

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1992

Том 38 выпуск 3

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

1992

Volume 38 issue 3

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>

физиологических механизмов, как сопряжение возбуждения и сокращения, расслабление и сокращение миокарда. Можно полагать, что депрессия сократительной функции миокарда в приступном периоде бронхиальной астмы может быть вызвана длительной гипоксией, оказывающей существенное влияние на структуру и функцию клетки [10]. Выраженный дефицит АТФ приводит к нарушению мембранного транспорта Ca^{2+} , Na^+ , K^+ [2, 5]. Значительное увеличение внутриклеточного кальциевого пула вызывает снижение чувствительности саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов к триггерному действию Ca^{2+} . Свободный Ca^{2+} образует преципитаты в цитозоле клеток, нарушая тем самым процессы сопряжения возбуждения с сокращением, и становится причиной уменьшения контрактильной функции миокарда [2, 17]. Повреждение биомембран и избыток Ca^{2+} в клетке в условиях гипоксии оказывают отрицательное влияние на процессы окисления и окислительного фосфорилирования. Не исключено, что возможной причиной снижения процессов расслабления сердечной мышцы у таких больных являются нарушения в системе гликолиза и резкое падение уровня глюкозы в миокарде [9, 16]. Отмеченное у детей с угнетением сократительной функции миокарда повышение внутриклеточного уровня КМ может играть важную роль в регуляторных механизмах, направленных на генерацию силы сердечных сокращений. При этом активации сокращения миофибрилл компенсаторно могут способствовать мобилизация гликолиза, ингибирование ресинтеза гликогена, увеличение потребления кислорода, что обеспечивается повышенными концентрациями КМ и может предотвратить развитие сердечной недостаточности в периоде приступов бронхиальной астмы.

Таким образом, нарушения в комплексе $\text{КМ}-\text{Ca}^{2+}$, в определенной мере индуцированные ЦН, выявленные у детей в приступном периоде АБА, сопровождающейся изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, свидетельствуют о существенной роли этих биологически активных веществ в патогенетической цепи возникновения и формирования приступа удушья и в значительной степени определяют состояние сократительной функции миокарда. Адаптивный характер изменений уровня КМ может способствовать реализации внутриклеточных регуляторных процессов, направленных на уменьшение повреждающих эффектов органов и тканей у больных с указанным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергические болезни у детей / Под ред. М. Я. Студеникина, Т. С. Соколовой. — М., 1986. — С. 212.
2. Антипенко А. Е., Свидерская Е. В., Лыздова С. Н. // *Вопр. мед. химии.* — 1985. — № 4. — С. 70—73.
3. Баканов М. И., Середа Е. В., Мусаев А. Т. // *Циклические нуклеотиды и их роль при бронхолегочной патологии у детей.* — Ташкент, 1989. — С. 95.
4. Балаболкин И. И. // *Бронхиальная астма у детей.* — М., 1985. — С. 175.
5. Векслер В. И. // *Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра.* — 1987. — № 1. — С. 72—75.
6. Вельтищев Ю. Е., Юрьева Э. А., Воздвиженская Е. С. // *Вопр. мед. химии.* — 1987. — № 2. — С. 2—9.
7. Куликов В. Ю. // *Бюл. Сиб. отд. АМН СССР.* — 1985. — № 5. — С. 58—65.
8. Орлов С. Н. Кальмодулин. — М., 1987. — С. 212.

