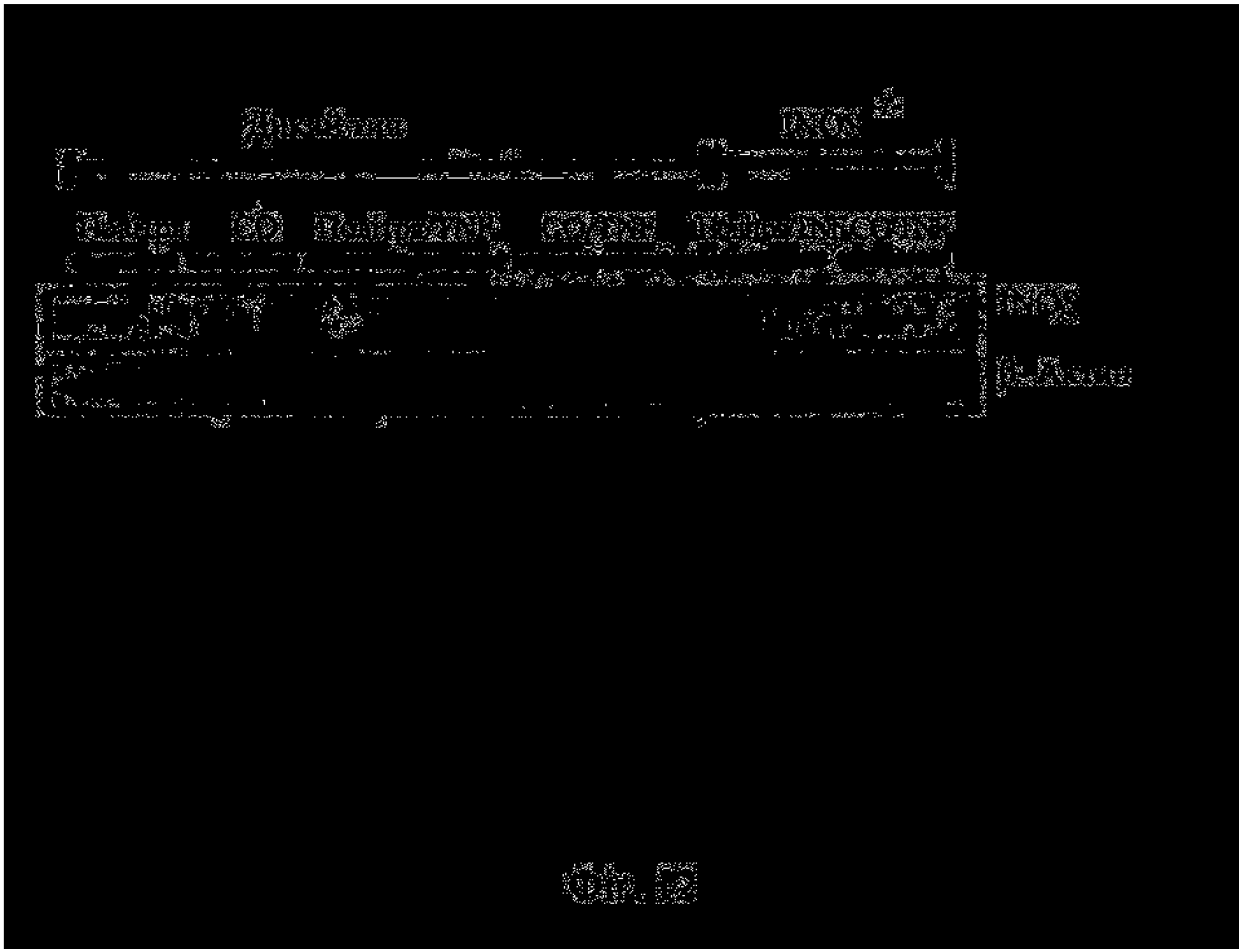
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



