

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2002

А. А. Спасов, М. В. Черников

## ГИСТАМИНОВЫЕ H<sub>3</sub>-РЕЦЕПТОРЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИХ ФУНКЦИЙ (ОБЗОР)

Волгоградская медицинская академия

История открытия третьего подтипа гистаминовых рецепторов начинается с 1979 года, когда Schwartz предположил, что в проявлении действия некоторых веществ на ЦНС могут быть вовлечены рецепторы, отличные от H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторов. В 1983 году Atgung и Schwartz впервые описали эти рецепторы, которые получили название H<sub>3</sub>-рецепторов.

Гистаминовые рецепторы 3-го подтипа относятся к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белками [1 – 3].

H<sub>3</sub>-рецепторы локализируются в основном в пресинаптических терминалях нервных окончаний ЦНС и периферической нервной системы. Та часть из них, которая модулирует высвобождение гистамина, получила название H<sub>3</sub>-ауторецепторов. Другая часть — модулирующая высвобождение других нейротрансмиттеров — H<sub>3</sub>-гетерорецепторов.

H<sub>3</sub>-Гистаминовые рецепторы определяются в различных органах и тканях: ЦНС [4 – 9], сердечно-сосудистой системе [10 – 14], тонком кишечнике [2, 15 – 17], желудке [18 – 20], поджелудочной железе [21], альвеолах [22] и бронхиолах [23].

В ЦНС H<sub>3</sub>-рецепторы обнаружены в коре больших полушарий, стриатуме [5 – 7], гиппокампе, таламусе, гипоталамусе [4], базальных ядрах, мозжечке [9], мастоцитах головного мозга [8]. Активация пресинаптических H<sub>3</sub> гетерорецепторов: в дофаминергических терминалях стриатума модулирует синтез и высвобождение дофамина [5]; в холинергических терминалях стриатума (посредством активации гетерорецепторов) повышает, а при возбуждении ауторецепторов снижает высвобождение ацетилхолина [6]; в ГАМК-ергических терминалях стриатума ингибирует высвобождение ГАМК [7], а в глутаматергических терминалях зубчатой извилины — глутамата [1]. Активация пресинаптических H<sub>3</sub> ауторецепторов ядра шва, солитарного ядра и рострального вентролатерального отдела мозжечка регулирует (по механизму отрицательной обратной связи) высвобождение гистамина и участвует в регуляции тонуса симпатической нервной системы [9]. Активация H<sub>3</sub> рецепторов мастоцитов головного мозга ингибирует высвобождение гистамина и серотонина [8].

Активация пресинаптических H<sub>3</sub>-гетерорецепторов постганглионарных симпатических волокон сердца и сосудов снижает выброс норадреналина, уменьшая со-

ответственно вазоконстрикторный и кардиальный эффекты последнего [10 – 14]; активация постсинаптических H<sub>3</sub>-рецепторов периферических сосудов приводит к вазодилатации [10]; активация H<sub>3</sub>-рецепторов сосудов твердой мозговой оболочки снижает экстравазальный выход протеинов плазмы [11].

Активация пресинаптических H<sub>3</sub>-гетерорецепторов: в терминалях симпатических постганглионарных волокон тонкого кишечника подавляет высвобождение норадреналина [2, 15] и в соматостатинергических соматостатина [15]; в терминалях блуждающего нерва в желудке ингибирует высвобождение ацетилхолина и желудочную секрецию [18]; в терминалях нервов поджелудочной железы также снижает выделение ацетилхолина и продукцию сока и ферментов поджелудочной железы [21]; в тонком кишечнике ингибирует высвобождение ацетилхолина и ведет к снижению перистальтики [19]. Активация H<sub>3</sub>-рецепторов мастоцитов слизистой оболочки желудка снижает высвобождение гистамина и желудочной секреции [19, 23]; энтерохромаффинподобных клеток слизистой желудка и тонкого кишечника приводит к снижению выброса гистамина по механизму отрицательной обратной связи, а также серотонина [17, 20].

Активация H<sub>3</sub>-рецепторов альвеолярных макрофагов повышает выделение интерлейкина IL-10 [22]; в бронхиолах вызывает бронходилатацию, опосредованную повышением образования простаноидов [24].

