

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1986

Внимание! Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности. Используйте сканированный графический вариант.

Archive of journal

Voprosy meditsinskoi khimii

ISSN 0042-8809

1986

Attention! OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible. Use scanned picture as standard.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ XXXII

ВЫПУСК 2

МАРТ—АПРЕЛЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ



МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1986

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

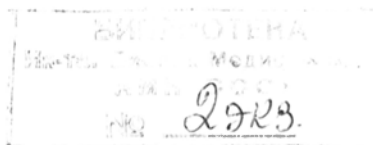
Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. И. МАЗУРОВ (зам. главного редактора), Т. Т. БЕРЕЗОВ, Е. Н. ГЕРАСИМОВА,
В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН, Л. А. ЛОК-
ШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ, Е. Л. РО-
ЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ (ответственный секретарь), В. А. САКС, С. Е. СЕ-
ВЕРИН, В. Б. СПИРИЧЕВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)
БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)
БЫЧКОВ С. М. (Москва)
КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)
КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)
ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)
ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
ТЯХЕПЫЛЬД Л. Я. (Тарту)
УТЕВСКИЙ А. М. (Харьков)
ШАПОТ В. С. (Москва)
ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)
ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)



Адрес редакции журнала:

Москва, Солянка, 14

АМН СССР

Тел. 297-16-44

Зав. редакцией Л. А. Фирсова

изоформ АльДГ не обнаружено. Таким образом, в данном случае отбор крыс позволил выявить половой полиморфизм в активности цитозольных АльДГ у крыс, предпочитающих этанол.

Необходимо отметить, что при отборе животных по признаку предрасположенности к этанолу (за последние 5 лет $n=587$) процент крыс, предпочитающих этанол, среди общей популяции составлял для самцов ~ 16 , для самок ~ 10 , т. е. он не совпадал с распределением у животных разного пола вариантов с преобладанием только трех или только четырех цитозольных изоэнзимов.

По-видимому, нельзя отождествлять феномен предпочтения этанола с изначальной к нему чувствительностью. На основании полученных данных пока невозможно дать однозначный ответ о наличии корреляции между активностью или присутствием какого-либо изофермента АльДГ цитозоля и митохондрий печени и предпочтительностью к этанолу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баньковский А. А. — В кн.: Биохимия алкоголизма. Минск, 1980, с. 16.
2. Островский Ю. М., Садовник М. Н., Ведицко М. Г., Горенштейн Б. И. — Вестн АН БССР, 1976, № 5, с. 96—99.

3. Deitrich R. A. — Biochem. Pharmacol., 1966, vol. 15, p. 1911—1922.
4. Deitrich R. A., Troxell P. A. — Arch. Biochem., 1975, vol. 166, p. 543—548.
5. Deitrich R. A., Collins A. G., Erwin V. G. — J. biol. Chem., 1972, vol. 247, p. 7232—7236.
6. Feinstein R. N., Cameron E. C. — Biochem. biophys. Res. Commun., 1972, vol. 48, p. 1140—1146.
7. Goedde H. W., Harada S., Agarwal D. P. — Hum. Genet., 1979, vol. 51, p. 331—334.
8. Harada S., Misawa S., Agarwal D. P., Goedde H. W. — Amer. J. hum. Genet., 1980, vol. 32, p. 8—15.
9. Thurman R. G. — In: Alcohol and Aldehyde Metabolizing Systems. New York, 1974, vol. 1, p. 101—113.
10. Tollmar S. O. C., Petersson H., Kiessling K. H. — Biochem. J., 1973, vol. 135, p. 577—586.
11. Tollmar S. O. C. — Acta Univ. Upsal., 1974, N 289, p. 1—45.
12. Worsford M., Marshall M. J., Ellis E. B. — Analyt. Biochem., 1977, vol. 79, p. 152—156.

Поступила 25.01.85

ISOENZYMES OF ALDEHYDE DEHYDROGENASE IN RAT LIVER AND ITS POSSIBLE ROLE IN PREFERENCE TO ETHANOL

A. A. Bankovsky, Yu. M. Ostrovsky,
V. I. Satanovskaya

Institute of Biochemistry, Academy of Sciences
of the Byelorussian SSR, Grodno

Isoenzymatic spectrum of aldehyde dehydrogenase (AIDH) has been studied in the liver of rats of both sexes. The absence or presence of the fourth isoenzyme of AIDH is apparently an indicator of predisposition of rats to ethanol consumption.