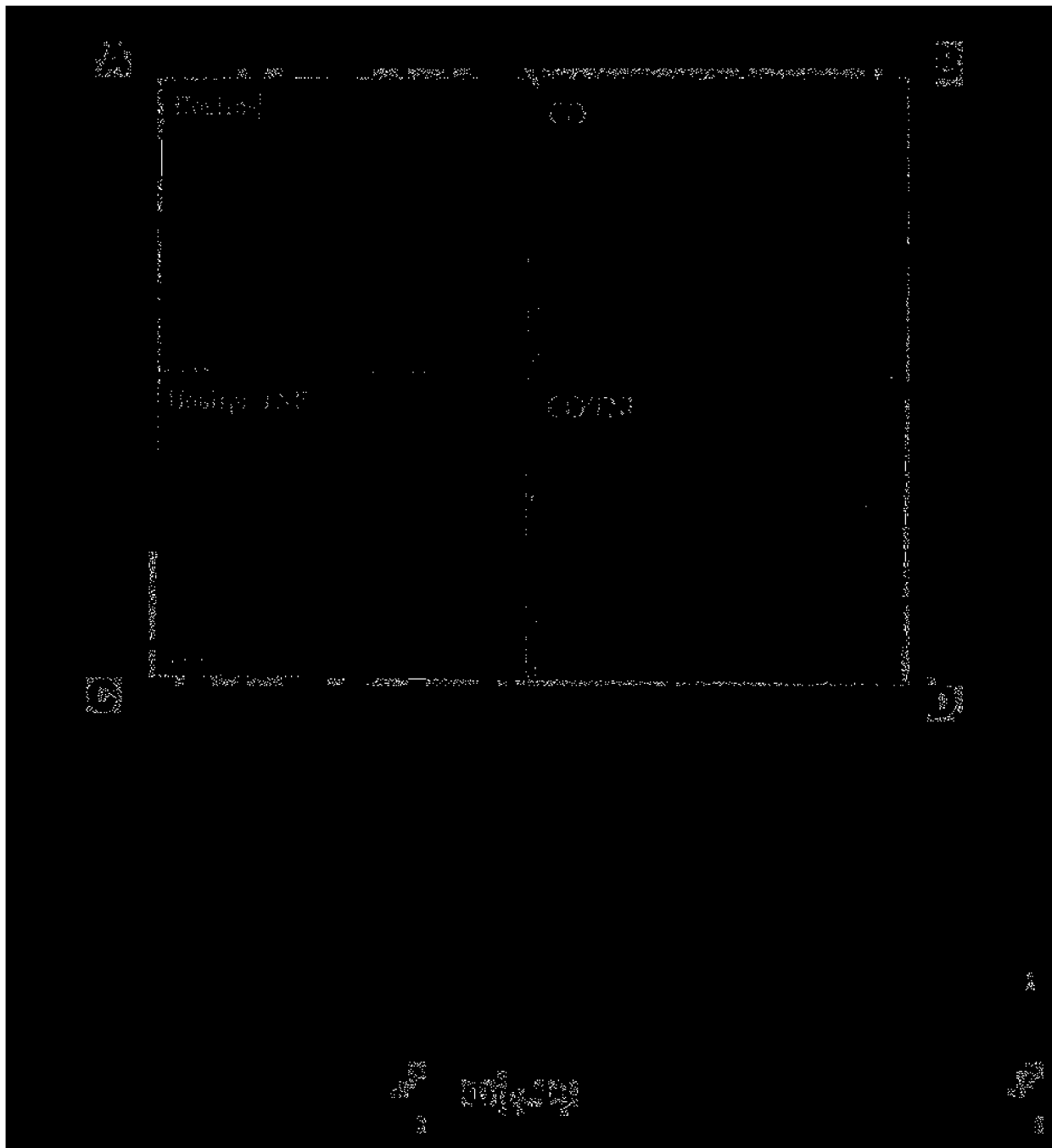
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