Для изучения и характеристики агонистов и антагонистов гистаминовых H<sub>3</sub>-рецепторов используется целый ряд методов исследования как *in vitro*, так и *in vivo*.

Показано, что электрическая стимуляция изолированных отрезков тонкого кишечника морской свинки приводит к высвобождению из интрамуральных парасимпатических сплетений эндогенного ацетилхолина, который вызывает сокращение мышечных элементов. Активация пресинаптических H<sub>3</sub>-гетерорецепторов подавляет этот ответ за счет ингибирования выделения ацетилхолина из синаптических терминалей. Экспериментальные модели, основанные на этих фактах, с успехом используются в настоящее время для характеристики новых H<sub>3</sub>-агонистов и антагонистов на этапе скрининга, причем отрезок тощей кишки считается

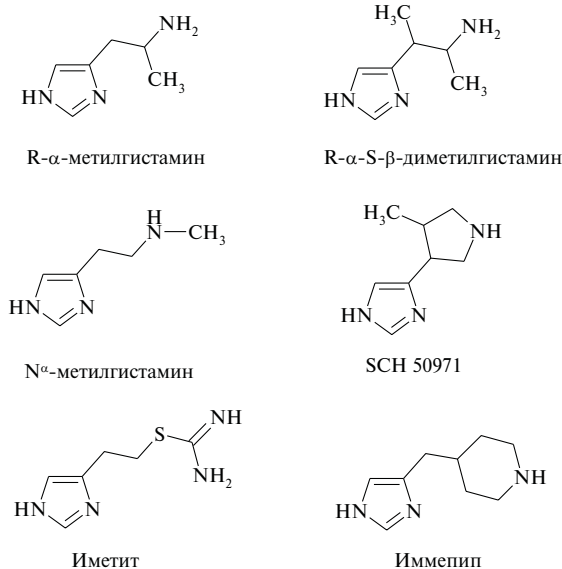


Рис. 1. Структурные формулы агонистов гистаминовых H<sub>3</sub>-рецепторов

наиболее оптимальным объектом для проведения подобного рода исследований [25].

Из методик, используемых *in vivo*, следует отметить определение в мозге животных одного из основных метаболитов гистамина — N-гау-метилгистамина. Данный метод базируется на данных о том, что активация H<sub>3</sub>-ауторецепторов снижает выделение и обмен гистамина в головном мозге, и, соответственно, количество метаболитов гистамина. Вещества, проявляющие антагонистические свойства по отношению к данным рецепторам, оказывают обратный эффект [26 – 29].

Вторым методическим подходом является использование радиолигандов. Селективность и степень сродства исследуемых веществ к H<sub>3</sub>-рецепторам определяют по их способности вытеснять из мембран головного мозга лабораторных животных (как правило крыс и мышей) селективные лиганды, меченные радиоактивными изотопами. С этой целью используют как меченые агонисты — [<sup>3</sup>H]гистамин, [<sup>3</sup>H]N<sup>α</sup>-метилгистамин, [<sup>3</sup>H]R-α-метилгистамин, так и антагонисты — S-[<sup>3</sup>H]-метилтиоперамид, [<sup>125</sup>I]иодофенпропит, [<sup>125</sup>I]йодопроксифан [30]. Помимо исследований по изучению характеристик взаимодействия веществ с участками специфического связывания в мембранах, используется определение количеств высвободившегося [<sup>3</sup>H]гистамина из участков коры мозга лабораторных животных *in vivo* при предварительном введении им меченого предшественника гистамина — [<sup>3</sup>H]гистидина, причем высвобождение гистамина может быть индуцировано как электростимуляцией, так и деполяризацией ионами K<sup>+</sup> [25]. Помимо уровня [<sup>3</sup>H]гистамина, можно исследовать изменения высвобождения других медиаторов из соответствующих терминалей, в частности [<sup>3</sup>H]норадреналина и [<sup>3</sup>H]серотонина, используя их меченые предшественники, так как H<sub>3</sub>-гетерорецепторы участвуют в модуляции процессов

их пресинаптического выхода [30]. Ряд исследователей определяют также количества высвободившегося [<sup>3</sup>H]гистамина из синапсом мозга *in vitro* при K<sup>+</sup>-индуцированной деполяризации [26, 29].

