

УДК 577.15.04

©Медведев, Гловер

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ ЭНДОГЕННЫХ АНАЛОГОВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРОВ

А.Е. Медведев^{1}, В. Гловер²*

¹НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН, 119121 Москва,
Погодинская ул., 10, тел.: 245-05-09; факс: 245-0857;
эл. почта: Alexei.Medvedev@ibmc.msk.ru

²Имперский колледж Лондона, Хаммерсмит, Лондон, W12 0NN, Великобритания

Сформулированы критерии оценки функциональной значимости эндогенных регуляторов – аналогов лекарственных средств. Они включают: а) разнонаправленные изменения содержания таких веществ при различных (пато)физиологических состояниях; б) изменения концентрации эндогенных регуляторов должны сопровождаться соответствующими изменениями функциональной активности ферментов, чувствительных к колебаниям уровня таких веществ; в) регуляцию биологической активности мишеней *in vitro* физиологическими концентрациями эндогенных аналогов лекарственных средств. Показана применимость этих критериев к оценке функциональной роли трибулина – фракции эндогенных ингибиторов моноаминоксидаз – в регуляции активности этих ферментов.

Ключевые слова: эндогенные аналоги лекарственных средств, моноаминоксидаза, трибулин.

ВВЕДЕНИЕ. Индивидуальную чувствительность к лекарственным средствам определяет множество факторов, к которым относятся и эндогенные вещества, способные связываться с теми же биологическими макромолекулами, усиливая, ослабляя или даже блокируя фармакологический эффект. Хотя существование эндогенных аналогов лекарственных средств (или токсинов) показано для целого ряда фармакологических препаратов, таких, например, как кардиотонические средства (сердечные гликозиды убаин и др. [1-3]), ингибиторы моноаминоксидазы [4-8], роль эндогенных регуляторов фармакологически-значимых макромолекул остается не вполне понятной, а критерии оценки биологической активности, по существу, не разработаны.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ. Наличие в тканях и биологических жидкостях веществ, которые в опытах *in vitro* влияют на лиганд-рецепторные взаимодействия или изменяют активность (фармакологически важных) ферментных систем, ещё не означает, что такого рода регуляция имеет место *in situ* и *in vivo*.

Мы полагаем, что если вещество или семейство родственных веществ претендует на роль важного биологического регулятора отдельного фермента или целого метаболического процесса в клетке, оно должно удовлетворять следующим критериям:

1) Уровень такого регулятора в тканях должен быть подвержен двойственной регуляции: то есть повышаться или снижаться при определенных условиях.

* - адресат для переписки

2) Различные по направленности (пато)физиологические состояния (например, возбуждение-депрессия, гипертония-гипотония и т.д.), должны сопровождаться противоположными изменениями в содержании такого регулятора в тканях.

3) Противоположно направленные изменения в содержании интересующего вещества (или фракции) должны вызывать соответствующие изменения в активности фермента, чувствительного к колебаниям уровня этого вещества.

4) Физиологические концентрации эндогенного регулятора должны вызывать соответствующие изменения активности их биологических мишеней.

Используя собственные и литературные данные о трибулине - эндогенном ингибиторе моноаминоксидаз (МАО) - ключевых ферментов обмена важнейших медиаторных моноаминов в центральной нервной системе, мы попытались в настоящей работе продемонстрировать, насколько данный регулятор соответствует предлагаемым критериям. Мы полагаем, что такого рода критерии могут быть использованы для оценки биологической активности потенциальных эндогенных регуляторов фармакологически-важных ферментов.

1. Краткая характеристика трибулина.

Трибулин - гетерогенная фракция эндогенных ингибиторов МАО, обнаруженная в тканях и биологических жидкостях животных и человека [9-12], которая экстрагируется в этилацетат. Увеличение содержания трибулина в моче человека и органах экспериментальных животных отмечено при самых разных видах возбуждения и стресса [10-15].

Об активности трибулина судят по торможению активности МАО тест систем. Используя тирамин – общий субстрат для МАО А и МАО Б [16, 17], а также биологические препараты (например, митохондрии печени крысы), содержащие оба типа этого фермента, можно оценить одновременное торможение обоих типов фермента. Однако более информативным оказывается раздельное определение активности МАО А и МАО Б с использованием серотонина и фенилэтиламина в качестве предпочтительных субстратов МАО А и МАО Б соответственно, а также биологические препараты, содержащие только один тип фермента (например, плаценту и тромбоциты человека, содержащие соответственно МАО А и МАО Б [16]). С помощью такого подхода была обнаружена различная динамика накопления МАО А- и МАО Б-ингибиторных компонентов трибулина в мозге крыс с аудиогенной эпилепсией [18]. Позднее оказалось, что увеличение активности трибулина при многих исследованных (пато)физиологических состояниях обусловлено МАО А ингибиторным компонентом [11]. Это согласуется с представлениями о том, что именно МАО А и ее ингибиторы участвуют в регуляции эмоционального поведения человека и животных [19, 20].