УДК 616.33/.34 + 616.24]-006.6-07:[616.153.1:577.152.143 + 616.154:577.175.823

Н. А. Филатова

АКТИВНОСТЬ АМИНОКСИДАЗЫ И СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА В КРОВИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ЛЕГКИХ

Лаборатория физиологии клетки Института цитологии АН СССР, Ленинград

За последние годы получен значительный экспериментальный материал о роли биогенных аминов, и в том числе серотонина, в разнообразных физиологических и патологических процессах [6]. Ключевыми ферментами обмена этих соединений являются аминоксидазы (АО). Следует отметить, что при их участии в процессе окислительного дезаминирования биогенных аминов образуются соединения, обладающие специфическими свойствами и высокой биологической активностью [2]. В настоящее время имеются данные о существенных измене-

ниях активности сывороточных и тканевых АО у больных со злокачественными опухолями различной локализации [3]. Как известно, существует несколько основных типов АО: моноамин: O_2 -оксидоредуктаза дезаминирующая (МАО, КФ 1.4.3.4), диамин: O_2 -оксидоредуктаза (ДАО, КФ 1.4.3.6) и сывороточная АО.

Показано, что при раке легких и щитовидной железы происходит увеличение активности ДАО сыворотки крови (с ^{14}C -путресцином в качестве субстрата) [11, 12]. При изучении активности тромбоцитарной МАО (с

серотонином, тирамином и триптамином в качестве субстратов) у больных раком различной локализации установлено повышение ее по сравнению с активностью у здоровых людей [15]. Существенное значение для окислительного дезаминирования аминов крови имеет сывороточная АО. Состояние активности АО при злокачественных опухолях у человека изучено недостаточно. В доступной литературе мы нашли лишь одно сообщение об изучении активности АО при раке [16].

При исследовании канцерогенеза большой интерес представляет также изучение содержания эндогенного серотонина в крови. В литературе имеются сообщения о влиянии серотонина на опухолевый рост и изменении его содержания в крови при раке различных локализаций [17]. Однако работы, посвященные этому вопросу, немногочисленны и результаты их противоречивы. Так, при раке легких отмечается как увеличение содержания серотонина в крови [4], так и отсутствие достоверных различий по сравнению со здоровыми донорами [14], а при раке желудка наблюдали как увеличение [9], так и уменьшение [1] содержания серотонина в крови.

Целью настоящей работы явилось изучение активности сывороточной АО с серотонином в качестве субстрата и наряду с этим определение содержания эндогенного серотонина в крови у больных раком желудочно-кишечного тракта и легких. Работа проводилась на базе НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова во II хирургическом (зав. проф. Р. И. Вагнер) и в IV хирургическом отделении (зав. — проф. Р. А. Мельников).

Методика

Активность АО исследовали в сыворотке крови у 37 больных раком III—IV стадии (у 9 человек был рак желудка, у 17 — рак кишечника и у 11 — рак легких) до операции. Больные не получали ни лучевой, ни лекарственной терапии. Сыворотка крови 18 здоровых доноров составила контрольную группу.

Активность сывороточной АО с серотонином в качестве субстрата определяли, как описано в литературе [5]. Об активности АО судили по убыли серотонина. Полученные результаты выражали в наномолях окисленного субстрата за 1 мин на 100 мл сыворотки. Содержание серотонина в инкубационных пробах определяли флуоресцентным методом, основанным на переводе его во флуорофор путем конденсации с

о-фталевым альдегидом, образующим сильно флуоресцирующие комплексы с 3,5-замещенными индолами, и проведением последующей флуориметрии [7].

Исследование серотонина в крови проводили у 69 больных раком III—IV стадии (у 26 больных был рак желудка, у 28 — рак кишечника и у 15 — рак легких). В качестве контроля была исследована кровь 48 здоровых доноров. Общий серотонин (ОС) определяли в плазме крови, богатой тромбоцитами (плазма КБТ). Плазму КБТ получали центрифугированием крови (кровь брали в 5 % ЭДТА из расчета 1 мл на 10 мл крови) при 95 г в течение 15 мин в полиэтиленовых пробирках. Свободный серотонин (СС) определяли в плазме, практически не содержащей тромбоцитов (плазма КНТ); ее получали центрифугированием плазмы КБТ при 1100 г в течение 25 мин. Для определения содержания серотонина в тромбоцитах (СТ) их осадок, полученный при центрифугировании плазмы КБТ, ресуспендировали в 0,9 % NaCl. Далее содержание ОС, СС, СТ определяли по методу, описанному выше. Содержание ОС и СС выражали в наномолях на 1 мл плазмы, а СТ — в наномолях на 10^9 тромбоцитов. Подсчет тромбоцитов, а также контроль за чистотой плазмы КНТ проводили в камере Горяева с помощью микроскопа с фазово-контрастной приставкой КФ-4. Результаты подвергали математической обработке методом вариационной статистики с использованием критерия Уилкоксона [8].