9. Bricknell O. L., Davies P. S., Opie L. H. // *J. molec. cell. Cardiol.* — 1981. — Vol. 13. — P. 941—945.
10. Cavieser J. D. // *J. Physiol. (Lond.).* — 1986. — Vol. 377. — P. 85.
11. Elz J. S. // *Amer. J. Cardiol.* — 1989. — Vol. 63, N 10. — P. 713.
12. England P. J. // *Biochem. Soc. Trans.* — 1988. — Vol. 16, N 4. — P. 503—505.
13. Graff-Lonnevig V., Kedein G. // *J. Allergy.* — 1985. — Vol. 76, N 1. — P. 59—63.
14. Massicof J. G., Cohen S. G. // *Ibid.* — 1986. — Vol. 78, N 5. — P. 954—958.
15. Means A. R., Lagace L., Gueriero V. // *J. Cell Biochem.* — 1982. — Vol. 20, N 4. — P. 317—330.
16. Morano J., Bache-Stolz C., Kalus A., Ruegg J. C. // *Basic. Res. Cardiol.* — 1988. — Vol. 83, N 4. — P. 350—359.
17. Triggler D. J. // *Brit. J. clin. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 20. — P. 213—219.

Поступила 18.12.90

SECONDARY INTRACELLULAR MEDIATORS AND THEIR REGULATING EFFECTS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA ATTACK AND HEART FAILURE

M. I. Bakanov, T. V. Bershova, I. I. Balabolkin, A. A. Gerasimov, I. L. Mikhailova

Institute of Pediatrics, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow

Components of the intracellular mediators system: calmodulin in leukocytes, Ca^{2+} and cyclic nucleotides in leukocytes and blood plasma were studied in children with attack of bronchial asthma and heart failure. Alterations in content of these biologically active substances correlated with clinical manifestations of bronchial asthma: severity of the disease, duration of the attack, contractile activity of myocardium. Calmodulin, Ca^{2+} and cyclic nucleotides were demonstrated to be involved in development of the asthmatic attack. Alterations in the system calmodulin- Ca^{2+} were related to adaptation and contributed to realization of regulating effects responsible for a decrease of impairments in tissues.

УДК 612.82.015.1:577.152.143].612.66].019.599.323.4

Н. Н. Войтенко

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ МОНОАМИНОКСИДАЗ МОЗГА МЫШЕЙ ЧЕТЫРЕХ ЛИНИЙ

Институт цитологии и генетики СО АН СССР, Новосибирск

Возрастная зависимость изменений активности моноаминоксидазы [(MAO) амин: кислород оксидоредуктаза (дезаминирующая) (содержащая флавын) КФ 1.4.3.4] у животных и человека четко установлена [1, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 19]. Полагают [3], что повышающаяся активность MAO Б при старении является причиной гибели дофаминовых нейронов, дофаминдефицитного состояния, ослабления дофаминергических влияний. Понижение активности MAO Б в головном мозгу стареющих особей депренило — специфическим ингибитором MAO Б, препятствовало гибели дофаминовых нейронов, возрастозависимому снижению физиологических функций, включая депрессию, половую активность, координацию движений, а также пролонгировало жизнь [18]. Наряду с этим известно, что скорость потери нейронов головного мозга непостоянна на протяжении всей жизни, а продолжительность жизни нейронов головного мозга коррелирует с продолжительностью жизни организма [13, 15]. Вместе с тем известна асинхронность созревания MAO типов А и В моз-

га, причем активность МАО А достигает таковую у взрослых животных раньше, чем активность МАО Б [17].

Связана ли продолжительность жизни животных с возрастным повышением активности МАО Б мозга при старении, остается неясным, неизвестно также, насколько значительны влияния генотипа на возрастные изменения активности МАО типов А и Б мозга. Кроме того, недостаточно изучено, существует ли синхронность в изменении активности МАО типов А и Б мозга при старении. Цель настоящей работы заключалась в изучении возрастных изменений активности МАО типов А и Б мозга мышей в зависимости от их генотипа.