Существование нескольких компонентов трибулина, избирательно тормозящих активность МАО А и МАО Б, а также связывание центральных и периферических бензодиазепиновых рецепторов, продемонстрированные в разных лабораториях, привело к созданию биологической классификации фракций трибулина на: трибулин А, преимущественно тормозящий МАО А, трибулин Б, преимущественно тормозящий МАО Б, трибулин ВZс и трибулин ВZр, влияющие на центральные и периферические бензодиазепиновые рецепторы [12].

Химическая природа компонентов трибулина окончательно не выяснена. Основным МАО Б ингибиторным компонентом, очевидно, является изатин (индолдион-2,3), а трибулин А в разных тканях, по-видимому, может быть представлен набором различных метаболитов - производных окислительной деградации медиаторных, а также следовых моноаминов [12].

2. Изменение трибулина при различных патологических состояниях и под действием фармакологических препаратов.

2.1. Увеличение содержания трибулина. Увеличение содержания трибулина у экспериментальных животных при различных видах стресса обнаружено в моче [21, 22], мозге, сердце и некоторых других тканях [23-27], а также в мозге

крыс-эпилептиков при аудиогенных судорогах разной интенсивности [18]. Увеличение содержания трибулина А в мозге отмечено при алкогольной и лекарственной абстиненции, развивающейся после прекращения хронического введения этанола, а также бензодиазепинового транквилизатора лоразепама и некоторых других препаратов (однастерон) [28].

Увеличение содержания трибулина в мозге обнаружено также при введении различных препаратов (табл. 1). Так, введение крысам, фенилаланина и триптофана, но не тирозина увеличивало содержание трибулина в мозге [27]. Аналогичный эффект оказывали пентилентетразол, провоцирующий развитие судорог у крыс, а также иохимбин [27]. Введение бензодиазепамина диазепама не влияло на содержание трибулина в мозге, но предупреждало его повышение при совместном введении диазепама и пентилентетразола, а также диазепама и иохимбина [27].

Таблица 1. Влияние ароматических аминокислот (А) и фармакологических агентов (Б) на содержание трибулина в мозге крыс ([по 27] с изменениями).

Эксперимент	Группа животных	Доза (мг/кг)	Трибулин	p
А	Контроль	–	19,9 ± 2,8	
	Фенилаланин	200	44,6 ± 6,2	< 0,001
	Триптофан	200	32,6 ± 5,6	< 0,01
	Тирозин	200	21,8 ± 3,8	—
Б	Контроль	–	23,2 ± 2,9	
	Пентилентетразол	25	39,8 ± 5,7	< 0,01
	Иохимбин	2,5	42,4 ± 6,2	< 0,001
	Диазепам	0,25	21,6 ± 5,9	—
	Диазепам + пентилентетразол	0,25 + 25	26,6 ± 3,3	< 0,05*
	Диазепам + иохимбин	0,25 + 2,5	28,4 ± 2,8	< 0,005*

Примечания. Прочерк означает отсутствие статистических значимых сдвигов по сравнению с контролем. Звездочка (*) показывает значимость различий по сравнению с самостоятельным эффектом пентилентетразола или иохимбина. О содержании трибулина в работе судили по торможению активности MAO тест системы с [¹⁴C]тирамином в качестве субстрата.

2.2. *Снижение содержания трибулина.* В отличие от алкогольной и лекарственной абстиненции, развивающейся у экспериментальных животных после прекращения введения психоактивных препаратов, которое сопровождается увеличением содержания трибулина А в мозге [28], хроническое введение этанола [28-30], а также бензодиазепинового транквилизатора лоразепама и некоторых других препаратов (однастерон) [28] вызывало снижение трибулина А в мозге. Хроническое введение этанола крысам также приводило к снижению и трибулина Б мозга крыс [30].

