

ОБЗОРЫ

© А.Е.МЕДВЕДЕВ, 1996
УДК 616.89-07:616.153.1:155.152.1

ТРИБУЛИН — ЭНДОГЕННЫЙ ИНГИБИТОР МОНОАМИНОКСИДАЗ: (ПОСВЯЩЕНИЕ МЕРТОНУ САНДЛЕРУ)

А.Е.МЕДВЕДЕВ

НИИ Биомедицинской химии РАМН, Погодинская ул. 10, Москва, 119832
Россия; Факс: (095)245-0857)

Трибулин — эндогенный ингибитор моноаминоксидаз и связывания бензодиазепиновых рецепторов, экстрагируемый из биологических жидкостей и тканей млекопитающих и человека в этилацетат. Его содержание в организме увеличивается при различных видах стресса. В последнее время идентифицировано несколько химических компонентов трибулина. Изатин — селективный ингибитор моноаминоксидазы Б, эфиры индолуксусной и 4-гидроксифенилуксусной кислот, а также 4-гидроксифенилэтанол избирательно тормозят МАО А. Обсуждается биомедицинское значение трибулина и его компонентов.

1. Введение

Моноаминоксидаза (МАО) (амин:кислород оксидоредуктаза (дезаминирующая) (содержащая флаavin) К.Ф. 1.4.3.4) играет центральную роль в метаболизме биогенных аминов, многие из которых выполняют нейромедиаторные функции в живых организмах [1,2]. Изучение на протяжении более 60 лет принципов функционирования МАО позволило выявить важное значение этого фермента в развитии ряда нейро-психических расстройств [3,4] и создать новый класс лекарственных препаратов — антидепрессантов-ингибиторов МАО, третье поколение которых находит все более широкое применение в медицине [5-8].

За последние годы заметно возрос интерес к эндогенной регуляции активности моноаминоксидаз. Фосфорилирование внешних мембран митохондрий *in vitro* цитозольной цАМФ-зависимой протеинкиназой сопровождается изменением активности моноаминоксидаз [9]. Этот эффект, исчезающий после сольюбизации мембран детергентом, авторы объясняют изменением поверхностного заряда внешней мембраны митохондрий [9]. Недавно обнаруженный пептид головного мозга нейрокатин тормозит активность МАО при инкубации с синаптосомами головного мозга крысы [10-11]. Предварительное разрушение синапсом предупреждает торможение активности МАО, что свидетельствует в пользу опосредованного механизма действия нейрокатина [10-11].

Однако в центре внимания по-прежнему остается изучение веществ, непосредственно влияющих на активность моноаминоксидаз [12-15].

Эндогенные регуляторы активности МАО обнаружены во многих тканях и биологических жидкостях млекопитающих и человека [2, 12, 14-15]. В настоящем обзоре, который посвящается 70-летию юбилею видного специалиста клинической нейрхимии и психофармакологии профессора Лондонского университета Мертон Сандлера, обобщены результаты исследований структуры и биомедицинской роли трибулина, открытого в лаборатории этого ученого.

2. История открытия

Трибулин — эндогенный небелковый ингибитор МАО и связывания бензодиазепиновых рецепторов [16] первоначально был обнаружен в моче человека [17] при попытке разработать простой метод оценки экскреции тирамина, основанный на конкурентном торможении активности МАО тест-систем, содержащих меченый тирамин в качестве субстрата [18]. Однако и без нагрузки добровольцев тирамином все использованные образцы мочи вызывали гораздо более сильное ингибирование МАО, чем этого можно было ожидать, исходя из данных о содержании тирамина в моче. Ингибирование МАО-А препаратами мочи было смешанного типа, в то время как ингибирование МАО-Б носило более сложный характер [17]. Основные и ряд минорных компонентов мочи, включая известные метаболиты моноаминов, таким действием не обладали [17]. Ингибитор МАО экстрагировался в этилацетат и имел молекулярную массу около 180 Да [17]. Его содержание в моче человека увеличивалось при различных состояниях тревоги и стресса. Это позволило проф. Сандлеру назвать обнаруженный ингибитор

*no clinical isolates
naglon ash. and Trieb.*

трибулином (производное от английского tribulation — тревога, страдание) [16]. В экспериментах на животных было установлено, что введение бензодиазепинов (лоразепама, хлордиазепоксида) ослабляло вызываемое стрессом увеличение этого ингибитора в моче [19].

3. Определение содержания трибулина

О содержании трибулина обычно судят по ингибированию активности МАО и связывания бензодиазепиновых рецепторов тест-систем. До недавнего времени для изучения торможения активности МАО трибулином применяли препараты печени крысы, содержащие оба типа фермента (МАО-А и МАО-Б), и тирамин [17, 20, 21], который является общим субстратом для МАО-А и МАО-Б [22]. Позднее стали использовать препараты плаценты и тромбоцитов человека, содержащие А или Б форму фермента [23], и их селективные субстраты серотонин (субстрат МАО-А) и фенилэтиламин (субстрат МАО-Б) [24]. Это позволило выявить неодинаковую динамику изменений МАО-А и МАО-Б ингибиторных компонентов трибулина [24-27].

Для определения эффекта трибулина на связывание бензодиазепиновых рецепторов в качестве тест-систем используют мембраны головного мозга крысы или морской свинки, полученные после многократного промывания препаратов от эндогенных лигандов [28].