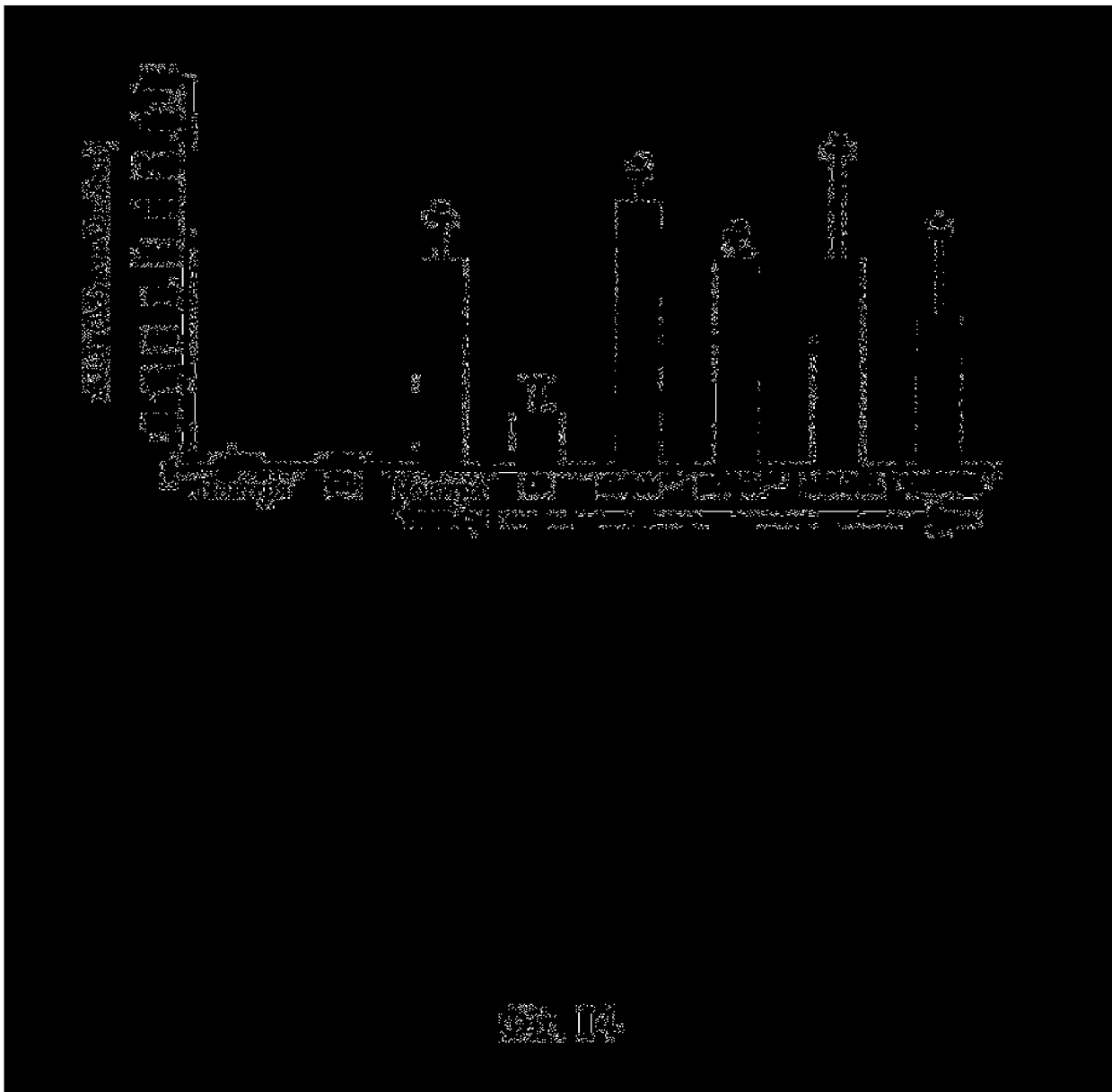
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