Методика. Изучали мышей-самцов линий СС57/Вг, А/Не, С3Н/Не, СВА/Лас массой 21—25 г. За 2 дня до эксперимента животных рассаживали в индивидуальные клетки при свободном доступе к воде и корму. После быстрой декапитации из мозга выделяли ствол и полушария. Неразделенную фракцию митохондрий P_2 , содержащую МАО, получали путем дифференциального центрифугирования гомогената мозга в 0,32 М сахарозе. Активность МАО определяли по образованному в процессе дезаминирования аммиака [3]. В качестве субстратов использовали в насыщающих концентрациях (1 мМ) серотонин (МАО А) и бензиламин (МАО Б). Активность МАО выражали в наномолях аммиака на 1 мг белка в 1 мин. Белок определяли по Лоури.

Результаты и обсуждение. Полученные данные показали, что активность МАО Б ствола головного мозга с возрастом повышалась

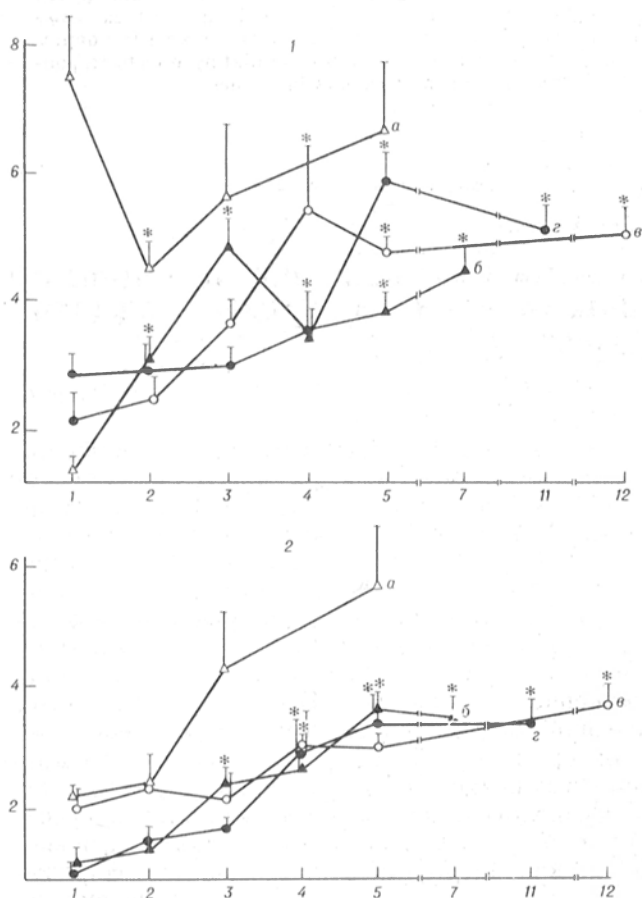


Рис. 1. Возрастные изменения активности МАО Б (в нмоль аммиака на 1 мг белка в 1 мин) в (1) стволе и (2) полушариях головного мозга мышей.

По оси абсцисс — возраст мышей, мес; по оси ординат — активность МАО. а — СВА/Лас; б — С3Н/Не; в — СС57/Вг; г — А/Не. Звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с одномесячными мышами.

у мышей С3Н/Не, СС57/Вг, А/Не одновременно. Так, у мышей С3Н/Не в двухмесячном возрасте активность МАО Б была уже выше, чем у одномесячных мышей. У мышей СС57/Вг в возрасте 4 мес и у 5-месячных мышей А/Не активность МАО типа Б становилась выше, чем у одномесячных. Активность МАО Б в полушариях мозга также повышалась одновременно на протяжении жизни мышей. У мышей С3Н/Не в возрасте 3 мес, у мышей А/Не в возрасте 4 мес и у мышей СС57/Вг в 12-месячном возрасте активность МАО Б становилась выше, чем у одномесячных мышей. При этом у мышей СС57/Вг, А/Не, С3Н/Не в стволе мозга возрастные изменения активности МАО Б были более выражены, чем в полушариях мозга (рис. 1).