Для исследования H<sub>3</sub>-селективных веществ используют не только модели, основанные на взаимодействии с экстрацеллюлярной частью белкового H<sub>3</sub>-рецепторного комплекса, но и регистрирующие изменения состояния внутриклеточного компонента H<sub>3</sub>-рецепторов, в частности рецепторзависимого G<sub>i/o</sub>-протеина. Показано, что H<sub>3</sub>-агонисты повышают связывание гуанозин 5'-(гамма-[<sup>35</sup>S]тио)трифосфата в некоторых участках мозга, и данный эффект ингибируется селективными H<sub>3</sub>-антагонистами [31 – 33].

Эндогенным агонистом гистаминовых H<sub>3</sub>-рецепторов является гистамин, причем для стимуляции данного субтипа рецепторов, в отличие от H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторов, достаточно на 3 порядка меньших концентраций гистамина [3].

В настоящее время получено достаточно большое количество селективных и сильнодействующих агонистов. По происхождению их можно условно подразделить на несколько групп.

Первой группой являются производные гистамина. Так, в частности, метилирование боковой цепи гистамина привело к созданию первого селективного агониста H<sub>3</sub>-рецепторов R-α-метилгистамина (рис. 1) [34]. Данное вещество приблизительно в 20000 раз более селективно по отношению к H<sub>3</sub>-рецепторам, нежели чем к H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторам. Причем существенное влияние на процесс активации рецептора оказывает стереохимия соединения — S-энантиомер оказался в 1000 раз слабее, чем R-энантиомер [30]. Результатом введения в боковую цепь второй метильной группы явилось получение еще более активного H<sub>3</sub>-агониста — R-α-S-β-диметилгистамина, который в 100000 раз селективнее к H<sub>3</sub> рецепторам [35]. Метилирование аминогруппы боковой цепи позволило получить несколько активных H<sub>3</sub> агонистов — N<sup>α</sup>-метилгистамин и N<sup>α</sup>,N<sup>α</sup>-диметилгистамин [30]. Кроме того, замена промежуточного алкильного звена боковой цепи на циклические структуры привела к обнаружению активных H<sub>3</sub>-агонистов — циклопропилгистамина и ряда ригидных аналогов R-α-метилгистамина, из которых наиболее перспективным оказалось соединение SCH 50971 [36].

Попытки замены имидазольного кольца на другие гетероциклы (тиазол, пиразол, изоксазол, пиридин и др.), равно как и введение заместителей в имидазольное кольцо, приводят к резкому снижению агонистической активности [30].

Второй ряд агонистов H<sub>3</sub>-рецепторов — это иметит и его производные. Сам иметит (рис. 1), демонстрирующий более высокую активность, чем R-α-метилгистамин, представляет собой молекулу гистамина с изотиоуреагруппой вместо аминогруппы [37]. Еще более активно производное иметита с замещенным атомом серы — SKF 91606 [30].

Третьей группой  $H_3$ -агонистов является импепип и его производные. Сам импепип — высокоаффинный  $H_3$ -агонист был получен при введении пиперидинового кольца в боковую цепь. Некоторые метилированные производные импепипа также демонстрируют высокую степень аффинности к  $H_3$ -рецепторам [38].

Исходя из данных, полученных при анализе известных на сегодняшний момент синтетических агонистов  $H_3$ -рецепторов, можно утверждать, для активации гистаминового  $H_3$ -рецептора необходимо наличие 4(5)-замещенного имидазольного кольца, и, в меньшей степени, боковой этиламинной цепи, химические модификации которой в ряде случаев приводят к увеличению  $H_3$ -агонистической активности [30].

В настоящее время доказано, что 4(5)-замещенное имидазольное кольцо является важнейшей составляющей также и для соединений, обладающих  $H_3$ -гистаминоблокирующими свойствами [30]. Хотя целый ряд соединений неимидазольной природы также демонстрирует антагонистические свойства по отношению к  $H_3$ -рецепторам, степень их выраженности значительно уступает веществам, содержащим имидазольное кольцо.

Среди антагонистов гистаминовых рецепторов 3-го подтипа можно условно выделить несколько групп.