КРИТЕРИИ ЗНАЧИМОСТИ ЭНДОГЕННЫХ РЕГУЛЯТОРОВ

Введение ингибитора тирозингидроксилазы - ключевого фермента биосинтеза катехоламинов - альфа-метил-пара-тирозина, а также резерпина, вызывающего истощение медиаторных моноаминов в центральной нервной системе, приводило к значительному снижению трибулина А (табл. 2). Подобное, хотя и несколько менее выраженное действие оказывал *пара*-хлор-фенилаланин – ингибитор ключевого фермента биосинтеза серотонина – триптофангидроксилазы (табл. 2)

Таблица 2. Влияние резерпина, альфа-метил-пара-тирозина (АМТ) и пара-хлорфенилаланина (РСРА) на содержание трибулина А в мозге (Medvedev, Clow, Bhattacharya, Glover, неопубликованные данные).

Группа животных	n	Доза	Трибулин А	p
Контроль	6	–	27,8 ± 0,9	
Резерпин	7	10 мг/кг	10,9 ± 1,2	< 0,001
АМТ	8	250 мг/кг	11,9 ± 2,0	< 0,001
РСРА	8	300 мг/кг	14,0 ± 0,8	< 0,001*

Примечание. Все препараты вводили в 0,5 мл диметилсульфоксида за 18 часов. О содержании трибулина А судили по торможению активности MAO А плаценты человека. Результаты представлены в виде % торможения MAO А на 1 мг сырого веса мозга.

*Эффект РСРА был значимо слабее ($p < 0,05$), чем резерпина.

Введение экстракта листьев *Rhazya stricta* – растения используемого в Арабской народной медицине и обладающего как антидепрессантными, так и седативными свойствами, оказывало двойственный эффект на трибулин А мозга крысы. Низкая доза этого экстракта (0,5 г/кг) вызывала увеличение содержания трибулина А в мозге (табл. 3), более высокая (2 г/кг) - практически полное его исчезновение [31]. Такой двойственный эффект мог быть связан с существованием различных компонентов экстракта, оказывающих противоположные эффекты на уровень трибулина мозга. Действительно, введение “слабоосновной” алкалоидной фракции оказывало увеличение трибулина А, а бутанольной фракции – дозо-зависимое снижение трибулина А в мозге (табл. 3) [31].

Таблица 3. Влияние однократного перорального введения лиофилизированного экстракта *R. stricta* (А) и его бутанольного экстракта (Б) на MAO А и MAO Б ингибиторные компоненты трибулина мозга крысы (по [31] с изменениями).

Группа животных	Ингибирование MAO А	Ингибирование MAO Б
(А) Контроль	29,0 ± 2,8	35,3 ± 2,8
0,5 г/кг	39,0 ± 2,8	33,5 ± 2,8
2 г/кг	1,0 ± 0,7*#	29,8 ± 2,1
8 г/кг	34,2 ± 2,5	38,8 ± 2,5
(Б) Контроль	26,7 ± 1,7	50,2 ± 2,9
Бутанольная фракция 0,2 г/кг	16,6 ± 2,7*	44,5 ± 3,4
Бутанольная фракция 2,0 г/кг	6,8 ± 1,7*	48,3 ± 2,1
«Слабоосновная» алкалоидная фракция 0,2 г/кг	42,2 ± 5,5*	44,8 ± 2,0
«Слабоосновная» алкалоидная фракция 2,0 г/кг	38,6 ± 4,1*	50,0 ± 2,8

Примечание. Звездочка (*) указывает значимость различий активности трибулина по сравнению с соответствующим контролем ($p < 0,01-0,001$), решётка (#) - значимость различий с эффекта доз 2 и 8 г/кг.

Введение биоактивных гликовитанолоидов (glycowithanolides) из корней *Withania somnifera* или лоразепама также приводило к снижению уровня трибулина мозга [32].

Таким образом, приведенные в этом разделе данные убедительно показывают, что уровень трибулина (А) в мозге подвержен двойственной регуляции: в условиях возбуждения и стресса происходит его увеличение, а при противоположных состояниях (седация), вызванных введением (психоактивных) препаратов, которые тормозят биосинтез медиаторных аминов (или истощение их депо в мозге), – снижение.

3. Регуляция трибулином активности МАО.

Демонстрация эндогенной регуляции МАО трибулином *in vivo* представляет довольно сложную методическую проблему. Дело в том, что идентифицированные химические компоненты трибулина, вызывающие избирательное торможение МАО А и МАО Б, связываются с этими ферментами обратимо, поэтому даже приготовление биологических проб к определению активности МАО (пермеализация клеток, гомогенизация органов, выделение митохондрий) сопровождается потерей эндогенных факторов, влияющих на активность МАО.