Некоторую особенность представляла МАО Б мозга мышей СВА/Лас (сублиния, поддерживаемая в Институте цитологии и генетики СО АН СССР, Новосибирск). Мыши линии СВА/Лас в одномесячном возрасте имели наиболее высокую активность МАО Б в стволе мозга. На 2-м месяце жизни мышей СВА/Лас наблюдали снижение активности МАО Б, но в последующие 3 и 5 мес жизни активность МАО Б у этих мышей стремительно возрастала и в дальнейшем существенно не отличалась от активности МАО Б одномесячных мышей СВА/Лас.

У одномесячных мышей СВА/Лас в полушариях мозга активность МАО Б не была такой высокой, как в стволе, и находилась на уровне активности МАО Б мышей СС57/Вг, С3Н/Не, А/Не. В 5-месячном возрасте активность МАО Б мышей СВА/Лас в полушариях мозга становилась существенно выше, чем у одномесячных, и превышала активность МАО Б 5-месячных СС57/Вг, А/Не, С3Н/Не (см. рис. 1).

Активность МАО А (рис. 2) с возрастом также повышалась одновременно в зависимости от генотипа. Так, в стволе головного мозга у 4-месячных мышей С3Н/Не, 5-месячных мышей СС57/Вг

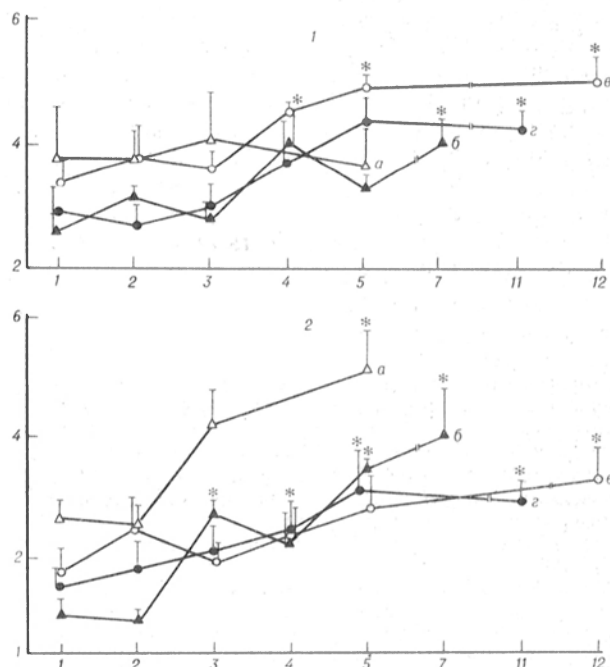


Рис. 2. Возрастные изменения активности МАО А.

Обозначения те же, что на рис. 1.

Отношение активности и МАО А к МАО Б в мозгу мышей

Возраст мышей, мес	CC57/Br		A/He		C3H/He		CBA/Lac	
	ствол	полушария	ствол	полушария	ствол	полушария	ствол	полушария
1	1,53	0,91	1,0	1,56	1,83	1,00	0,50	1,21
2	1,52	1,05	0,90	1,24	1,01	0,69	0,78	1,07
3	0,98	0,91	0,99	1,28	0,56	1,12	0,72	0,97
4	0,83	0,79	1,05	0,83	1,13	0,85	—	—
5	1,02	0,95	0,73	0,93	0,84	0,95	0,54	0,89
7	—	—	—	—	0,89	1,14	—	—
11	—	—	0,82	0,87	—	—	—	—
12	0,97	0,90	—	—	—	—	—	—

и А/He активность МАО А была выше, чем у одномесячных. Активность МАО А в полушариях мозга у мышей C3H/He, CC57/Br, A/He, как и в стволе, возрастала одновременно с увеличением возраста мышей (см. рис. 2). У мышей C3H/He в возрасте 3 мес, у мышей A/He в возрасте 4 мес и у мышей CC57/Br в возрасте 12 мес активность МАО А становилась выше, чем у одномесячных. При этом зависимое от возраста повышение активности МАО А в стволе мозга было выражено больше, чем в полушариях мозга (см. рис. 2).