Во-первых, это производные гистамина. Было показано, что удлинение боковой цепи гистамина приводит к появлению антагонистических свойств и редукции агонистических. Так был получен импентамин (VUF 4702) ( $pA_2 = 8,4$ ) (рис. 2), степень аффинитета которого в 1000 раз больше к  $H_3$ -, нежели чем к  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторам [39]. К амидным аналогам гистамина относится первое природное вещество с  $H_3$ -гистаминоблокирующей активностью — веронгамин, полученный из морской губки *Verongula gigantea* [40].

Вторая группа — производные  $H_3$ -агониста иметита. Наиболее активными являются клобенпропит ( $pA_2 = 9,9$ ) и иодофенпропит ( $pA_2 = 9,6$ ) [30, 37]. Замена изотиоуреагруппы иметита на гуанидиновую также позволила получить достаточно сильные антагонисты, хотя и менее активные, чем вышеуказанные вещества [30].

К третьей группе могут быть отнесены производные  $H_2$ -агониста импромидина, например соединение VUF 8405 ( $pA_2 = 7,9$ ) [30].

Четвертая группа — производные  $H_2$ -антагониста буримамида. Сам буримаמיד демонстрирует достаточно высокий уровень  $H_3$ -блокирующей активности ( $pA_2 = 7,2$ ). Удлинение алкильного промежуточного звена между имидазольным кольцом и тиоуреагруппой приводит к увеличению  $H_3$ -антагонистической активности — VUF 4613 ( $pA_2 = 8,0$ ) и VUF 4740 ( $pA_2 = 7,9$ ) [41]. Первый сильнодействующий  $H_3$ -антагонист — тиоперамид ( $pA_2 = 8,9$ ) — ригидный аналог норбуримамида (рис. 2) [30, 42]. Из производных тиоперамида также заслуживает внимания 5-метилтиоперамид ( $pA_2 = 8,4$ ) и некоторые его амидные аналоги [30].

И в последнюю группу можно объединить целый ряд соединений различного химического строения, со-

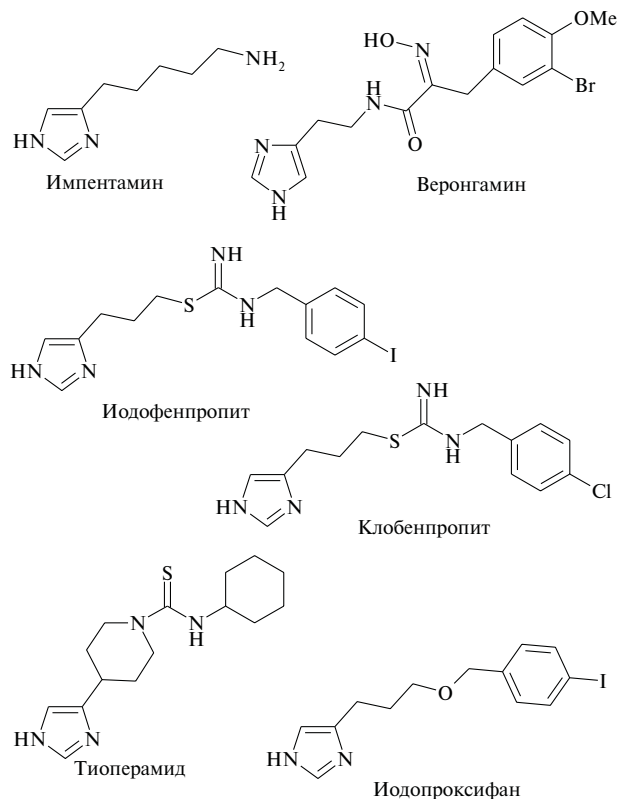


Рис. 2. Структурные формулы антагонистов гистаминовых  $H_3$ -рецепторов

держащих в большинстве своем имидазольное кольцо. Это карбаматные и эфирные производные гистамина [26, 43], кетонные производные — в частности иодопроксифан, ципроксифан и его аналоги, имопроксифан [29, 30, 44]; циклические сульфонамиды имидазола [45], сульфонамидные и сульфамидные гомологи гистамина [46–48]; бензамидины, бензиламидины [49], алкил и фенилкарбаматы имидазола [28, 50]; производные имидазолина [51], а также новые неимидазольные антагонисты — производные  $H_2$ -агониста димаприта [52].