Экстракцию фракции трибулина подкисленных (до pH 1,0-1,5) порций мочи в этилацетат, проводят после разведения до одинаковой концентрации креатинина (30 мкг/100 мкл) [29]. При использовании тканей (человека и животных) фракцию трибулина экстрагируют в этилацетат из безбелкового фильтрата [30].

4. Исследования на человеке

Увеличение содержания трибулина в моче было обнаружено при ряде патологических состояний. После прекращения приема алкоголя в моче алкоголиков обнаружен более высокий уровень трибулина [31]. У пациентов с продолжительностью абстиненции не менее 7 дней содержание трибулина в моче было выше, чем у здоровых добровольцев [32]. Однократное введение предшественника дофамина — 0,5 г 1-ДОФА — снижало содержание трибулина у алкоголиков до уровня контроля, но не влияло на ингибиторные свойства трибулина мочи здоровых людей [33]. Это может свидетельствовать в пользу взаимосвязи обмена биогенных аминов и трибулина. Прекращение длительного приема бензодиазепинов также сопровождалось увеличением выделения ингибитора МАО с мочой [31].

При введении лактата натрия (0,5 моль/л; 10 мл на кг веса), провоцирующего приступ паники у больных, страдающих паническими расстройствами, в моче отмечали увеличение трибулина, измеренного по торможению активности МАО и связывания бензодиазепиновых рецепторов. Введение физиологического раствора такого влияния не оказывало. В моче здоровых людей, которым вводили лактат, значимых изменений обнаружено не было [29]. Помимо увеличения трибулина в моче, введение лактата уменьшало экскрецию кислых метаболитов катехоламинов (4-гидрокси-3-метокси-манделовой и гомованилиновой кислот), но не 4-гидрокси-3-метоксифенилгликоля [29]. Правда, Norman et al. не обнаружили увеличения содержания трибулина в моче пациентов с паническими расстройствами [34].

У больных мигренью исходное содержание трибулина в моче не отличалось от контрольных величин [35]. Повышение трибулина было отмечено перед началом приступа, во время приступа и в стадии его затухания [35]. Между активностью МАО и содержанием трибулина в моче выявлена положительная корреляция [36].

У больных с генерализованным тревожным состоянием (generalised stress disorder) увеличение содержания трибулина в моче было отмечено в течение 6 недель наблюдения, даже после улучшения клинической симптоматики [37]. Между увеличением торможения активности МАО и связывания бензодиазепиновых рецепторов трибулином была обнаружена высокая корреляция.

При состоянии пост-травматического стресса обнаружена корреляция между МАО-ингибиторной активностью трибулина и торможением связывания бензодиазепинов [38]. Уровень трибулина в моче посттравматических пациентов был выше при наличии симптомов возбуждения.

Необходимо отметить, что увеличение содержания трибулина в моче не было обнаружено у пациентов с болезнью Паркинсона, а также рядом других неврологических расстройств. Содержание трибулина в моче увеличивалось с возрастом, параллельно с возрастными изменениями активности МАО типа Б [39].

У здоровых детей увеличение содержания трибулина, оцениваемое по торможению активности МАО и связывания [3-Н]флунизепама, обнаружено при физических уп-

ражнении [40].

Эмоциональный стресс у студентов также сопровождался увеличением содержания трибулина в моче. При этом была выявлена корреляция между ингибированием активности МАО-А трибулином и содержанием кортизола в моче [26].

5. Исследования на животных

Хладоиммобилизационный стресс существенно повышал содержание ингибитора МАО в моче [19]. Предварительное введение лоразепама дозо-зависимо уменьшало этот эффект. Аналогичное явление наблюдали при однократном или курсовом (в течение 5 дней) введении хлордиазепоксида во время однократного или повторных хладоиммобилизационных стрессов.

Трибулино-подобный ингибитор обнаружили в моче свиней. Его содержание также возрастает в условиях стресса [41].

В экспериментах на животных при разных видах стресса увеличение содержания трибулина обнаружено не только в моче [19, 42]. При электрошоке увеличение содержания трибулина обнаружено в мозге и сердце [43]. Электрошок вызывал снижение активности МАО-А в мозге. Предварительное введение животным лоразепама или клоназепама предупреждало развитие этого эффекта [44]. Получасовой хладоиммобилизационный стресс вызывал увеличение трибулина в сердце и почках, без существенного изменения в других тканях [45]. Другие авторы обнаружили увеличение уровня трибулина в мозге крысы при хладоиммобилизационном стрессе, а также при введении эфедрина или пентилентетразола [46, 47]. Введение последнего вызывало увеличение содержания трибулина в мозге, но не в печени кролика [48].

Использование серотонина и фенилэтиламина в концентрациях, специфичных для МАО-А и МАО-Б, соответственно, позволило выявить неодинаковое увеличение ингибирования этих двух форм фермента трибулином мозга крыс-эпилептиков при аудиогенных судорогах разной интенсивности [24, 49].

В эксперименте на животных обнаружено, что однократное введение большой дозы этанола вызывает снижение трибулина в моче крыс [50]. При хронической алкогольной интоксикации в моче крыс отмечено снижение МАО-А и МАО-Б ингибиторных компонентов трибулина [51]. У крыс, характеризующихся положительной алкогольной мотивацией в условиях свободного доступа к воде и водному раствору этанола, содержание МАО-А ингибиторного компонента в моче существенно (более чем в 1,5 раза) выше, чем у крыс, предпочитающих воду. Эти результаты дают основание предположить, что содержание эндогенных ингибиторов МАО может быть одним из факторов, способствующих появлению алкогольной мотивации [51].