Мыши CBA/Lac характеризовались еще одной особенностью: у одномесячных мышей CBA/Lac в стволе мозга активность МАО А не превышала активность МАО А других изучавшихся линий мышей, а в 5-месячном возрасте у мышей CBA/Lac активность МАО А находилась на уровне одномесячных. В полушариях мозга 5-месячных мышей CBA/Lac активность МАО А превосходила активность МАО А одномесячных. Наряду с этим следует отметить, что у одномесячных мышей CBA/Lac в полушариях мозга активность МАО А была самой высокой, а у мышей C3H/He — самой низкой.

Отношение активности МАО А к МАО Б при старении приближалось к 1 у всех изучавшихся линий мышей в стволе и полушариях головного мозга (см. таблицу). Отношение МАО А к МАО Б у одномесячных мышей превышало 1 в полушариях мозга у мышей A/He и CBA/Lac, а в стволе мозга у мышей CC57/Br и C3H/He. Мыши A/He выделялись среди других изучавшихся мышей тем, что превышающее 1 отношение МАО А к МАО Б сохранялось у них в течение первых 3 мес жизни в полушариях мозга.

У четырех изучавшихся линий мышей активность МАО Б мозга повышалась одновременно и в разной степени. В одномесячном возрасте в стволе мозга (см. рис. 1) у мышей CBA/Lac активность МАО Б была выше, чем у мышей C3H/He, в 5,3 раза, а в полушариях мозга (см. рис. 1) — в 2 раза. Молекулярные механизмы регуляции активности МАО Б у мышей ранее не изучали. Вместе с тем показано, что изучавшаяся нами сублиния мышей CBA/Lac обладает высокой предрасположенностью к каталепсии [4], которая, как было показано нами [2], у крыс сопровождается рядом изменений в молекулярных механизмах регуляции активности МАО, в частности у крыс с каталепсией существует индуцибельная МАО Б [2]. Не исключено, что у мышей CBA/Lac активность МАО Б в мозгу повышена также вследствие существования индуцибельной МАО Б в моз-

гу, поскольку более высокая активность МАО Б у мышей CBA/Lac была отмечена в стволе головного мозга, содержащем перикарионы нейронов, где индуцируется МАО Б, по сравнению с полушариями, содержащими нервные окончания этих нейронов.

Интересным представляется то, что мыши CBA/Lac с высокой активностью МАО Б и мыши C3H/He с более низкой активностью МАО Б в стволе мозга в одномесячном возрасте считаются долгожителями [5] (930 и 1031 день соответственно). Причина долгожительства мышей C3H/He, как и CBA/Lac, остается нераскрытой. Однако можно предположить, что более поздний подъем активности МАО Б у мышей C3H/He может сочетаться с более поздней дегенерацией дофаминовых нейронов, в то время как у мышей CBA/Lac, возможно, отсутствует один из субстратов МАО Б, предположительно метилфенилтетрагидропиридин [1], продукт окисления которого может приводить к дегенерации дофаминовых нейронов [3]. Обращает на себя внимание еще и тот факт, что мыши CC57/Br, которые отличались от A/He более поздним подъемом активности МАО Б в полушариях (см. рис. 1) и более ранним подъемом активности МАО Б в стволе (см. рис. 1), имели близкие значения продолжительности жизни — 17,48 и 16,7 мес соответственно [5, 11].

Таким образом, у изучавшихся четырех линий мышей при старении активность МАО Б повышалась одновременно, а уровень активности МАО Б не отражал продолжительность жизни мышей.

Мыши C3H/He по сравнению с мышами CBA/Lac обладали еще одной особенностью: более низкой активностью МАО А в полушариях мозга, содержащих синапсомы, не только в одномесячном возрасте, но и во все изучавшиеся возрастные периоды (см. рис. 2). Пониженную активность МАО А у мышей C3H/He по сравнению с мышами CBA/Lac в полушариях следует, вероятно, связывать с различиями в молекулярных механизмах регуляции активности МАО А в синапсоме на посттранскрипционном уровне.