U A 8 3 4 6 5 C 2

Division of Investigation  
U.S. DEPARTMENT OF JUSTICE  
WASHINGTON, D.C. 20535

CONFIDENTIAL

CONFIDENTIAL

CONFIDENTIAL

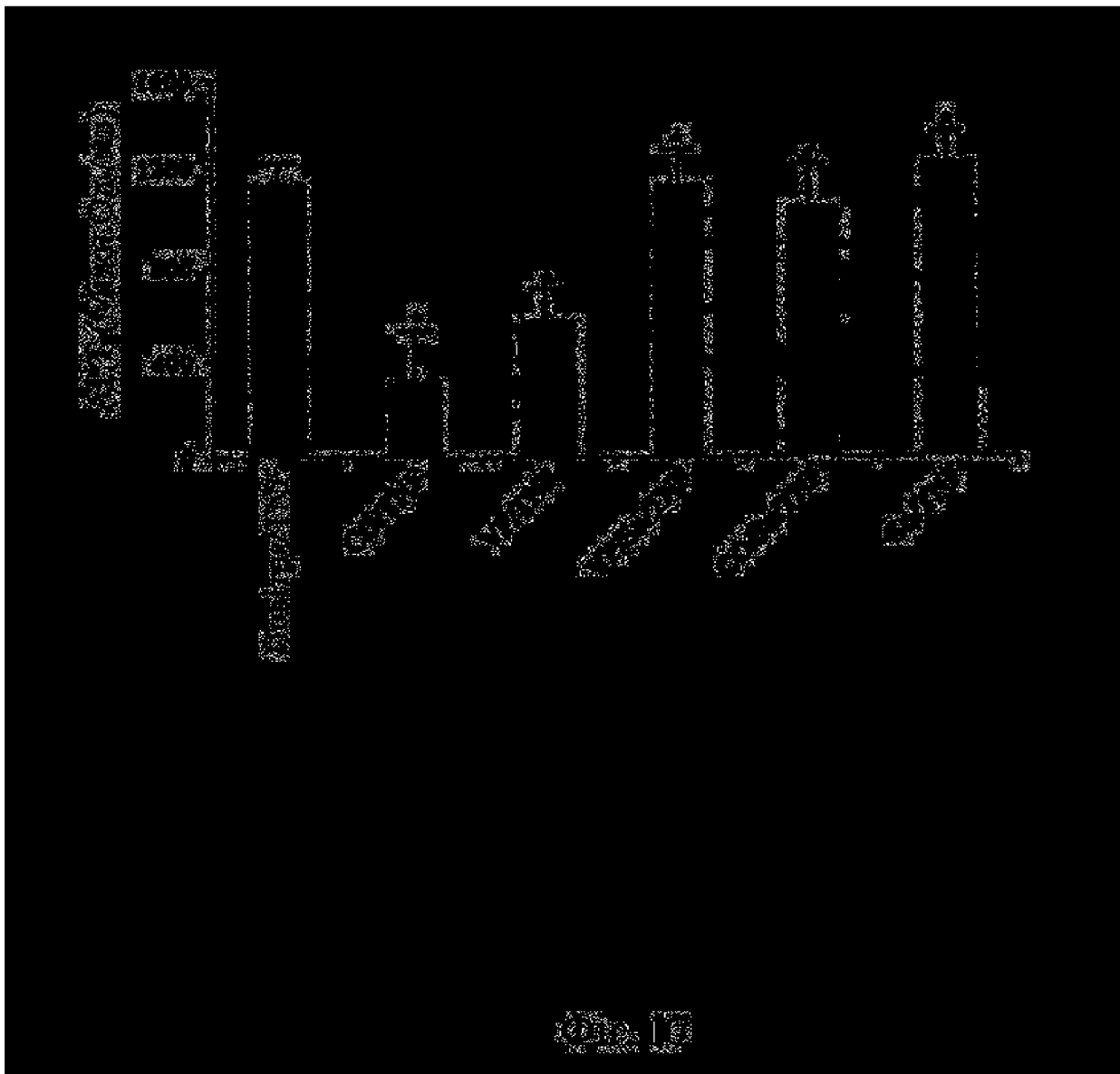