Так, например, однократное переосаждение митохондриальной фракции печени крысы, проинкубированной с концентрациями изатина (основного компонента трибулина Б), соответствующими верхнему физиологическому значению (10 мкМ), или на порядок превышающему его (100 мкМ), приводило к практически полному исчезновению торможения и МАО А, и МАО Б (табл. 4).

Таблица 4. Ингибирование МАО до и после однократной отмывки митохондрий от изатина (Аксенова, Медведев, неопубликованные данные).

Концентрация изатина, мкМ	Ингибирование МАО А (%)		Ингибирование МАО Б (%)	
	До отмывки	После отмывки	До отмывки	После отмывки
10	21,2 ± 1,3	5,9 ± 1,9	63,8 ± 6,6	4,4 ± 2,3
100	74,5 ± 2,8	10,6 ± 4,4	89,2 ± 3,4	10,6 ± 6,2

Поэтому помимо определения активности МАО в прямых экспериментах о функциональном состоянии этих ферментов судят, определяя содержание моноаминов и (что делается значительно реже) их метаболитов.

Увеличение содержания уровня моноаминов и снижение соответствующих кислых метаболитов (с увеличением соотношения моноамин/кислота) в условиях повышенного содержания трибулина в исследуемом органе и ткани будут служить доводом в пользу функционального торможения активности МАО и, следовательно, физиологической роли регуляции трибулином этого фермента МАО *in vivo*. В полной мере такой подход был реализован в нескольких исследованиях. Oxenkrug и соавторы [33, 34] показали, что холодоиммобилизационный стресс приводил к увеличению содержания трибулина в мозге крыс и соотношения серотонин/5-гидроксииндолуксусная кислота в шишковидной железе. Аналогичный эффект авторы наблюдали при введении специфического необратимого ингибитора МАО А хлоргилина [33-37]. В ряде работ сообщалось об увеличении ряда биогенных аминов в мозге, однако отсутствие данных об изменении содержания соответствующих метаболитов биогенных аминов (и соотношения моноамин/кислота) не позволяют с полной уверенностью утверждать, что изменение уровня исследованных аминов обусловлено именно торможением МАО [12]. Правда, Ali и соавторы обнаружили, что при введении крысам экстракта уже

КРИТЕРИИ ЗНАЧИМОСТИ ЭНДОГЕННЫХ РЕГУЛЯТОРОВ

упоминавшегося выше растения *R. stricta*, определенные дозы (и фракции) которого снижали уровень трибулина А в мозге [38], происходило снижение содержания катехоламинов и серотонина в мозге и увеличение активности МАО. Последнее может рассматриваться как аргумент в пользу того, что именно увеличение активности МАО, возможно, связанное со снижением уровня трибулина, и обуславливает снижение уровня аминов в мозге крыс.

Данных о функциональном торможении МАО у человека в условиях повышенного образования трибулина значительно меньше. Slow и соавторы (1988) показали, что при введении лактата натрия, провоцирующего приступ паники у больных с паническими расстройствами, сопровождалось увеличением выделения трибулина с мочой, а также снижением кислых метаболитов катехоламинов, что свидетельствует в пользу снижения катаболизма последних [39].

Другой подход к изучению роли трибулина в эндогенной регуляции заключается в использовании метода, исходно разработанного для оценки эффективности торможения МАО *in vivo* обратимыми ингибиторами [40, 41]. Его принцип заключается в сочетанном введении в организм обратимого и необратимого ингибиторов МАО (см. рисунок). Для необратимого ингибирования чаще всего используют фенелзин [41, 42], паргилин [42, 43], а также хлоргилин [44]. Эти вещества относятся к категории так называемых механизм-активируемых ингибиторов, образующих необратимые ковалентные аддукты с флавиновым кофактором фермента [45]. 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 [10, 41]. Анализ степени торможения МАО при введении экспериментальным животным специфических необратимых ингибиторов в условиях, сопровождающихся изменением содержания эндогенных лигандов (субстратов и обратимых ингибиторов), позволяет оценить степень защиты последними активных центров этих ферментов *in vivo*. Поэтому при помощи данного подхода можно получить ценную информацию о функциональной роли эндогенных веществ в регуляции МАО *in vivo*.

