

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 meditsinskoj 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>

зиологических 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 клетки, 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 КМ— 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., Середя 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. Cavieres 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., Rüggy 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, СЗН/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

у мышей СЗН/Не, СС57/Вг, А/Не неодновременно. Так, у мышей СЗН/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 неодновременно на протяжении жизни мышей. У мышей СЗН/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, СЗН/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, СЗН/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, СЗН/Не (см. рис. 1).

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

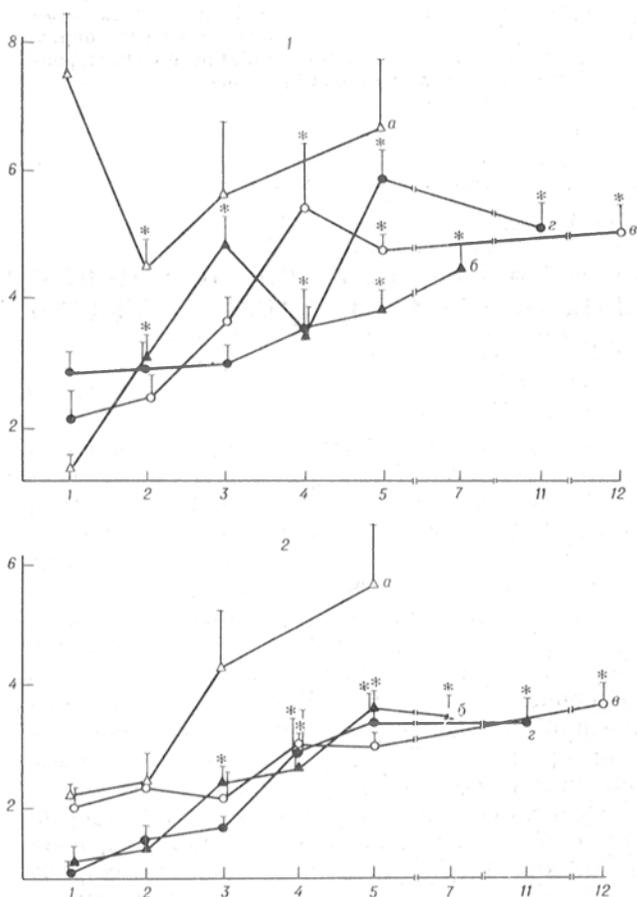


Рис. 1. Возрастные изменения активности МАО Б (в нмоль аммиака на 1 мг белка в 1 мин) в (1) стволе и (2) полушариях головного мозга мышей.

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

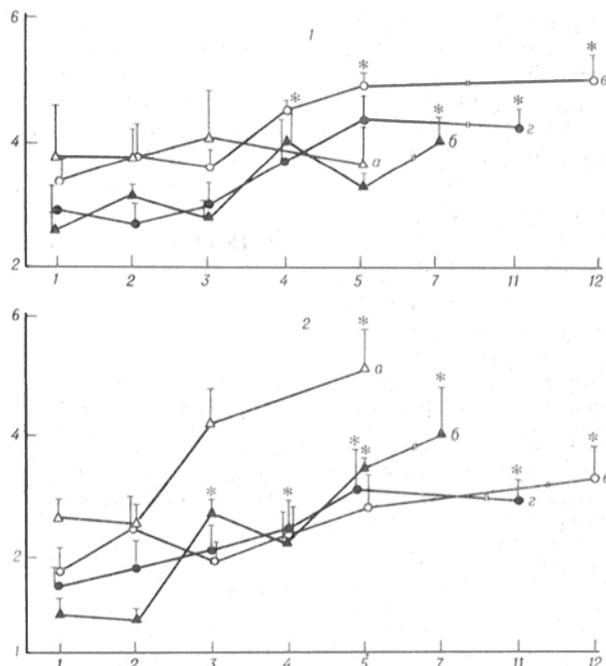


Рис. 2. Возрастные изменения активности МАО А.

Обозначения те же, что на рис. 1.

Отношение активности и MAO А к MAO Б в мозгу мышей

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

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

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

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

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

Интересным представляется то, что мыши СВА/Лас с высокой активностью MAO Б и мыши СЗН/He с более низкой активностью MAO Б в стволе мозга в одномесячном возрасте считаются долгожителями [5] (930 и 1031 день соответственно). Причина долгожительства мышей СЗН/He, как и СВА/Лас, остается нераскрытой. Однако можно предположить, что более поздний подъем активности MAO Б у мышей СЗН/He может сочетаться с более поздней дегенерацией дофаминовых нейронов, в то время как у мышей СВА/Лас, возможно, отсутствует один из субстратов MAO 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 MAO Б в полушариях (см. рис. 1) и более ранним подъемом активности MAO 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 MAO Б повышалась одновременно, а уровень активности MAO Б не отражал продолжительность жизни мышей.