Агонисты и антагонисты гистаминовых  $H_3$  рецепторов могут найти клиническое применение при целом ряде патологических состояний, в патогенез которых вовлечены анатомические и функциональные системы, в которых пре- и постсинаптические  $H_3$  ауто- и гетерорецепторы выполняют модулирующие функции.

Так,  $H_3$ -агонисты могут быть полезны при ишемии миокарда, реперфузионных аритмиях, в том числе и при фибрилляции желудочков, так как стимуляция  $H_3$ -гетерорецепторов пресинаптических терминалей симпатических нервов в миокарде уменьшает выброс норадреналина и предупреждает возникновение опосредованных им кардиальных эффектов, в том числе при ишемических и реперфузионных процессах в миокарде [10, 12, 13, 53, 54].

Еще одной областью применения агонистов  $H_3$ -рецепторов может быть мигрень, а также тревожные состояния и нарушения сна, так как активация  $H_3$ -рецепторов сосудов твердой мозговой оболочки снижает эк-



стравазальный выход компонентов плазмы, уменьшает высвобождение провоспалительных нейропептидов из тригеминальных сенсорных С-волокон и серотонина из мастоцитов твердой мозговой оболочки [4, 8, 11, 14, 55].

В гастроэнтерологии активаторы  $H_3$ -рецепторов могут стать одной из новых групп фармакологических средств для лечения гиперацидных состояний, в том числе язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки, из-за способности ингибировать холинергическую и серотонинергическую передачу в органах желудочно-кишечного тракта, снижать секрецию соляной кислоты в желудке и оказывать гастропротективный эффект [19, 30, 56, 57].

Определенное терапевтическое значение  $H_3$ -агонисты могут иметь при бронхиальной астме и других заболеваниях, сопровождающихся бронхообструктивным компонентом, так как они снижают выделение ацетилхолина из холинергических терминалей, гистамина из тучных клеток при антигенной стимуляции и уменьшают проникновение протеинов плазмы через стенку капилляров [10, 23, 30].

Блокаторы гистаминовых  $H_3$ -рецепторов уже используются в клинической практике для лечения головокружения и тошноты, в том числе и при болезнях движения — кинетозах, а также при болезни Меньера. С этой целью применяется препарат неселективного действия — бетагистин, демонстрирующий свойства агониста гистаминовых  $H_1$ -рецепторов и антагониста  $H_3$ -рецепторов [58 – 60], хотя степень выраженности  $H_3$ -антагонистической активности у него незначительна ( $pA_2 = 5,2$ ) [30].

Кроме вестибулярных расстройств,  $H_3$ -блокаторы могут явиться основой для создания противосудорожных препаратов, в том числе и для лечения эпилепсии, так как показана их противосудорожная активность при ряде экспериментально воспроизводимых судорог у животных [4, 42, 55, 61].

Учитывая тот факт, что при активации  $H_3$ -гетерорецепторов пресинаптических холинергических терминалей в ЦНС, снижается высвобождение ацетилхолина, блокирование данных рецепторов может оказаться полезным при различных нарушениях памяти и внимания, в том числе и при болезни Альцгеймера [4, 55, 62].

Помимо вышеуказанных областей применения,  $H_3$ -блокирующие средства могут стать одной из новых групп антидепрессантов, так как имеются данные предварительных исследований, свидетельствующие об их антидепрессивном потенциале [63], а также в качестве анорексигенных средств при лечении ожирения, так как при блокаде пресинаптических ауторецепторов в ЦНС усиливается выброс гистамина, который стимулирует постсинаптические  $H_1$ -рецепторы ЦНС, опосредующие анорексигенный эффект [55].