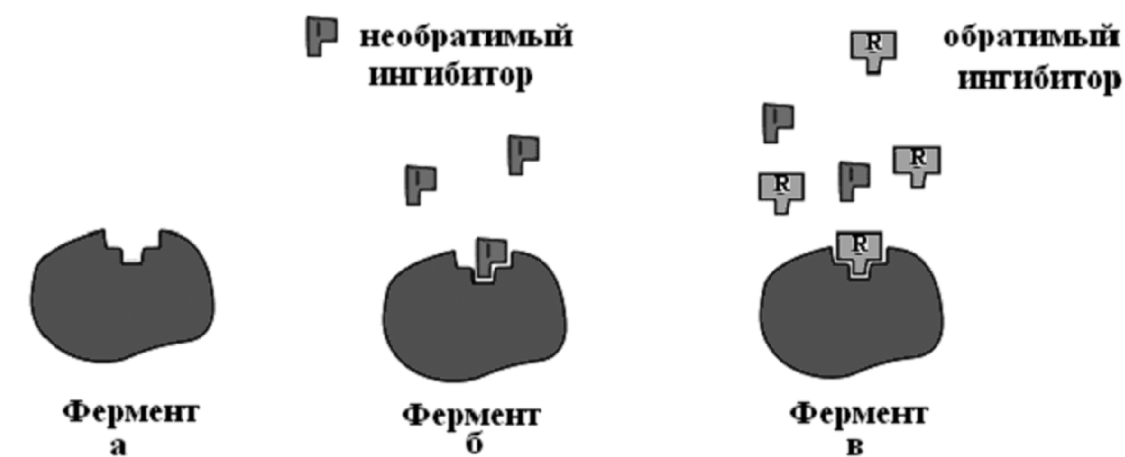


Рисунок.

Схема, иллюстрирующая защиту активного центра МАО при помощи обратимого ингибитора от механизм-активируемого торможения необратимым ингибитором.

Clow и соавторы (1989) обнаружили, что в условиях увеличенного образования трибулина *in vivo* введение антидепрессанта феналзина животным вызывало меньшее торможение активности МАО по сравнению с контрольными животными, у которых уровень трибулина был значительно меньше [46]. По данным Lemoine и соавторов (1990), в условиях стресса, характеризующегося повышенным образованием трибулина, введение селективного необратимого ингибитора МАО А хлоргилина оказывало меньшее торможение этого фермента по сравнению с контрольными животными [47]. Все эти результаты свидетельствуют о том, что именно эндогенное торможение МАО трибулином *in vivo* обуславливает снижение чувствительности этих ферментов к экзогенным необратимым ингибиторам.

Однако использование данного экспериментального подхода не исключает альтернативных объяснений сниженной чувствительности МАО *in vivo*. Например, естественно предположить, что стресс и другие патофизиологические состояния вызывают окислительную модификацию МАО [5, 48-50], которая может сопровождаться снижением чувствительности этих ферментов к необратимым ингибиторам [5]. Для исключения такой возможности следует сопоставить чувствительность МАО, выделенных из органов контрольных и экспериментальных животных к исследуемым ингибиторам *in vitro*. Если чувствительность МАО к таким ингибиторам не изменяется, то такого рода результаты можно рассматривать в качестве весомого аргумента в пользу того, что наблюдаемое изменение чувствительности фермента к необратимым ингибиторам *in vivo* не связано с изменением регуляторных свойств самого фермента.

Используя данный подход, Rapova и соавтр. (2000) обнаружили, что в условиях хронической алкоголизации крыс, которая сопровождается снижением уровня трибулина в мозге, введение животным специфического механизм-активируемого ингибитора паргилина вызывает более сильное торможение активности МАО, чем это имело место у контрольных животных (см. табл. 5) [30]. Поскольку чувствительность МАО митохондрий мозга алкоголизированных животных к паргилину *in vitro* не отличалась от чувствительности фермента митохондрий мозга контрольных животных, полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что увеличение чувствительности МАО А мозга алкоголизированных крыс к паргилину *in vivo* может быть обусловлено снижением уровня трибулина мозга [30].

Таблица 5. Влияние хронической алкогольной интоксикации крыс на содержание МАО А и МАО Б ингибиторных компонентов трибулина (А), чувствительность МАО А и МАО Б мозга к ингибированию паргилином *in vivo* (Б) и *in vitro* (В) (по [30-31] с изменениями).