6. Возможное регуляторное значение трибулина и его тканевое распределение

Наиболее сложным для интерпретации является вопрос: может ли увеличение торможения активности МАО *in vitro* фракцией трибулина отражать особенности эндогенной регуляции этого фермента *in vivo*? Одним из подходов к изучению действия эндогенно образующегося ингибитора МАО *in vivo* может быть исследование содержания субстратов и продуктов, образующихся в организме в условиях повышенного образования трибулина. Как отмечалось выше, при вызванном введением лактата приступе паники, характеризующимся увеличением содержания трибулина, отмечено увеличение циркулирующих катехоламинов в крови и снижение их метаболитов в моче [29]. В условиях стресса в шишковидной железе у крыс обнаружено существенное увеличение соотношения серотонин (5-гидрокситриптамиин)/(5-гидроксииндолуксусная кислота [52-53]. Известно также, что концентрации фенилэтиламина, субстрата МАО-Б, повышаются в моче человека и крысы в условиях стресса [54]. Приведенные данные как будто бы согласуются с функциональным торможением активности МАО *in vivo*. В этой связи, правда, необходимо упомянуть результаты недавних исследований Dyck et al. [55], которые свидетельствуют в пользу независимого от МАО (и не чувствительного к ингибиторам МАО) образования фенилуксусной кислоты в стриатуме крысы.

Другим подходом к изучению роли трибулина в эндогенной регуляции МАО может служить метод, разработанный для оценки эффективности торможения МАО *in vivo* обратимыми ингибиторами [56, 57]. Его суть заключается в сочетанном введении в организм обратимого и необратимого ингибиторов МАО. Для необратимого ингибирования чаще всего используют фенелзин [57] или паргилин [58]. Оба вещества относятся к категории т.н. механизм-активируемых ингибиторов, образующих необратимые аддукты с флавиновым компонентом фермента [59]. Увеличение остаточной активности МАО,

измеренной *ex vivo*, после сочетанного введения обратимого и необратимого ингибиторов по сравнению с самостоятельным эффектом необратимого ингибитора является мерой торможения МАО обратимым ингибитором [57].

Используя описанный выше подход Clow et al., обнаружили, что в условиях, характеризующихся повышенным образованием трибулина *in vivo*, введение антидепрессанта фенелзина крысам вызывает более слабое торможение активности МАО мозга по сравнению с контролем [60]. Это может свидетельствовать в пользу того, что обратимый эндогенный ингибитор МАО трибулин *in vivo* защищает активный центр фермента от действия экзогенного необратимого ингибитора фенелзина. Подобные результаты получили Lemoine et al., доказавшие, что в условиях стресса МАО-А сердца и мозга менее чувствительна к необратимому ингибитору хлоргилину [20]. Numaie et al. исследовали содержание трибулина в моче и мозге у крыс со спонтанной гипертензией, которые характеризуются высокой концентрацией норадреналина плазмы по сравнению с нормотензивными крысами Wistar Kyoto [61]. Обнаруженное авторами в мозге и моче гипертензивных крыс увеличение содержания трибулина позволило предположить, что торможение МАО трибулином может обуславливать предохранение норадреналина от биологической инактивации и способствовать поддержанию высокого артериального давления у крыс со спонтанной гипертензией [61]. Этот вывод согласуется с данными Armando et al., обнаружившими увеличение содержания трибулина в центральной нервной системе при повторном иммобилизационном стрессе [62]. Содержание трибулина возвращалось к норме за 4-5 дней и могло, по мнению авторов, отражать адаптацию нервной системы к новым условиям. Обнаруженное в этих условиях увеличение катехоламинов в плазме крови позволило авторам предположить, что ингибирование МАО трибулином может способствовать поддержанию более высокого уровня циркулирующих катехоламинов в крови [62].

Хладоиммобилизационный стресс вызывал увеличение не только соотношения 5-гидрокситриптамин/5-гидроксииндолуксусная кислота, но и содержание N-ацетилсеротонина и мелатонина в шишковидной железе [52]. Предварительное введение лоразепама предупреждало эти эффекты. Последнее позволило предположить, что увеличение синтеза мелатонина в условиях стресса может быть обусловлено увеличением биосинтеза трибулина [52]. Эти предположения не противоречат многочисленным данным об увеличении содержания мелатонина в шишковидной железе при введении ингибиторов МАО [63, 64].

Распределение трибулина в органах и тканях крыс неодинаково [30]. Наибольшее содержание трибулина обнаружено в верхнем шейном ганглии, наименьшее — в надпочечниках (Таблица 1). Высокая корреляция в тканевом распределении трибулина, оцениваемая по торможению активности МАО и связывания центральных бензодиазепиновых рецепторов позволила предположить, что этот эффект является свойством одной

Таблица 1.