CONFIDENTIAL

CONFIDENTIAL

U A 8 3 4 6 5 C 2

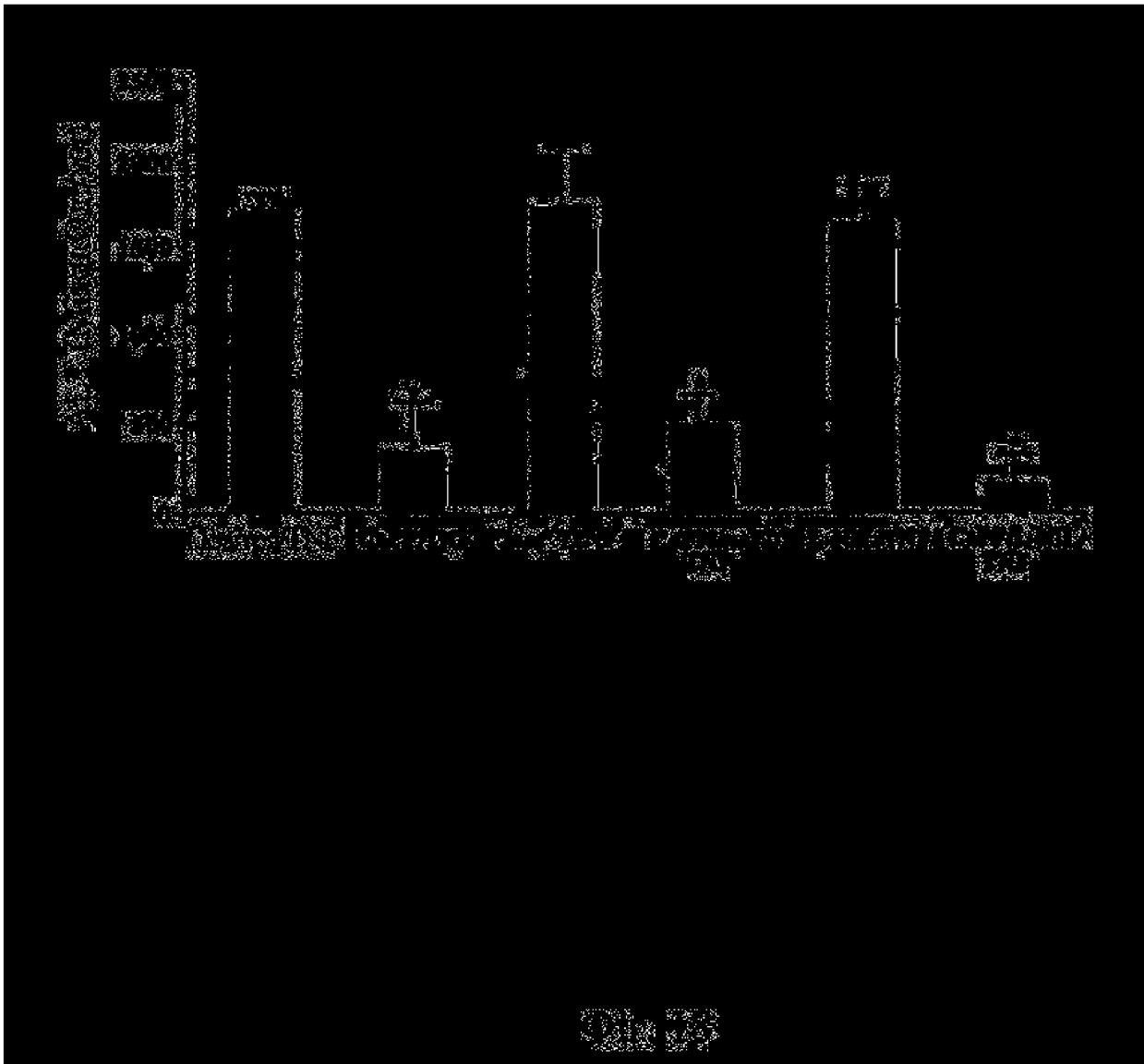
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