## ЛИТЕРАТУРА

1. R. E. Brown and H. L. Haas, *J. Physiol. Lond.*, **15**, 515 (Pt 3), 777 – 786 (1999).

2. C. Blandizzi, M. Tognetti, R. Colucci and M. Del-Tacca, *Br. J. Pharmacol.*, **129**(7), 1387 – 1396 (2000).
3. J. M. Arrang, G. Drutel, M. Garbard, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **757**, 314 – 323 (1995).
4. K. Onodera and S. Miyazaki, *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **114**(2), 89 – 106 (1999).
5. A. Molina-Hernandez, A. Nunez and J. A. Arias-Montano, *Neuroreport*, **11**(1), 163 – 166 (2000).
6. H. Prast, M. N. Tran, H. Fisher, et al., *Naynin-Smiedeberg Arch. Pharmacol.*, **360**(5), 558 – 564 (1999).
7. J. A. Arias-Montano, B. Floran, M. Garcia, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **133**(1), 165 – 171 (2001).
8. J. J. Rozniecki, R. Letourneau, M. Sugiultzoglou, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **290**(3), 1427 – 1435 (1999).
9. M. Kanamaru, M. Iwase and I. Homma, *Neurosci. Res.*, **31**(1), 53 – 60 (1998).
10. B. Malinowska, G. Godlewski and E. Schlicker, *J. Physiol. Pharmacol.*, **49**(2), 191 – 211 (1998).
11. R. L. McLeod, R. Aslanian, M. Del-Prado, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **287**(1), 43 – 50 (1998).
12. R. Levi and N. C. Smith, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **292**(3), 825 – 830 (2000).
13. C. Mazenot, C. Ribuot, A. Durand, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **126**(1), 264 – 268 (1999).
14. M. Gothert, M. Garbard, J. A. Hey, et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **73**(5), 558 – 564 (1995).
15. S. Liu, Y. Xia, H. Hu, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **26**, 397(1), 49 – 54 (2000).
16. C. A. Rizzo, S. Tozzi, M. E. Monahaiyt, al., *Eur. J. Pharmacol.*, **27**, 294(1), 329 – 335 (1995).
17. H. Schworer, A. Reimann, G. Ramadori and K. Racke, *Naynin-Smiedeberg Arch. Pharmacol.*, **350**(4), 375 – 379 (1994).
18. A. Yokotani, Y. Muracami, S. Okada, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **24**, 392(1 – 2), 23 – 29 (2000).
19. G. Soldani, S. Bertini, A. Rouleau, et al., *Dig. Dis. Sci.*, **44**(12), 2380 – 2385 (1999).
20. G. Soldani, M. Garbard, L. Intorre, et al., *Scand. J. Gastroenterol.*, **31**(7), 631 – 638 (1996).
21. L. J. Jennings, G. M. Salido, G. A. Pariente, et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **74**(6), 744 – 752 (1996).
22. J. Sirois, G. Menard, A. S. Moses and E. Y. Bissonette, *J. Immunol.*, **15**, 164(6), 2964 – 2970 (2000).
23. L. Stanovnik and M. Logonder-Mlinsek, *Pflugers Arch.*, **431**(6 Suppl 2), 219 – 220 (1996).
24. N. Oudart, L. E. Kim, J. L. Burgaud, et al., *Ann. Pharm. Fr.*, **54**(5), 217 – 222 (1996).
25. R. S. Vollinga, O. P. Zuiderveld, H. Scheerens, et al., *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **14**, 747 – 751 (1992).
26. H. Stark, K. Purand, A. Huls, et al., *Abstr. of 11th Noordwijkhout-Camerino symposium "Trends in drug research"*, Noordwijkhout, the Netherlands (1997), post. 20.
27. X. Ligneau, J. Lin, G. Vanni-Mercier, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **287**(2), 658 – 666 (1998).
28. A. Sasse, K. Kiec-Kononowicz, H. Stark, et al., *J. Med. Chem.*, **42**(4), 593 – 600 (1999).
29. A. Sasse, B. Sadek, X. Ligneau, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(17), 3335 – 3343 (2000).
30. R. Leeurs, R. S. Vollinga and H. Timmerman, *Prog. Drug. Research.*, **45**, 107 – 165 (1995).
31. J. T. Laitinen and M. Jokinen, *J. Neurochem.*, **71**(2), 808 – 816 (1998).
32. T. Nickel, U. Bauer, E. Schlicker, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **132**(8), 1665 – 1672 (2001).
33. N. Peitsaro, O. V. Anichtchik and P. Panula, *J. Neurochem.*, **75**(2), 718 – 724 (2000).
34. C. R. Ganellin, A. Fkyerat, S. K. Hosseini, et al., *J. Pharmacol. Belg.*, **50**(2 – 3), 179 – 187 (1995).
35. E. Schlicker, K. Fink, M. Hinterthaler and M. Gothert, *Arch. Pharmacol.*, **340**, 633 – 638 (1989).
36. J. A. Hey, R. Aslanian, D. C. Bolser, et al., *Arzneimittelforsch.*, **48**(9), 881 – 888 (1998).