Распределение трибулина и изатина в органах крысы

Орган	Активность трибулина (ед/г веса), определяемая по торможению		Содержание изатина (мкг/г)
	активности МАО	связывания бензодиазепинов	
Верхний шейных ганглий	383±75	169±49	—
Семьяносящий проток	7,8±1,3	14,4±5,5	0,2 — 11
Серце	4,5±0,6	1,4±0,1	0,08 — 0,2
Мозжечок	3,1±0,3	1,1±0,3	0,07 — 0,19
Селезенка	1,7±0,1	0,9±0,4	0,03 — 0,06
Мозг	1,9±0,2	0,7±0,2	0,25 — 0,065
Печень	1,2±0,1	0,5±0,2	0,09 — 0,25
Почки	1,2±0,1	0,4±0,1	0,08 — 0,2
Легкие	0,4±0,1	0,3±0,1	0,015 — 0,15
Надпочечники	Н.о.	Н.о.	—

Экспериментальные данные по трибулину взяты из [30]. Активность МАО определена с тирамином в качестве субстрата. Рецепторное связывание бензодиазепинов исследовали с [³H]-клозапамом. Данные о содержании изатина взяты из рисунка 1 [71].

и той же молекулы [30].

7. Очистка и идентификация химических компонентов

Трибулин мочи человека был частично очищен с использованием экстракции органическими растворителями, высокоэффективной жидкостной хроматографии и тонкослойной хроматографии [65], однако химическая структура выделенного ингибитора не была установлена. С помощью газо-хроматографического-масс-спектрометрического анализа Glover et al. идентифицировали этот ингибитор как изатин (индол-дион-2,3) [66], который, как оказалось позднее, не может объяснить всей биологической активности, свойственной трибулину [15, 18, 67]. Изатин селективно ингибирует МАО Б [15, 18, 66-69], в то время как частично очищенный трибулин в равной мере тормозил активность и МАО А, и МАО Б [65]. Кроме того, изатин, в отличие от трибулина, является слабым ингибитором связывания бензодиазепиновых рецепторов [67]. Исследование распределения изатина и трибулина у крысы или кролика выявило более сильное торможение активности МАО фракцией трибулина из мозга, по сравнению с печенью [15, 60]. Однако содержание изатина в печени было выше, чем в мозге. При определении разведения препарата мочи, вызывающего 50% торможение активности МАО тест-систем, концентрация изатина в пробах (1-1,2 мкМ) была ниже величины IC50 [70]. Распределение изатина в органах и тканях крысы [71] не соответствовало распределению биологической активности трибулина [30]. Введение ароматических аминокислот — фенилаланина или триптофана — вызывало существенное увеличение МАО-ингибиторной активности трибулина мозга без изменения содержания изатина в нем [47]. Наконец, содержание изатина в моче стерильных крыс было примерно в 50 раз ниже, чем в моче обычных крыс [72], в то время как содержание ингибиторных компонентов трибулина в моче стерильных крыс было снижено всего в 1,5 раза (см. Табл. 2). Все это предполагало существование других (в первую очередь МАО-А-ингибиторных) компонентов трибулина, отличных от изатина.

Одним из возможных путей образования МАО-А ингибиторного компонента трибулина Glover et al. (1991) рассматривали продукты обмена изатина [67]. В органической химии известно, что изатин может разрушаться под действием перекиси водорода [73].

Таблица 2

Активность трибулина мочи обычных и стерильных крыс

Исследуемый параметр	Единица измерения	Обычные крысы	Стерильные крысы	p
МАО А	% ингибирования	63,5±4,3	40,0±4,0	<0,01
МАО Б	% ингибирования	65,0±6,1	37,8±7,2	<0,02
Бензодиазепиновые рецепторы	% ингибирования	33,8±4,3	14,5±3,5	<0,01
МАО А:МАО Б	соотношение ингибирования	0,99±0,14	1,13±0,14	н.д.

Мочу животных разводили до постоянной концентрации кренина 2,4 мМ, 1,7 мл образца (по 4 в каждой группе) экстрагировали в этилацетат при pH 1,5. Органическую фазу высушивали досуха и растворяли в 50 мкл метанола и после добавления 700 мкл воды определяли активность трибулина. Н.д. — различия статистически недостоверны [51].

Таблица 3

Влияние ксантиноксидазы и уриказы на содержание изатина и вызванное им торможение активности МАО Б (по Medvedev et al. с изменениями [74])

Среда инкубации	Содержание изатина (мкг)	Торможение МАО Б (%)
Изатин	8,8	100±1
Изатин + ксантиноксидаза	9,2	82±1*
Изатин + ксантиноксидаза + гипоксантин	1,6	43±4**
Изатин + гипоксантин	9,0	—
Изатин + уриказы	8,3	95±2
Изатин + уриказы + мочевиная кислота	10,0	99±2

Исходный эффект изатина был принят за 100%. *p<0,02; **p<0,001. Прочерк — активность МАО не исследовали. Содержание изатина — среднее из двух независимых определений.