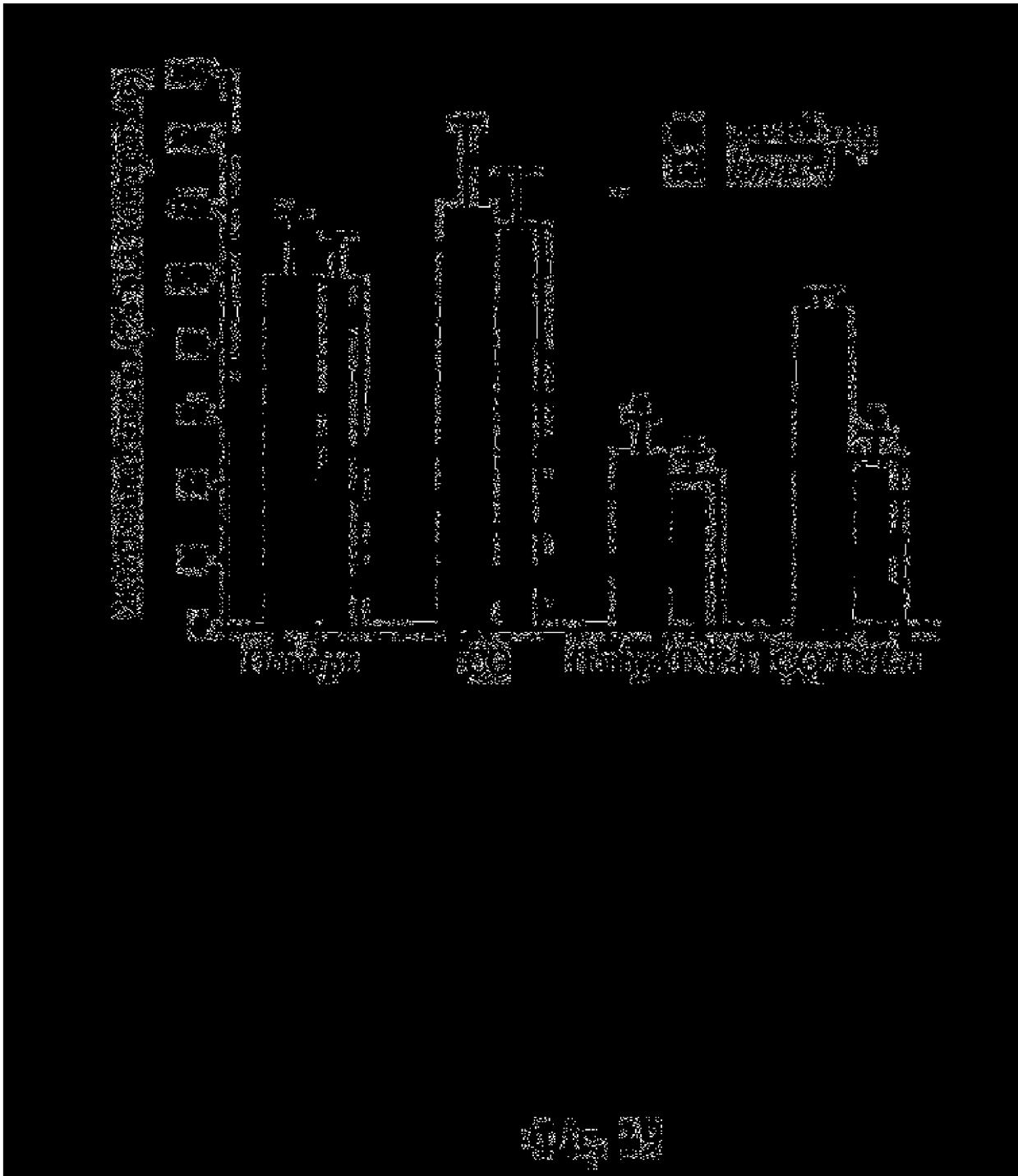
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