37. H. Van der Goot, M. J. P. Schepers, G. J. Sterk and H. Timmerman, *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 511 – 517 (1992).
38. R. C. Vollinga, J. P. De Koning, F. P. Jansen, et al., *J. Med. Chem.*, **37**, 332 – 336 (1994).
39. R. C. Vollinga, W. M. Menge, R. Leurs and H. Timmerman, *J. Med. Chem.*, **38**, 266 – 271 (1995).
40. J. G. Phillips, M. A. Khan, E. Fadnis, et al., *Abstr. of 11th Noordwijkhout-Camerino symposium "Trends in drug research"*, Noordwijkhout, the Netherlands (1997), post. C5.
41. R. C. Vollinga, W. M. Menge, R. Leeurs and H. Timmerman, *J. Med. Chem.*, **38**(1 – 2), 2244 – 2250 (1995).
42. D. Vohora, S. N. Pal and K. K. Pillai, *Life Sci.*, **66**(22), 297 – 301 (2000).
43. H. Stark, K. Purand, X. Ligneau, et al., *J. Med. Chem.*, **39**(5), 1157 – 1163 (1996).
44. M. Kathmann, E. Schlicker, I. Marr, et al., *Naynin-Smiedeberts Arch. Pharmacol.*, **358**(6), 623 – 627 (1998).
45. I. R. Graig, M. J. Tozer and P. T. Wright, *Org. Lett.*, **3**(3), 369 – 371 (2001).
46. R. Wolin, M. Conolly, A. Afonso, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**(16), 2157 – 2162 (1998).
47. M. J. Tozer, E. A. Harper, S. B. Kalindjian, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**(13), 1825 – 1830 (1999).
48. M. J. Tozer, I. M. Buck, T. Cooke, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**(21), 3103 – 3108 (1999).
49. R. Aslanian, J. E. Brown, N. Y. Shih, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**(16), 2263 – 2268 (1998).
50. S. Reidemeister, H. Stark, X. Ligneau, et al., *Pharmazie*, **55**(2), 83 – 86 (2000).
51. M. Mor, F. Bordini, C. Silva, et al., *Farmacol.*, **55**(1), 27 – 34 (2000).
52. I. D. Linney, I. M. Buck, E. A. Harper, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(12), 2362 – 2370 (2000).
53. M. Imamura, N. Seyedi, H. M. Lander and R. Levi, *Circ. Res.*, **77**(1), 206 – 210 (1995).
54. M. Imamura, H. M. Lander and R. Levi, *Circ. Res.*, **78**(3), 475 – 781 (1996).
55. K. Onodera and T. Watanabe, *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, **15**(2), 87 – 102 (1995).
56. G. Morini, D. Grandi, G. Bertaccini, et al., *Pharmacol.*, **59**(4), 192 – 200 (1999).
57. G. Morini, D. Grandi, H. Stark and W. Schunack, *Br. J. Pharmacol.*, **129**, 1597 – 1600 (2000).
58. М. И. Кадымов, Т. С. Полякова, Т. Н. Владимирова, *Вестн. оториноларингол.*, **5**, 49 – 50 (1998).
59. H. Wasilewska and T. M. Domzal, *Neurol. Neurochir. Pol.*, **33**(1), 63 – 69 (1999).
60. J. K. Dziadziola, E. L. Laurikainen, J. D. Rachel and W. S. Quirk, *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **120**(3), 400 – 405 (1999).
61. H. Yokoyama, K. Onodera, K. Maeyama, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **260**(1), 23 – 28 (1994).
62. K. Onodera, S. Miyazaki, M. Imamura, et al., *Naynin-Smiedeberts Arch. Pharmacol.*, **357**(5), 508 – 513 (1998).
63. C. Perez-Garcia, L. Morales, M. V. Cano, et al., *Psychopharmacol. Berl.*, **142**(2), 215 – 220 (1999).

Поступила 18.02.02