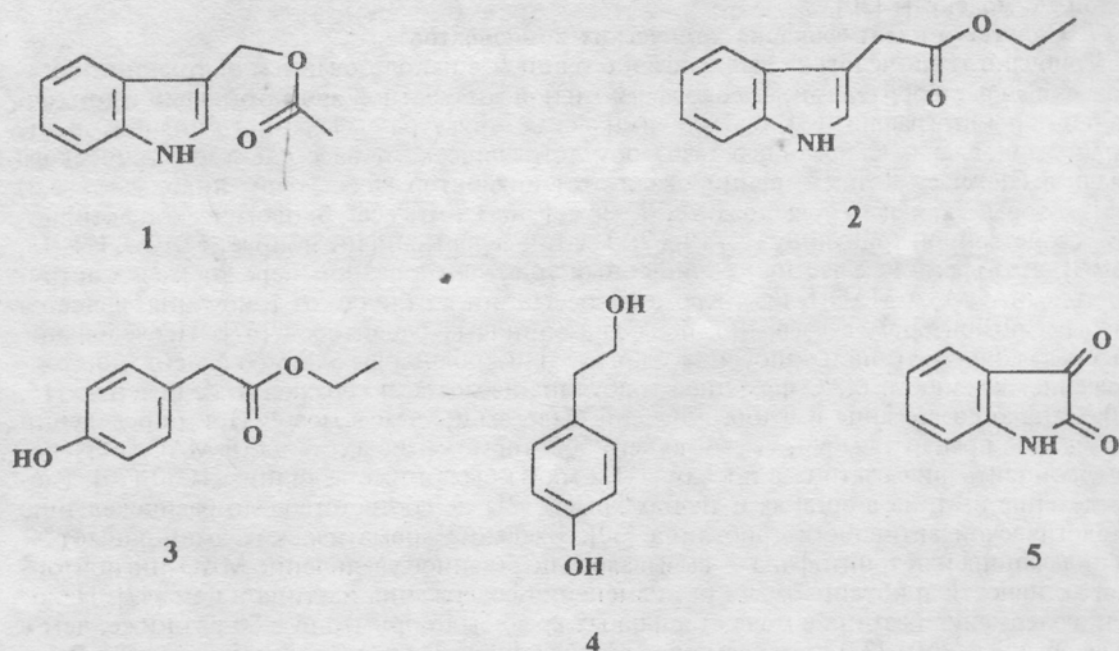


Рис. 1. MAO-A (1-4) и MAO-B (5) ингибиторные компоненты трибулина. 1 — метиловый эфир индоуксусной кислоты; 3 — этиловый эфир 4-гидроксифенилуксусной кислоты; 4 — 4-гидроксифенилэтанол; 5 — изатин

Инкубация с ксантиноксидазой вызывала выраженное снижение содержания изатина в инкубационной среде только в присутствии физиологического субстрата гипоксантина (Табл. 3) [74]. Снижение содержания изатина сопровождалось снижением ингибирования MAO Б, использованной в качестве биологического сенсора изатина [74]. В тех же условиях уриказа, другой H_2O_2 -образующий фермент, не оказывал влияния ни на содержание изатина, ни на ингибирование MAO Б [74]. Поскольку основное различие этих ферментов заключается в том, что только ксантиноксидаза образует H_2O_2 с формированием супероксид-радикала [75], полученные данные свидетельствуют в пользу возможного вовлечения супероксид-радикала (и ферментов его образующих) в деградацию изатина. Однако, идентифицированные с помощью газо-хроматографического-масс-спектрометрического анализа 2 из 7 веществ, обнаруженных после обработки изатина перекисью водорода, антраниловая и фталевая кислоты оказались очень слабыми ингибиторами MAO-A [74]. Это свидетельствовало против возможного образования MAO-A ингибиторного компонента трибулина в ходе метаболизма изатина.

MAO-A ингибиторный компонент трибулина был очищен из мочи человека и из мозга свиньи и кролика [76, 77]. Процедура очистки включала гельфильтрацию на липофильном сефадексе и хроматографию на силикагеле с использованием нескольких вариантов смеси органических растворителей [76, 77]. MAO-A ингибиторные компоненты трибулина, выделенные из мозга и мочи, были идентифицированы методом газовой хроматографии масс-спектрометрии (Рис. 1). Все они избирательно тормозили активность MAO-A и совершенно не влияли на связывание центральных бензодиазепиновых рецепторов. Ингибирование MAO-B этими соединениями было менее 50% даже при концентрации 1 мМ. Искусственное образование эфиров органических кислот было исключено [76].

8. Заключение

С момента первого сообщения М. Сандлера и В. Гловер о существовании в моче человека ранее неизвестного ингибитора прошло более 15 лет. Сейчас можно с уверенностью сказать, что история трибулина все еще далека от своего завершения. По-видимому, химический состав фракции трибулина сильно варьирует в разных органах. Идентифицированы несколько компонентов, избирательно тормозящих активность MAO-A и MAO-B. Возможно, в скором будущем удастся идентифицировать вещество, влияющее на связывание бензодиазепиновых рецепторов. Таким образом можно говорить о

трибулине А, тормозящем активность МАО-А, трибулине В, ингибирующем МАО-Б и трибулине В₂, который избирательно влияет на связывание бензодиазепиновых рецепторов.

Одним из нерешенных вопросов являются пути обмена уже идентифицированных компонентов. В единственном сообщении о метаболизме [¹⁴C]-индола в организме крысы было показано, что изатин составляет 5,8% от 81% выделяемого с мочой радиоактивного углерода [¹⁴C] [78]. Аэробная инкубация индола с микросомальной фракцией и высокоскоростной надосадочной жидкостью печени крысы приводила к образованию индоксила, оксииндола, N-формилантраниловой кислоты, индиготина и индирубина [78]. Обнаружение индиготина и индирубина в инкубационной среде служит косвенным доказательством того, что индирубин и изатин могут образовываться в печени. Потребность в молекулярном кислороде и NADPH свидетельствует в пользу вовлечения реакции микросомального гидроксилирования в окисление индольного кольца в 3 положении [78]. Участие ксантиноксидазы (в присутствии гипоксантина) в катаболизме изатина *in vitro* [74] нуждается в подтверждении данными *in vivo*. Неясно, могут ли другие ферментные системы, продуцирующие супероксидный радикал, участвовать в деградации изатина.