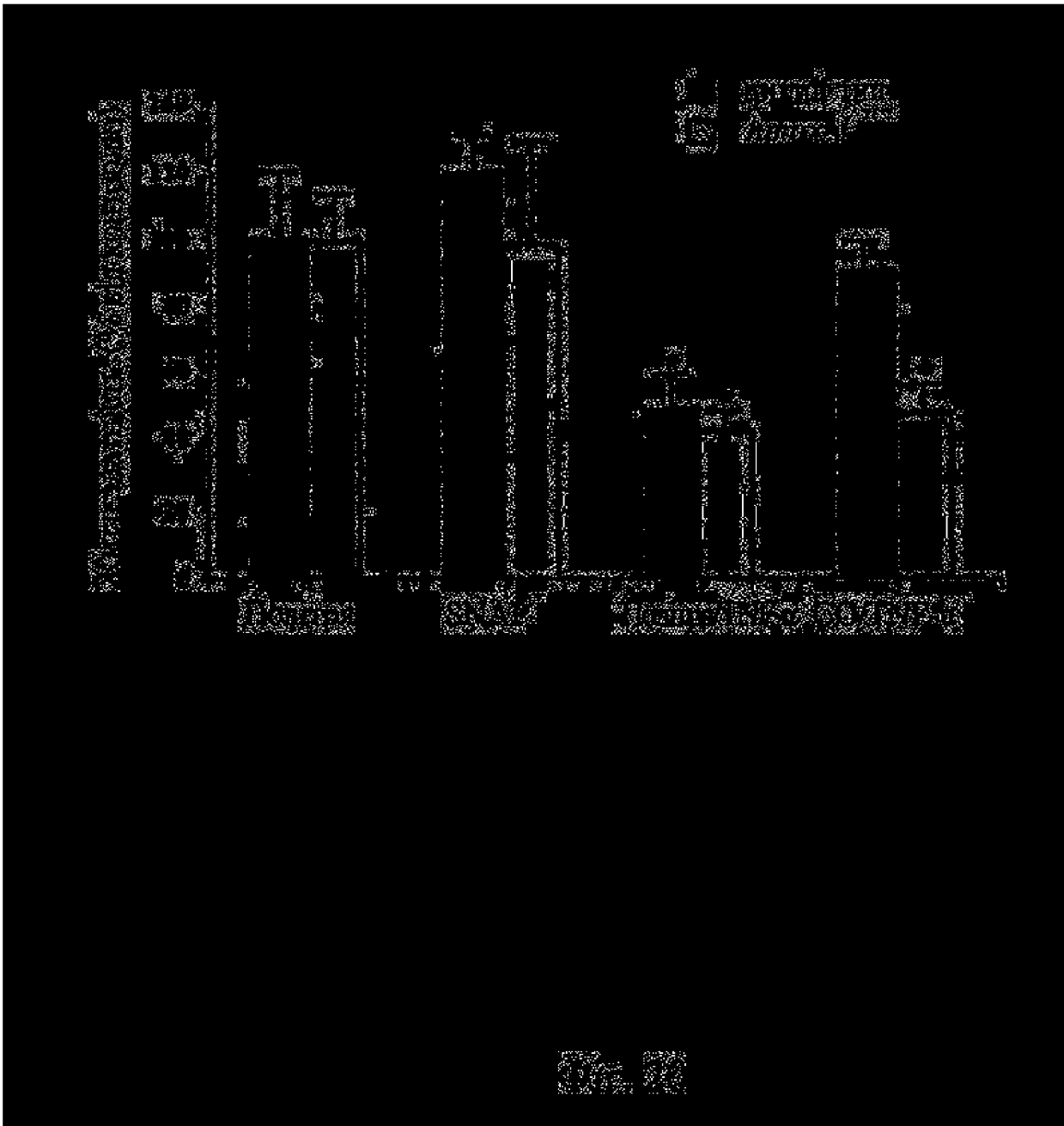
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