Эксперимент		МАО А % ингибирования	МАО Б % ингибирования
А	Контроль	81,0 ± 1,1	88,3 ± 0,1
	Алкоголизация	68,2 ± 2,4	78,3 ± 0,4
	p	<0,02	<0,02
Б	Контроль	33,4 ± 3,9	85,2 ± 3,1
	Алкоголизация	53,6 ± 3,2	89,7 ± 0,6
	p	<0,01	> 0,3
В		IC ₅₀ МАО А нМ	IC ₅₀ МАО Б нМ
	Контроль	1100 ± 200	58,5 ± 14,3
	Алкоголизация	2400 ± 600	51,3 ± 15,6
	p	>0,05	

КРИТЕРИИ ЗНАЧИМОСТИ ЭНДОГЕННЫХ РЕГУЛЯТОРОВ

Данные о регуляции активности МАО физиологическими концентрациями компонентов трибулина *in vitro* получены только для изатина, поскольку физиологические концентрации других компонентов практически неизвестны. Так, изатин, экстрагированный во фракцию трибулина, определяет МАО Б ингибиторный компонент спинномозговой жидкости человека [51, 52] (табл. 6). Намае и соавторы [53] обнаружили положительную корреляцию между концентрацией изатина и активностью трибулина в моче крыс ($r=0,924$, $p<0,001$) и экстрактах почек ($r=0,862$, $p<0,01$).

Таблица 6. Содержание изатина в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека и МАО Б ингибиторная активность фракции трибулина СМЖ (по [51, 52]).

Содержание изатина в СМЖ	42,0 ± 4,6 нг/мл
Рассчитанная концентрация изатина во фракции трибулина	1,2 ± 0,2 мкМ
Ингибирование МАО Б трибулином СМЖ	23,9 ± 2,9%
Ингибирование МАО Б: 1 мкМ изатином	23,0 ± 3,8%
10 мкМ изатином	57,0 ± 2,0%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Эндogenous аналоги лекарственных препаратов могут играть важную регуляторную (но не всегда желательную) роль в организме. Например, увеличение уровня эндогенного убаина, - “близкородственного” изомера лекарственного убаина - обнаружено у людей при гипертонии и гипертрофии миокарда [54]. Концентрация убаина в крови человека 0,5-1 нМ [55], соответствует значениям K_d , полученных в экспериментах с различными изоформами Na^+, K^+ -АТФазы. Другими словами, концентрация эндогенного убаина такова, что может оказывать нежелательные “фармакологические” эффекты при гипертонии [54]. Это привело к созданию новой группы антигипертензивных средств – антагонистов эндогенного убаина [54].

Не столь однозначна ситуация с некоторыми эндогенными ингибиторами МАО, например, гарманом (1-метил-β-карболин), концентрация которого в спинномозговой жидкости пациентов болезнью Паркинсона – 0,08 нМ – более, чем в три раза выше, чем у здоровых людей [7]. Однако, величина K_i (55,54 ± 5,3 нМ) для ингибирования МАО А [56] и значения K_d для связывания препаратов [3H]гармана с препаратами мозга крысы (30 нМ при 37°C) [57] – на несколько порядков выше. Торможение (50%) связывания лиганда бензодиазепиновых рецепторов [3H]флуниотрозепама гарманом и вовсе наблюдается в микромолярном диапазоне концентраций [58]. Все это свидетельствует о том, что эндогенный гарман вряд ли самостоятельно участвует в эндогенной регуляции, по крайней мере, активности МАО (А) и бензодиазепиновых рецепторов.

Хотя трибулин – понятие больше функциональное, чем химическое (не все компоненты к настоящему времени идентифицированы), изменение его содержания (увеличение или снижение) ассоциируется с соответствующим изменением активности МАО (снижение или увеличение) либо сопровождается соответствующим изменением (снижение или увеличение) доступности этого фермента к специфическим необратимым ингибиторам МАО.