Пути образования идентифицированных МАО А-ингибиторных компонентов трибулина также пока не выяснены. По-видимому, 4-гидроксифенилэтанол мозга и эфиры индолуксусной и 4-гидроксифенилуксусной кислот образуются в ходе обмена следовых аминов р-тирамина и триптамина и могут отражать их важные и еще малоизученные функции. Оба амина, тирамин и триптамин, могут влиять на процессы нейротрансмиссии в центральной нервной системе, и нарушения их метаболизма обнаружены при некоторых психиатрических расстройствах [79-81]. Результаты многолетних исследований свидетельствуют, что низкие концентрации тирозина и триптамина в значительной степени обусловлены высокой доступностью МАО [82]. После торможения МАО различными селективными ингибиторами содержание следовых аминов в мозге становится сопоставимо с уровнем основных нейромедиаторов-моноаминов, содержание которых увеличивается в гораздо меньшей степени [82]. Эти данные, очевидно, свидетельствуют о высокой доступности эндогенного тирамина для МАО.

Недавно установлено, что деградация триптамина в мозге свиньи и крысы сопровождается образованием ранее неизвестного продукта (4R)-2-(3-индолилметил)-1,3-тиазолидин-4-карбоновой кислоты [83-84]. На первой стадии триптамин дезаминируется при участии МАО, на второй — индол-3-уксусный альдегид спонтанно взаимодействует со свободным L-цистеином, присутствующим в ткани мозга. Образовавшийся аддукт довольно селективно ингибировал МАО-А [83-84].

Исследование регуляторных свойств некоторых веществ — компонентов трибулина, таких, например, как изатин, начинает оформляться в самостоятельный раздел исследований [85]. Недавно, например, установлено, что изатин ингибирует рецепторное связывание натрий уретического фактора предсердий с мембранами мозга [86-87]. Величина IC₅₀ (концентрация, вызывающая 50% ингибирование) в 10 раз меньше, чем для ингибирования МАО-Б [86-87]. Более 40 других исследованных рецепторов мозга были нечувствительны к действию изатина [87]. Введение изатина животным влияет на экскрецию натрия с мочой [88]. Вполне вероятно, что еще неизвестные мишени действия изатина смогут объяснить анксиогенный эффект этого вещества [89-90].

Собственные результаты, приведенные в настоящем обзоре, были получены при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант 94-04-11531), ГНТП "Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении" (грант 05.1.1), ГНТП "Создание новых лекарственных средств методами химического и биологического синтеза" (грант 04.01.03), Королевского Общества Великобритании в рамках совместного научного проекта "Исследования по изатину и другим компонентам трибулина".

ЛИТЕРАТУРА

1. Blashko H. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1974, 70, 83-148.
2. Горкин В.З. Аминоксидазы и их значение в медицине. Медицина, М., 1981.
3. Glover V., Sandler M. Rev. Neurosci. 1987, 1, 145-156.
4. Orelund L. in: Monoamine oxidase: Basic and Clinical Aspects, VSP, Utrecht, 1993, 219-247.
5. Машковский М.Д., Андреева Н.И., Полежаева А.И. Фармакология антидепрессантов, Медицина, М., 1983.
6. Tipton K.F., Dosert P., Strolin-Benedetti M (eds), Monoamine Oxidase and Disease. Prospect for Therapy with Reversible Inhibitors. Academic Press, London, 1984.