Поскольку в стволе мозга, содержащем перикарионы моноаминергических нейронов, активность МАО А у мышей C3H/He по сравнению с мышами CBA/Lac существенно не различалась, можно предположить, что регуляция активности МАО у этих двух линий мышей на уровне транскрипции не имеет различий. Так как у мышей CC57/Br и A/He ни в стволе, ни в полушариях не отмечены существенные различия в активности МАО А в соответствующие возрастные периоды, можно по-

думать, что у этих двух линий мышей существует сходство в молекулярных механизмах регуляции активности МАО А и МАО В мозга на уровне транскрипции и на посттранскрипционном уровне.

Особое внимание следует уделить изменению соотношения активности МАО А и МАО В за счет повышенной активности МАО А. Известно, что экспериментальное понижение активности МАО А ее ингибиторами [20] сопровождалось понижением скорости обратного захвата дофамина (ДА), усиленным выбросом ДА в синаптическую щель, увеличенным пулом ДА на постсинаптических рецепторах, экстранейрональным деаминарованием ДА МАО В, ДА-дефицитным состоянием. При старении [16] в стриатуме и в диэнцефалоне повышалась активность интра-ДА-синаптосомальной МАО А и экстра-ДА-синаптосомальной МАО В с параллельным повышением скорости обратного захвата ДА. Повышенное отношение активности МАО А к МАО В (см. таблицу) в полушариях мозга мышей А/Не в возрасте 1, 2, 3 мес, можно думать, способствует появлению избытка ДА в мозгу. Это предположение совпадает с данными [6], показавшими, что у мышей А/Не во фронтальной коре уровень ДА выше, чем у других линий мышей. Поэтому можно предположить, что мыши А/Не в меньшей мере подвержены возникновению ДА-дефицитного состояния и заболеваний, которые связаны с дефицитом ДА.

Кроме того, известно, что мыши А/Не не занимали доминирующего положения в популяции, однако характеризовались высоким числом фертильных покрытий в микропопуляциях среди самцов мышей других генотипов, наиболее высоким уровнем тестостерона в плазме крови при половой активации, индуцированной эффектом присутствия самки, а при эмоциональном стрессе содержание тестостерона в плазме крови было самым низким [7, 8].

При старении происходит понижение отношения активности МАО А к МАО В у мышей СС57/Вг и С3Н/Не в стволе, а у мышей А/Не и СВА/Лас в полушариях мозга. Можно думать, что такое изменение в соотношении типов МАО мозга при старении влияет на уровни интра-ДА-синаптосомального и экстра-ДА-синаптосомального деаминарования ДА, что в конечном счете ведет к изменению пула ДА на постсинаптических рецепторах, который в зависимости от генотипа может быть неоднозначным [14], и нарушению ДА-зависимых функций. У мышей А/Не, по-видимому, деаминарование ДА при наблюдавшемся повышенном отношении МАО А к МАО В не приводит к дефициту ДА, которое сопровождалось бы ослаблением половой активности самцов мышей этой линии.

ЛИТЕРАТУРА

- Бурчинский Г. С. // *Вопр. мед. химии.*— 1982.— № 4.— С. 2—9.
- Войтенко Н. Н. // *Нейрохимия.*— 1990.— Т. 9.— С. 257—260.
- Горкин В. З. // *Пат. физиол.*— 1988.— № 2.— С. 89—93.
- Куликов А. В., Козлачкова Е. Ю., Попова Н. К. // *Меднаторы и поведение.*— Новосибирск, 1988.— С. 56—57.
- Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований.— М., 1983.— С. 40; 64; 66.
- Серова Л. И., Осадчук А. В., Науменко Е. В. // *Генетика.*— 1989.— Т. 25, № 4.— С. 691—698.