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

Поскольку в стволе мозга, содержащем перикарионы моноаминергических нейронов, активность MAO А у мышей СЗН/He по сравнению с мышами СВА/Лас существенно не различалась, можно предположить, что регуляция активности MAO 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 MAO А в соответствующие возрастные периоды, можно по-

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

Особое внимание следует уделить изменению соотношения активности MAO А и MAO Б за счет повышенной активности MAO А. Известно, что экспериментальное понижение активности MAO А ее ингибиторами [20] сопровождалось понижением скорости обратного захвата дофамина (ДА), усиленным выбросом ДА в синаптическую щель, увеличенным пулом ДА на постсинаптических рецепторах, экстранейрональным дезаминированием ДА MAO Б, ДА-дефицитным состоянием. При старении [16] в стриатуме и в диэнцефалоне повышалась активность интра-ДА-синаптосомальной MAO А и экстра-ДА-синаптосомальной MAO Б с параллельным повышением скорости обратного захвата ДА. Повышенное отношение активности MAO А к MAO Б (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 MAO А к MAO Б у мышей СС57/Br и СЗН/Не в стволе, а у мышей А/Не и СВА/Lac в полушариях мозга. Можно думать, что такое изменение в соотношении типов MAO мозга при старении влияет на уровни интра-ДА-синаптосомального и экстра-ДА-синаптосомального дезаминирования 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, дезаминирование ДА при наблюдавшемся повышенном отношении MAO А к MAO Б не приводит к дефициту ДА, которое сопровождалось бы ослаблением половой активности самцов мышей этой линии.

ЛИТЕРАТУРА

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

7. Осадчук А. В., Науменко Е. В. // *Докл. АН СССР.*— 1981.— Т. 258, № 3.— С. 746—749.
8. Осадчук А. В., Науменко Е. В. // *Там же.*— Т. 261, № 5.— С. 1238—1241.
9. Baker P. C., Hoff K. M., Samsa J. M. // *Biol. Neonate.*— 1983.— Vol. 43.— P. 67—71.
10. Bourgoin S., Artand F., Adrien J. et al. // *J. Neurochem.*— 1977.— Vol. 28.— P. 415—422.
11. Curtis H. J. // *Science.*— 1963.— Vol. 141.— P. 689—694.
12. Della Corte L., Collingham B. A. // *Biochem. Pharmacol.*— 1977.— Vol. 26.— P. 407—415.
13. Flood D. G., Coleman P. D. // *Neurobiol. Aging.*— 1988.— Vol. 9.— P. 453—463.
14. Godefroy F., Bassant M. H., Weil-Fugazza J., Lamour Y. // *Ibid.*— 1989.— Vol. 10, N 2.— P. 187—190.
15. Johnson H. A., Erner S. // *Exp. Geront.*— 1972.— Vol. 7.— P. 111—117.
16. Jossan S. S., Lindgren S., Orelund L. // *Pharmacol. Res. Commun.*— 1988.— Vol. 20, Suppl.— P. 93—95.
17. Jourdikian F., Tabacoff B., Alivisatos G. A. // *Brain Res.*— 1975.— Vol. 93.— P. 301—308.
18. Knoll J. // *Strategy in Drug Research.*— Amsterdam, 1982.— P. 107—135.
19. Lewinsohn R., Glover V., Sandler M. // *Biochem. Pharmacol.*— 1980.— Vol. 29.— P. 1221—1230.
20. 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 СС57/Br, А/Не, СЗН/Не and СВА/Lac were studied at the age of 1, 2, 3, 4 and 5 months old. Activities of monoamine oxidases А and В (MAO А and MAO В) were increased in brain tissue of all the mice strain studied with ageing, although not simultaneously and dissimilarly. The ratio MAO А/MAO В approximated to 1.0 in old animals. At the age of 1 month old the MAO А/MAO В ratio was more than 1.0 in brain stem of mice of СС57/Br and СЗН/Не strains as well as in hemispheres of mice of А/Не and СВА/Lac strains. In mice of А/Не strain the MAO А/MAO В ratio exceeding 1.0 maintained within the first three months. Possible correlation between the elevated MAO А/MAO В ratio and high sexual activity of the А/Не 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 флавинодержущим 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-пропиламин × HCl] и соединение Лилли 51641 [N-(о-хлорфе-