Результаты и обсуждение

Определение активности АО с серотонином в качестве субстрата в сыворотке крови здоровых доноров показало полное соответствие наших данных с данными, имеющимися в литературе [5, 10, 13].

При исследовании сыворотки крови онкологических больных было установлено, что величина активности АО существенно отличается от величины, характерной для нормы. Как видно из таблицы, активность АО снижена как при раке желудочно-кишечного тракта, так и при раке легких. Изменения активности АО при раке желудка и раке кишечника имели сходный характер. В обоих случаях отмечали ее уменьшение соответственно в 2,4 и 2,2 раза по сравнению со здоровыми донорами. Наиболее значительное снижение (в 4,2 раза) активности АО по сравнению с нормой имело место у больных с опухолями легких.

В таблице представлены также данные о содержании серотонина в крови больных раком. По нашим данным, независимо от локализации опухоли как при раке желудка и кишечника, так и при раке легких имеется определенная тенденция к увеличению содержания ОС, СС и СТ. Наиболее

Активность сывороточной АО и содержание серотонина в крови у онкологических больных и у здоровых доноров ($M \pm m$)

Группа обследованных	Активность АО, нмоль/мин/100 мл	ОС, нмоль/мл	СС, нмоль/мл	СТ, нмоль/10 ⁹ тромбоцитов
Здоровые (доноры)	59,2±0,6 (18)	0,698±0,023 (48)	0,193±0,011 (35)	2,89±0,17 (20)
Больные раком:				
кишечника	26,7±0,3 (17)	0,891±0,045 (28)	0,267±0,051 (9)	3,46±0,23 (26)
<i>P</i>	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
желудка	25,0±0,4 (9)	0,778±0,040 (26)	0,216±0,023 (13)	3,46±0,23 (24)
<i>P</i>	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
легких	14,2±0,5 (11)	0,840±0,051 (15)	0,306±0,074 (5)	3,92±0,06 (14)
<i>P</i>	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05

Примечание. Достоверность различий вычисляли по сравнению с показателями у здоровых доноров. В скобках указано число наблюдений.

выраженное увеличение содержания серотонина отмечали у больных раком легкого и кишечника, при раке желудка эти изменения были выражены слабее. Самое значительное достоверное повышение содержания СТ отмечали у больных раком легкого ($p < 0,05$). Увеличение содержания серотонина в крови на 15—20 % при раке отмечали и другие авторы, которые нашли также наиболее выраженное увеличение содержания серотонина при раке легких и кишечника и слабо выраженное (или отсутствие изменений) при раке желудка [14]. Рассматривая полученные результаты определения содержания серотонина в крови, необходимо иметь в виду возможность генетически и физиологически обусловленной вариабельности исследованных показателей у различных людей, на что указывают некоторые авторы [6]. В связи с тем что все обследованные больные имели высокую степень распространенности опухолевого процесса (III—IV стадия), возможна также зависимость между степенью метастазирования и содержанием серотонина в крови. Найдено, что на I стадии опухолевого процесса имеет место даже некоторое уменьшение содержания серотонина в крови, а при развитии метастазов содержание его увеличивается и может превышать норму [4, 9]. Наряду с этим, согласно нашим данным, при распространенном опухолевом процессе имеет место определенная зависимость между увеличением содержания серотонина в крови, с одной стороны, и уменьшением активности сывороточной АО — с другой. Различия в степени уменьшения активности АО в (2—4 раза)

и увеличение содержания серотонина (в среднем на 20 %) могут, вероятно, объясняться наличием компенсаторных механизмов для поддержания физиологического уровня серотонина в крови *in vivo* в связи с ролью его, в частности, в системе свертывания крови.

В заключение следует отметить, что установленное нами значительное изменение активности АО у онкологических больных может иметь существенное значение не только для характеристики изменения в состоянии фермента при развитии патологического процесса в организме, но и служить в будущем, возможно, в качестве одного из диагностических показателей, особенно при распространенном опухолевом процессе.

ЛИТЕРАТУРА

- Агаев Б. А., Булиев Б. Г. — *Вопр. онкол.*, 1977, № 5, с. 50—54.
- Gorkin V. Z. — *Adv. anc. Pharm and Chemother.*, 1973, v. 11, p. 1—50.
- Горкин В. З. Аминоксидазы и их значение в медицине. М., 1981, с. 282—322.
- Дубилей П. В., Спирин Г. Н. — *Вопр. онкол.*, 1971, № 5, с. 12—16.
- Ильичева Р. Ф., Горкин В. З. — *Лаб. дело*, 1979, № 9, с. 534—536.
- Курский М. Д., Бакшеев Н. С. Биохимические основы механизма действия серотонина. Киев, 1974, с. 9—55.
- Лобода Е. Б., Макаров Ю. А. — *Лаб. дело*, 1974, № 4, с. 219—221.
- Мюллер П., Пойман П., Шторм Р. — В кн.: *Таблицы по математической статистике*. М., 1982, с. 228—234.
- Подильчак М. Д., Абрамович Е. С., Рудный Р. В. — *Вопр. онкол.*, 1970, № 1, с. 42—46.