Мы полагаем, что критерии, сформулированные в настоящей работе, могут быть использованы для оценки функциональной роли эндогенной регуляции любых физиологически-важных процессов, особенно тех, которые служат мишенями для фармакологических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goto A., Ishiguro T., Yamada K., Ishii M., Yoshioka M., Eguchi C., Shimora M., Sugimoto T. (1990) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **173**, 1093-1101.
2. Kawamura A., Guo J., Itagaki Y., Bell C., Wang Y., Haupert G.T. Jr, Magil S., Gallagher R.T., Berova N., Nakanishi K. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 6654-6659.
3. Komiyama Y., Dong X.H., Nishimura N., Masaki H., Yoshika M., Masuda M., Takahashi H. (2005) *Clin. Biochem.*, **38**, 36-45.
4. Sandler M., Carter S.B., Hunter K.R., Stern G.M. (1973) *Nature*, **241**, 439-443.
5. Gorkin V.Z. (1983) *Amine Oxidases in Clinical Research*, Pergamon Press, Oxford.
6. Rommelspacher H., May T., Salewski B. (1994) *Eur. J. Pharmacol.*, **252**, 51-59.
7. Kuhn W., Müller Th., Grofle H., Rommelspacher H. (1996) *J. Neural. Transm.*, **103**, 1435-1440
8. Yi H., Akao Y., Maruyama W., Chen K., Shih J., Naoi M. (2006) *J. Neurochem.*, **96**, 541-549
9. Glover V., Reveley M.A., Sandler M. (1980) *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 467-470
10. Медведев А.Е. (1996) *Вопр. мед. химии*, **42**, 95-103.
11. Glover V. (1998) *J. Neural Transm. Suppl.* **52**, 307-314
12. Medvedev A.E., Glover V. (2004) *Neurotoxicology*, **25**, 185-192.
13. Glover V., Sandler M. (1993) in *Monoamine Oxidase: basic and clinical aspects* (Yasuhara H., Parvez S.H., Oguchi K., Sandler M., Nagatsu T. eds.), VSP, Utrecht, pp. 61-72.
14. Glover V. (1993) *Biogenic Amines*, **9**, 443-452.
15. Medvedev A., Igosheva N., Crumeyrolle-Arias M., Glover V. (2005) *Stress*, **8**, 175-183.
16. Горкин В.З., Медведев А.Е. (1995) *Белки и пептиды т.1*, М.: Наука, с. 83-88.
17. Youdim M., Edmondson D., Tipton K.F. (2006) *Nat. Rev. Neurosci.* **7**, 295-309.
18. Medvedev A.E., Gorkin V.Z., Fedotova I.B., Semiokhina A.F., Glover V., Sandler M. (1992) *Biochem. Pharmacol.*, **44**, 1209-1210.
19. Cesura A.M., Pletscher A. (1992) *Progr. Drug. Res.*, **38**, 171-297.
20. Youdim M., Weinstok M. (2004) *Neurotoxicology*, **25**, 243-250.
21. Glover V., Bhattacharya S., Sandler M., File S. (1981) *Nature*, **292**, 347-349.
22. Glover V., Clow A., Elsworth J., Armando I., Sandler M. (1984). In: *Stress. The Role of Catecholamines and Other Neurotransmitters*, Vol. 1, Gordon and Breach Science Publishers, New York, pp. 457-465.
23. Lemoine A.P., Armando I., Brun J.C., Barontini M., Segura E.T. (1994) *Behav. Brain. Res.*, **61**, 95-100
24. Armando I., Lemoine A.P., Segura E.T., Barontini M. (1993) *Cell. Mol. Neurobiol.*, **13**, 593-600
25. Armando I., Levin G., Barontini M. (1988) *J. Neural. Transm.*, **71**, 29-37.
26. Glover V., Clow A., Bhattacharya S., Oxenkrug G., Sandler M. (1989) In: *Stress: Neurochemical and Humoral Mechanisms*, Gordon and Breach Science Publishers, New York, pp. 133-141.
27. Bhattacharya S., Clow A., Przyborowska A., Halket J.H., Glover V., Sandler M. (1991) *Neurosci. Lett.*, **132**, 44-46.
28. Bhattacharya S.K., Chakrabarti A., Sandler M., Glover V. (1995) *Neurosci. Lett.*, **199**, 103-106.
29. Panova N.G., Axenova L.N., Medvedev A.E. (2000) *Neurobiology*, **8** (3-4), 225-230.
30. Panova N.G., Axenova, L.N., Medvedev A.E. (2000) *Neurosci. Lett.*, **292**, 66-68.
31. Ali B.H., Bashir A.K., Tanira M.O., Medvedev A.E., Jarrett N., Sandler M., Glover V. (1998) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **59**, 671-675.
32. Bhattacharya S.K., Bhattacharya A., Sairam K., Ghosal S. (2000) *Phytomedicine*, **7**, 463-469.