- Осадчук А. В., Науменко Е. В. // *Докл. АН СССР.*— 1981.— Т. 258, № 3.— С. 746—749.
- Осадчук А. В., Науменко Е. В. // *Там же.*— Т. 261, № 5.— С. 1238—1241.
- Baker P. C., Hoff K. M., Samsa J. M. // *Biol. Neonate.*— 1983.— Vol. 43.— P. 67—71.
- Bourgoin S., Artand F., Adrien J. et al. // *J. Neurochem.*— 1977.— Vol. 28.— P. 415—422.
- Curtis H. J. // *Science.*— 1963.— Vol. 141.— P. 689—694.
- Della Corte L., Collingham B. A. // *Biochem. Pharmacol.*— 1977.— Vol. 26.— P. 407—415.
- Flood D. G., Coleman P. D. // *Neurobiol. Aging.*— 1988.— Vol. 9.— P. 453—463.
- Godefroy F., Bassant M. H., Weil-Fugazza J., Lamour Y. // *Ibid.*— 1989.— Vol. 10, N 2.— P. 187—190.
- Johnson H. A., Erner S. // *Exp. Geront.*— 1972.— Vol. 7.— P. 111—117.
- Jossan S. S., Lindgren S., Orelund L. // *Pharmacol. Res. Commun.*— 1988.— Vol. 20, Suppl.— P. 93—95.
- Jourdikian F., Tabacoff B., Alivisatos G. A. // *Brain Res.*— 1975.— Vol. 93.— P. 301—308.
- Knoll J. // *Strategy in Drug Research.*— Amsterdam, 1982.— P. 107—135.
- Lewinsohn R., Glover V., Sandler M. // *Biochem. Pharmacol.*— 1980.— Vol. 29.— P. 1221—1230.
- Liccione J., Azzaro A. J. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*— Bd 337.— S. 151—158.

AGE-DEPENDENT CHANGES OF BRAIN MONOAMINE OXIDASE ACTIVITY IN MICE OF FOUR STRAINS

N. N. Voitenko

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Academy of Sciences of the USSR, Novosibirsk

Mice of strains CC57/Br, A/He, C3H/He and CBA/Lac were studied at the age of 1, 2, 3, 4 and 5 months old. Activities of monoamine oxidases A and B (MAO A and MAO B) were increased in brain tissue of all the mice strain studied with ageing, although not simultaneously and dissimilarly. The ratio MAO A/MAO B approximated to 1.0 in old animals. At the age of 1 month old the MAO A/MAO B ratio was more than 1.0 in brain stem of mice of CC57/Br and C3H/He strains as well as in hemispheres of mice of A/He and CBA/Lac strains. In mice of A/He strain the MAO A/MAO B ratio exceeding 1.0 maintained within the first three months. Possible correlation between the elevated MAO A/MAO B ratio and high sexual activity of the A/He strain mice is discussed.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 618.36/46-008.931:577.152.143]-074

А. З. Куркель, Л. Н. Аксенова, В. З. Горкин

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ФОРМЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ В РАСТУЩЕЙ ПЛАЦЕНТЕ ЧЕЛОВЕКА

Институт биологической и медицинской химии АМН СССР, Москва

Моноаминоксидаза (MAO) (КФ 1.4.3.4) является интегральным флавиносодержащим белком митохондриальных мембран, играющим важную роль в обмене биогенных аминов. В большинстве тканей MAO представлена двумя формами: MAO типа А и MAO типа В, имеющими разную чувствительность к избирательным ингибиторам и различающимися по субстратной специфичности [1]. MAO типа А высокочувствительны к таким ингибиторам, как хлоргилин [N-(2,4-дихлорфенокси) пропил-N-метил-2-пропилиламин Х НС1] и соединение Лилли 51641 [N-(о-хлорфе-