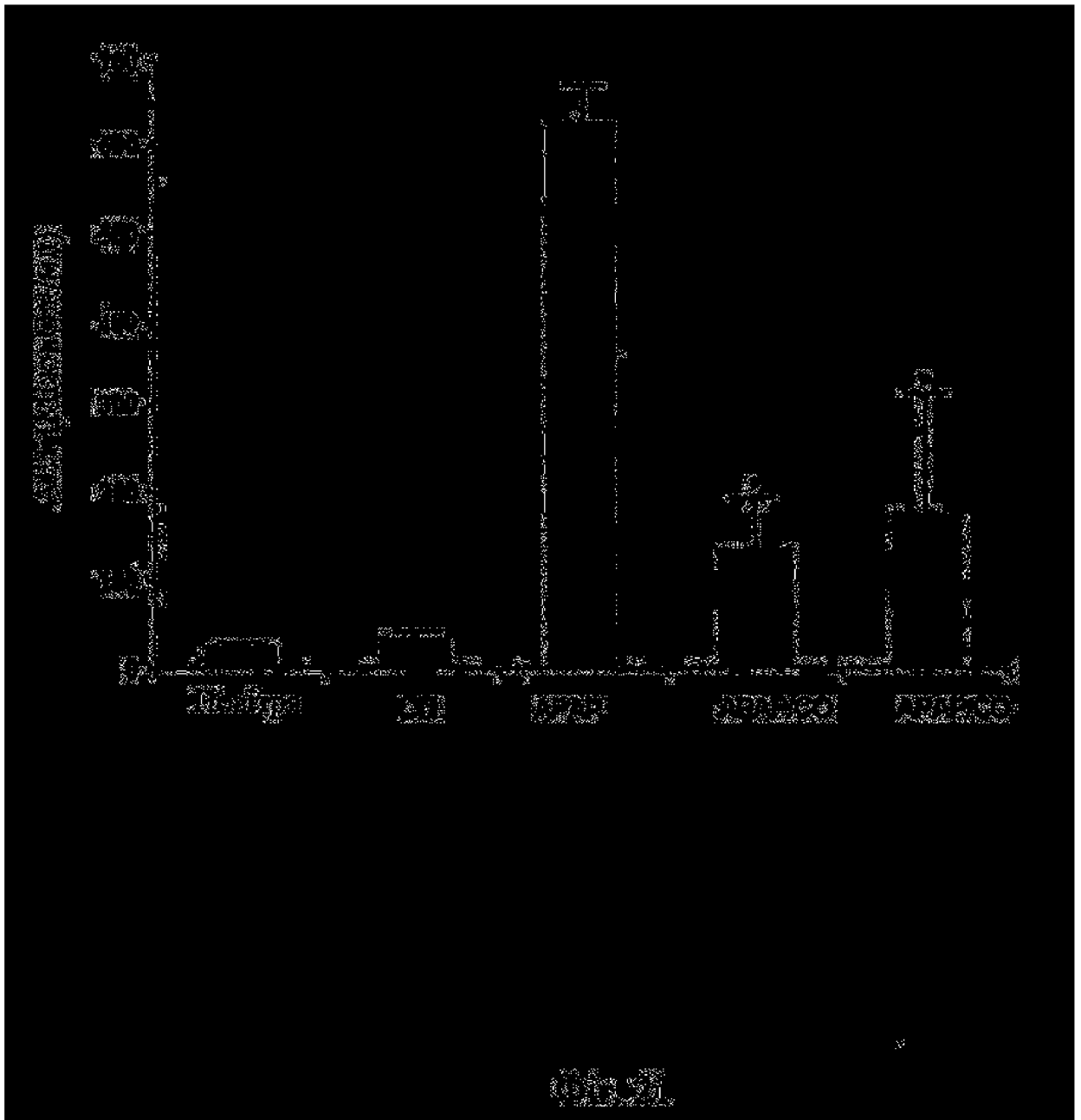
U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



U A 8 3 4 6 5 C 2

U A 8 3 4 6 5 C 2



U A 8 3 4 6 5 C 2

Γόσοςέιέε άπέαοάιύ "Ίόηέηέιάα άεαήι³ήοü". Είεάα 1 "Άείαοίάε, έίοεήι³ ήάαε³, όηήάοάο³ζ αίόάάοάεύίεο ι³έοήήόάι", 2008, N 14, 25.07.2008. Άάδæάάίέε άάίάδοάιαιό αίόάεάέοόάεύίιζ, άεαήήήό³ ι³α³ήόάοήόάά ήά³οέ³ ίάόέε Óέδάζίε.