33. *Oxenkrug G., McIntyre I.M.* (1985) *Life Sci.*, **37**, 1743-1746.
34. *Oxenkrug G.F., Medvedev A.E., Requitina P.J., Glover V.* (2000) *Stress Med.*, **16**, 239-241.
35. *McIntyre I.M., McCauley R., Murphy Sh., Goldman H., Oxenkrug G.F.* (1985) *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 3393-3394
36. *Oxenkrug G., Requitina P.J., Correa R.M., Juwiller A.* (1994) *J. Neural. Transm., Suppl.* **41**, 249-252.
37. *Oxenkrug G., Requitina P.J.* (1998) *J. Neural. Transm., Suppl.* **52**, 333-336.
38. *Ali B.H., Bashir A.K., Tanira M.O., Al-Qarawi A.A.* (2000) *J. Pharm. Pharmacol.*, **52**, 1297-1300.
39. *Clow A., Glover V., Weg M.W., Walker P.L., Sheehan D.V., Carr D.B., Sandler M.* (1988) *Br. J. Psychiatr.*, **152**, 122-126.
40. *Green A.L., El Hait M.A.S.* (1980) *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 2781-2789.
41. *Green A.L.* (1984) in *Monoamine Oxidase and Disease, Prospect for Therapy with Reversible inhibitors*, Academic Press, London, pp. 73-82.
42. *Panova N.G., Zemsanova M.A., Axenova L.N., Medvedev A.E.* (1997) *Neurosci. Lett.*, **233**, 58-60.
43. *Fuller R., Wong C., Hemrick-Luecke K.* (1986) *Life Sci.*, **38**, 409-412.
44. *Waldmeier P.C., Stocklin K.* (1990) *Eur. J. Pharmacol.*, **180**, 297-304.
45. *Singer T.P.* (1985) in *Structure and Functions of Amine Oxidases*, CRC Press, Boca Raton, Florida, pp. 219-229.
46. *Clow A., Glover V., Oxenkrug G., Sandler M.* (1989) *Neurosci. Lett.*, **107**, 331-334.
47. *Lemoine A.P., Armando I., Brun J.C., Segura E.T., Barontini M.* (1990) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **36**, 85-88.
48. *Medvedev A.E., Kinkel A.Z., Kamyshanskaya N.S., Gorkin V.Z.* (1993) *Int. J. Biochem.*, **25**, 1791-1799.
49. *Medvedev A.E., Gorkin V.Z.* (1994) *Int. J. Developmental Neurosci.*, **12**(2), 151-155.
50. *Медведев А.Е., Тунтон К.Ф.* (1997) *Вопр. мед. химии*, **43**, 471-481.
51. *Гловер В., Медведев А.Е., Сандлер М.* (1997) *Вопр. мед. химии*, **43**, 515-521.
52. *Sandler M., Medvedev A.E., Panova N.G., Matta S., Glover V.* (2000) In: *Milestones in monoamine oxidase research: discovery of (-)deprenyl* (K.Magyar and E.S.Visi eds.) Medicina Publishing House Co., Budapest, pp. 237-251.
53. *Hamaue N., Yamazaki, N., Minami M., Endo T., Hirahuji M., Monma Y., Togashi H.* (1998) *Gen. Pharmacol.*, **30**, 387-391.
54. *Ferrandi M., Barassi P., Molinari I., Torielli L., Tripodi G., Minotti E., Bianchi G., Ferrari P.* (2005) *Curr. Pharm. Des.*, **11**, 3301-3305.
55. *Butt A.N., Semra Y.K., Lane S.J., Lee T., Swaminathan R.* (1998) *J. Steriod. Biochem. Mol. Biol.*, **66**, 151-157.
56. *Herraiz T., Chaparro C.* (2005) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **326**, 378-386.
57. *May T., Rommelspacher H., Pawlik M.* (1991) *J. Neurochem.*, **56**, 490-499.
58. *Rommelspacher H., Nanz C., Borbe H.O., Fehske K.J., Muller W.E., Wollert U.* (1980) *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **314**, 97-100.

Поступила 05.09.2006.

**CRITERIA FOR EVALUATION OF FUNCTIONAL IMPORTANCE OF ENDOGENOUS
ANALOGUES OF PHARMACOLOGICAL REGULATORS**

A.E. Medvedev¹, V. Glover²

¹Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences,
Pogodinskaya ul., 10, Moscow, 119121 Russia; e-mail: Alexei.Medvedev@ibmc.msk.ru;
²Imperial College London, Hammersmith Campus, Du Cane Road, London W12 0NN, UK

Some criteria for the evaluation of the functional importance of endogenous analogues of pharmacological drugs are proposed. For endogenous regulators, these include opposite changes in their content in opposite (patho)physiological states, accompanied by corresponding changes in the functional activity of enzymes sensitive to changes in their level; regulation of target enzymes by physiological concentrations of such endogenous compounds. The applicability of these criteria has been demonstrated using tribulin, the endogenous family of inhibitors of monoamine oxidases.

Key words: endogenous analogues of pharmacological drugs, monoamine oxidase, tribulin.