7. Burrows C.D., Da Prada M (eds) Reversible MAO A inhibitors as antidepressants. *J. Neural. Transm.* 1989, 28 (Suppl.), 1-106.
8. Cesura A.M., Richards J.G., Picotti G.B., Kettler R., Imhof R., Da Prada M. in: *Monoamine oxidase: Basic and Clinical Aspects*, VSP, Utrecht, 1993, 159-176.
9. Famulski K.S., Nalecz M.J., Wojtczak L. *FEBS Lett.* 1983, 157, 124-128.
10. Fernandez-Novoa L.F., Pastuszko A., Wilson D. *Biochem. Pharmacol.* 1991, 42, 2351-2354.
11. Murphy S., Pastuszko A. *Neurochem. Res.* 1994, 19(2), 177-182.
12. Овчинникова Л.Н. *Вопр. мед. химии*, 1988, 34(6), 16-23.
13. Горкин В.З., Камышанская Н.С., Куркель А.З., Медведев А.Е., Москвитина Т.А. 1995, *Вестник РАМН*, No 2, 12-17.
14. Egashira T. in *Monoamine oxidase: Basic and Clinical Aspects*, VSP, Utrecht, 1993, 73-88.
15. Glover V., Sandler M. in *Monoamine oxidase: Basic and Clinical Aspects*, VSP, Utrecht, 1993, 61-71.
16. Sandler M. *Trends Pharmacol. Sci* 1982, 3, 471-472.
17. Glover V., Reveley M.A., Sandler M. *Biochem. Pharmacol.* 29, 467-470.
18. Glover V. *Biogenic Amines* 1993, 9 (5/6), 443-451.
19. Glover V., Bhattacharya S.K., Sandler M., File S. *Nature* 1981, 292, 347-349.
20. Lemoine A., Armando I., Brun J.C., Segura E., Barontini M. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1990, 36, 85-88.
21. Bhattacharya S.K., Banerjee P.K., Glover V., Sandler M. *Neurosci Lett.*, 1991, 125, 65-68.
22. Tipton K.F., O. Carrol A-M, McCrodden J.M. *J. Neural Transm.*, 1987, 23 (Suppl.), 23-25.
23. Горкин В.З., Медведев А.Е. в кн.: *Белки и Пептиды Т.1*, 1995, Наука, М., 83-88.
24. Medvedev A.E., Gorkin V.Z., Fedotova I.B., Semiokhina A.F., Glover V., Sandler M. *Biochem. Pharmacol.* 1992, 44, 1209-1210.
25. Clow A., Kimber J., Sandler M., Halstrom C., Hawley C., Glover V. *British Association for Psychopharmacology Meeting*, Cambridge, 1993, A58.
26. Doyle A., Pang F-Y., Bristow M., Huckenbridge F., Evans P., Clow A. *Stress Medicine* 1996, 12, 43-49.
27. Bhattacharya S.K., Chakrabarti A., Sandler M., Glover V. *Neurosci Lett.* 1995, 199, 103-106.
28. Clow A., Glover V., Armando I., Sandler M. *Life Sci* 1983, 33, 735-741.
29. Clow A., Glover V., Weg M.W., Walker P.L., Sheehan D.V., Carr D.B., Sandler M. *Br. J. Psychiat.*, 1988, 122-126.
30. Armando I., Glover V., Sandler M. *Life Sci* 1986, 38, 2063-2067.
31. Petursson H., Reveley M.A., Glover V., Sandler M. *Psychiat. Res.* 1981, 5, 335-340.
32. Petursson H., Bhattacharya S.K., Glover V., Lader M.H. *Br. J. Psychiat.* 1982, 140, 7-10.
33. Bhattacharya S.K., Glover V., Sandler M., Clow A., Topham A., Bernardt M., Murray R. *Biol. Psychiat.* 1982, 17, 829-836.
34. Norman T.R., Acevedo A., Burrows C.D., Judd F.K., McIntyre I.M. *Br. J. Psychiat.* 1988, 152, 295-296.
35. Jarman J., Przyborowska A., Glover V., Halket J., Davies P.T.G., Rose C.F., Sandler M. *Neural Transm.* 1991, 84, 129-134.
36. Littlewood J., Prasad A., Gibb C., Glover V., Sandler M., Joseph R., Rose F.C. *Psychiat. Res.* 1989, 30, 95-102.
37. Clow A., Glover V., Sandler M., Tiller J. *Psychopharmacol.* 1988, 95, 378-380.
38. Davidson J., Glover V., Clow A., Kudler H., Meador K., Sandler M., *Psychol. Med.* 1988, 18, 833-836.
39. Ueki A., Willoughby J., Glover V., Sandler M., Stibbe K., Stern G.M. *J. Neural. Transm [P-D Sect.]*, 1989, 1, 263-268.
40. Armando I., Barontini M., Levin G., Sinsolo R., Glover V., Sandler M. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1984, 11, 95-100.
41. Sharman D.F., Stephens D.B., Cohen G., Holzbauer M. *J. Neural. Transm.* 69, 229-242.
42. Glover V., Clow A., Elsworth J., Armando I., Sandler M. in *Stress. The role of catecholamines and other neurotransmitters*. Vol. 1. Gordon and Breach Science Publishers, 1984, 457-465.
43. Lemoine A.P., Armando I., Brun J.C., Barontini M., Segura E.T. *Behavioral Brain Res.*, 1994, 61, 91-95.
44. Armando I., Lemoine A.P., Segura E.T., Barontini M. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1993, 13, 593-600.
45. Armando I., Levin G., Barontini M. *J. Neural. Transm.* 1988, 71, 29-37.
46. Glover V., Clow A., Bhattacharya S.K., Oxenkrug G., Sandler M. in: *Stress: Neurochemical and Humoral Mechanisms*. Gordon and Breach Science Publishers S.A., New York, 1989, 133-141.
47. Bhattacharya S.K., Clow A., Przyborowska A., Halket J.H., Glover V., Sandler M. *Neurosci Lett.* 1991, 132, 44-46.
48. Clow A., Davidson J., Glover V., Halket J.H., Milton A.S., Sandler M., Watkins P.J. *Neurosci Lett.* 1989, 107, 327-330.
49. Medvedev A.E., Gorkin V.Z., Fedotova I.B., Semiokhina A.F., Glover V., Sandler M. *Med. Sci. Res.*, 1994, 22, 555-556.
50. Armando I., Glover V., Sandler M., File S. *J. Neural Transm.* 1983, 56, 85-90.
51. Медведев А.Е. *Вопр. наркологии* 1994, No 4, 75-80.
52. Oxenkrug G., McIntyre I.M. *Life Sci* 1985, 37, 1743-1746.
53. McIntyre I.M., Norman T., Burrows G., Oxenkrug G. *Stress Medicine*, 1989, 5, 5-8.
54. Snoddy A.M., Heckathorn D., Tessel R.E. *Pharmac. Biochem. Behav.* 1985, 22, 497-500.
55. Duck L.E., Durden D.A., Boulton A. *Biochem. Pharmacol.* 1993, 45, 1317-1322.
56. Green A.L., El Hait M.A.S. *Biochem. Pharmacol.* 1980, 29, 2781-2789.
57. Green A.L. in *Monoamine Oxidase and Disease. Prospect for Therapy with Reversible Inhibitors*. Academic Press, London, 1984, 73-82.
58. Fuller R., Wong C., Hemrick-Luecke K. *Life Sci*, 1986, 38, 409-412.
59. Singer T.P. in *Structure and Functions of Amine Oxidases*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1985, 219-229.
60. Clow A., Glover V., Oxenkrug G.F., Sandler M. *Neurosci Lett.*, 1989, 107, 331-334.
61. Hamaue N., Minami M., Kanamara Y., Togashi M., Monma Y., Ishikura M., Mahara R., Yamazaki N., Togashi H., Saito H., Parvez S.H. *Biogenic Amines* 1992, 8, 401-402.
62. Armando I., Lemoine A.P., Ferrini M., Segura E.T., Barontini M. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1989, 115-122.
63. McIntyre I.M., McCauley R., Murphy Sh., Goldman H., Oxenkrug G.F. *Biochem. Pharmacol.* 1985, 34, 3393-3394.
64. Oxenkrug G.F., Requentina P.J., Correa R.M., Yuwiler A. *J. Neural Transm.* 1994, 41 (Suppl.), 249-252.