10. Строев Е. А., Гусак Ю. К. — Лаб. дело, 1983, № 5, с. 13—14.
11. Baylin S. B., Beawen M. A., Engelman K., Sjoerdsma A. — New Engl. J. Med., 1970, vol. 283, p. 1239—1244.
12. Baylin S. B., Abeloff M. D., Wieman K. C. et al. — Ibid., 1975, vol. 293, p. 1286—1290.
13. Bond P., Cundall R. — Clin. chim. Acta, 1977, vol. 80, p. 317—326.
14. Crowford N. — Ibid., 1965, vol. 12, p. 274—281.
15. Feldman J. M. — Cancer (Philad.), 1979, vol. 44, p. 1751—1756.
16. Lewinsohn R. — Clin. chim. Acta, 1977, vol. 81, p. 247—256.
17. Snyder S. H., Axelrod S., Zweig M. — Biochem. Pharmacol., 1965, vol. 14, p. 831—835.

Поступила 30.10.84

ACTIVITY OF AMINE OXIDASE AND CONTENT OF SEROTONIN IN BLOOD OF PATIENTS WITH CARCINOMAS OF GASTRO-INTESTINAL TRACT AND OF LUNG TISSUE

N. A. Filatova

Laboratory of Cell Physiology, Institute of Cytology, Academy of Sciences of the USSR, Leningrad

Activity of amine oxidase <using serotonin as a substrate> and content of serotonin were studied in blood of healthy persons and in patients with carcinoma of stomach, intestine and lung at the III-IV steps of the disease. In the patients with carcinoma of gastrointestinal tract the amine oxidase activity was decreased 2-fold and in the patients with carcinoma of lung it was decreased 4-fold as compared with controls. At the same time, content of serotonin was increased both in blood plasma and in blood platelets of the patients. The increase in content of serotonin depends on localization of the tumors.

УДК 616.35.015.1-06:547.962.6]-019-08

А. Н. Мартинчик, Г. И. Бондарев

АКТИВНОСТЬ ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗЫ И ГЛУТАТИОН-S-АРИЛТРАНСФЕРАЗЫ В ПЕЧЕНИ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ ГЛУТАТИОНА

Институт питания АМН СССР, Москва

Глутатион — L-γ-глутамил-L-цистеинилглицин — является основным тиоловым компонентом большинства живых клеток. Концентрация глутатиона в клетках млекопитающих чрезвычайно высока. Так, в печени и почках его содержание составляет 5—10 мМ, в мозге — 3,5 мМ, в крови и скелетных мышцах — около 1 мМ [6, 9]. Клеточный пул глутатиона формируется в результате динамического равновесия процессов биосинтеза, деградации, межорганного перераспределения и транспорта, окислительно-восстановительных превращений и реакций конъюгации с электрофильными соединениями [1, 2, 11]. Каждый из процессов катализируют специальные ферменты. Считается, что лимитирующим звеном в биосинтезе глутатиона выступает доступность аминокислот-предшественников и в первую очередь цистеина [5, 16]. Величины K_m глутатионсинтезирующих ферментов печени для цистеина составляют $2,5 \times 10^{-3}$ М, а реальная концентрация свободного цистеина в гепатоцитах не превышает $2 \cdot 10^{-4}$ М, поэтому даже незначительное снижение concentra-

ции цистеина в печени при недостаточном поступлении его с пищей вызывает быстрое снижение концентрации глутатиона [17].

Функциональная роль высокоспецифичной цитоплазматической глутатионредуктазы (КФ 1.6.4.2) заключается в генерации восстановленного глутатиона из его дисульфидной формы. Восстановленный глутатион составляет 95—98 % всего клеточного пула глутатиона как в печени, так и в других тканях [7, 18]. Другая группа ферментов цитозоля печени — многочисленные формы глутатион-S-трансферазы (КФ 2.5.1.18) — напротив, катализируют необратимый процесс конъюгации восстановленного глутатиона с электрофильными чужеродными соединениями, являющийся начальной стадией биосинтеза меркаптуровых кислот — продуктов деградации глутатионовой части конъюгата [4, 8, 10].

Если активность ферментов биосинтеза глутатиона регулируется доступностью предшественников и уровнем самого глутатиона по типу обратной связи [13], то роль других ферментов,