65. Elsworth J.D., Dewar D., Glover V., Goodwin B.L., Clow A., Sandler M. J. *Neural. Transm.* 1986, 67, 45-56.
66. Glover V., Halket J.H., Watkins P., Clow A., Goodwin B., Sandler M. J. *Neurochem.* 1988, 51, 656-669.
67. Glover V., Bhattacharya S.K., Sandler M. *Ind. J. Exp. Biol.* 1991, 29, 1-7.
68. Medvedev A.E., Goodwin B.L., Clow A., Halket J.H., Glover V., Sandler M. *Biochem. Pharmacol.* 1992, 44, 590-592.
69. Medvedev A.E., Ivanov A.S., Kamyshanskaya N.S., Kirek A.Z., Moskvitina T.A., Gorkin V.Z., Li N.Y., Marshakov V.Yu. *Biochem. Mol. Biol. Internat.* 1995, 36, 113-122.
70. Pang F.-Y., Hucklebridge F., Forster G., Tan K. *Stress Medicine* 1996, 12, 35-42.
71. Watkins P., Clow A., Glover V., Halket J., Przyborowska A., Sandler M. *Neurochem. Int.* 1990, 17, 321-323.
72. Sandler M., Przyborowska A., Halket J., Watkins P., Glover V., Coates M. J. *Neurochem.* 1991, 57, 1074-1075.
73. Remers W.A. in *Indoles. Part One*. Wiley Interscience, New York, 1972, 1-226.
74. Medvedev A.E., Halket J., Glover V., *Med. Sci. Res.* 1994, 22, 713-714.
75. Halliwell B., Gutteridge J. *Free Radical in Biology and Medicine*. Clarendon Press, Oxford, 1989.
76. Medvedev A.E., Halket J.H., Goodwin B.L., Sandler M., Glover V. J. *Neural. Transm. [P-D Sect.]* 1995, 9, 225-237.
77. Медведев А.Е., Камышанская Н.С., Халкет Д., Гловер В., Сандлер М. *Биохимия* 1995, 65 (5), 659-667.
78. King E.J., Parke D.V., Williams R.T. *Biochem. J.* 1966, 98, 266-277.
79. Boulton A. in *Neurobiology of the Trace Amines*, Humana Press, Clifton, 1984, 13-24.
80. Mousseau D.D. *Metabolic Brain Disease*, 1993, 8, 1-43.
81. Davis B.A., Boulton A.A., *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 1994, 18, 17-45.
82. Boulton A. in *Trace Amines and the Brain*. Marcel Dekker Inc., New York, 1976, 21-39.
83. Susilo R., Hofle G., Rommelspacher H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 148, 1045-1052.
84. Susilo R., Damm H., Rommelspacher H. J. *Neurochem.* 1988, 50, 1817-1820.
85. Medvedev A.E., Clow A., Sandler M., Glover V. *Biochem. Pharmacol.* 1996
86. Medvedev A.E., Glover V., Sandler M. J. *Psychopharmacol.* 1995, 9, Supp.3, A20.
87. Glover V., Medvedev A.E., Sandler M. *Life Sci.* 1995, 57 (22), 2073-2079.
88. Hota D., Acharya S.B. *Ind. J. Exp. Biol.* 1994, 32, 710-711.
89. Bhattacharya S.K., Mitra Sh.K., Acharya S.B. J. *Psychopharmacol.* 1991, 5, 202-206.
90. Bhattacharya S.K., Acharya S.B. *Biogenic Amines* 1993, 9 (5/6), 453-463.

TRIBULIN — ENDOGENOUS MONOAMINE OXIDASE INHIBITORY ACTIVITY:
DEDICATION TO MERTON SANDLER

A.E. Medvedev

Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences,
Pogodinskaya ul. 10, Moscow, 119832 Russia; fax: (095)245-0857

Tribulin is endogenous monoamine oxidase and benzidiazepine binding inhibitory activity extractable from biological tissues and body fluids into ethyl acetate. Tribulin output is increased in conditions of stress and anxiety. Several chemical components of tribulin have recently been identified. Isatin is a selective inhibitor of monoamine oxidase B. Esters of indoleacetic and 4-hydroxyphenylacetic acids and 4-hydroxyphenyletanol selectively inhibit monoamine oxidase A. Biomedical importance of tribulin and its components is discussed.