



ОБЗОРЫ

УДК 546.001.1:547.963:616.8.009

МЕТАБОЛИЗМ БИОГЕННЫХ МОНОАМИНОВ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ЦНС

ГОРКІН В. З.

Институт биологической и медицинской химии АМН СССР, Москва

В обзоре представлены новые сведения о природе и свойствах ферментов, участвующих в метаболизме биогенных моноаминов в ЦНС, которые имеют не только теоретический интерес, но находят также непосредственное практическое применение в невропатологии и психиатрии.

Как достижения в изучении биогенных моноаминов и их производных в качестве химических медиаторов или модуляторов нервных импульсов, так и новая информация о природе и специфическом ингибировании ферментов, участвующих в метаболизме биогенных моноаминов в ЦНС, очень быстро находят непосредственное практическое применение в клинической медицине, в частности в невропатологии и психиатрии [1, 2].

Ферменты, окисляющие биогенные амины, или аминоксидазы, в частности MAO [амин: кислород оксидоредуктаза (дезаминирующая) (содержащая флавин); КФ 1.4.3.4], открытые более 50 лет тому назад, с годами привлекают все больший интерес исследователей именно в связи с разработкой актуальных вопросов невропатологии и психиатрии [3—5]. Какие же биохимические проблемы в этой области науки можно считать особенно важными в настоящее время и в перспективе, по крайней мере, на ближайшие годы? Таковыми представляются следующие четыре проблемы: 1) множественность типов аминоксидаз; 2) их специфическое избирательное ингибирование; 3) функциональные взаимосвязи между различными аминоксидазами и другими ферментами азотистого обмена; 4) стимулирование активности аминоксидаз.

Согласно современным представлениям, различают MAO типа А, специфически окисляющие важнейшие нейромедиаторы серотонин и норадреналин и избирательно блокируемые низкими концентрациями (дозами) ацетиленового амина хлоргиллина [N-(2, 4-дихлорфенокс)-пропил-N-метил-2-пропилиламин гидрохлорид] и MAO типа Б, для которых специфическими субстратами служат бензиламин, β-фенилэтил-

амин, теле-метилгистамин, а избирательным ингибитором—другой ацетиленовый амин депренил (N-1-фенилпропил-N-метил-2-пропиламин гидрохлорид) в низких концентрациях (дозах) [6, 7]. Многим важным биогенным аминам (тирамин, триптамин, дофамин) часто приписывают свойства так называемых «смешанных субстратов», окисляемых MAO обоих типов. Следует, однако, иметь в виду, что в различных биологических объектах доля участия MAO разных типов в окислении одного и того же амина может быть совершенно иной [8]. Разноречивые данные об участии MAO того или иного типа в окислении аминов были получены также в зависимости от условий инкубирования (в особенности, от концентрации амина в пробах) [2, 6].

В тканях мозга взрослого здорового человека MAO типа Б составляют 80% общей аминоксидазной активности [3, 7]. Интересно, что MAO типа Б сосредоточены преимущественно не в нейронах, как MAO типа А, а в клетках нейроглии [4, 9].

Работами ряда лабораторий было установлено, что в ткани мозга человека окисление дофамина, имеющего важное значение в центральной регуляции тонуса скелетной мускулатуры, катализируют преимущественно MAO типа Б, избирательно блокируемые депренилом [10, 11]. На этих данных основано успешное применение депренила при лечении паркинсонизма [12]. В сочетании с метаболитическим предшественником дофамина L-3, 4-диоксифенилаланином (ДОФА) и ингибиторами периферических декарбоксилаз ароматических аминокислот (например, L- α -метил- α -гидразин-3,4-диоксифенилпропионовой кислоты) депренил способствует повышению содержания дофамина в стволовой части мозга больных паркинсонизмом [10].

По мере старения организма, когда соотношение между нейрональными и глиальными нервными элементами постепенно изменяется в пользу последних, активность MAO типа Б в тканях мозга относительно нарастает (по сравнению с активностью MAO типа А), что сопровождается снижением тканевой концентрации дофамина, нарушающим функционирование дофаминергических нейронов [10]. В этих условиях введение в организм депренила оказывало определенные благотворные эффекты на важные физиологические функции [7]. В самой общей форме изложенные соображения и основанные на них рекомендации применимы также к возрастной деменции, когда активность MAO типа Б в тканях мозга также относительно увеличена (по сравнению с активностью MAO типа А) [13].

Природа множественных форм MAO еще не раскрыта. Имеются данные о различной локализации MAO разных типов на митохондриальных мембранах. Так, MAO типа Б локализованы на наружной поверхности наружных митохондриальных мембран клеток печени крысы, но MAO типа А—на внутренней поверхности этих биомембран [14].

Данные целого ряда авторов свидетельствуют о различии величины M_r (примерно 60 кД для MAO типа А; 55 кД для MAO типа Б) и, очевидно, первичных структур субъединиц MAO типов А и Б, что при-

ципнально важно как доказательство не только функциональных, но и структурных различий между MAO типов А и Б [15—18]. Наконец, в 1982 г. удалось получить моноклональные антитела против препарата MAO типа Б из тромбоцитов человека [19, 20]. Эти антитела были использованы для приготовления иммуносорбента, который эффективно связывал MAO типа Б, но не связывал MAO типа А в детергентных экстрактах митохондрий печени человека, что позволяет физически разделять эти ферменты. Очевидно, MAO типов А и Б печени представляют собой эволюционно родственные белки, не идентичные друг другу ни по структуре, ни по функции. Их биосинтез, вероятно, кодируют различные гены [18]. Следует, однако, отметить, что существуют также иные представления о природе MAO типов А и Б [21].

Рассматривая проблему множественности MAO, следует подчеркнуть, что общепринятое в настоящее время представление о MAO типов А и Б (так называемая «бинарная классификация» Johnston [22]) не исчерпывает всей сложности вопроса [3, 8]. Так, например, при исследовании кинетики ингибирования изопропилгидразидом D, L-серина активности MAO митохондриальной фракции из стволовой части мозга быка были получены указания на существование еще одной формы MAO, не предусмотренной обычной бинарной классификацией и специфически окисляющей тирамин, который принято считать «смешанным» субстратом, окисляемым как MAO типа А, так и MAO типа Б [23]. Оказалось, что изопропилгидразид D, L-серина тормозит в такой системе дезаминирование тирамина при значительно более низкой концентрации, по сравнению с концентрациями, нужными для ингибирования дезаминирования серотонина и β -фенилэтиламина, но не при промежуточной, как следовало бы ожидать на основании бинарной классификации.

В дальнейшем были разработаны методы солиюбилизации и препаративного разделения путем аффинной хроматографии 4-х форм митохондриальной MAO из стволовой части мозга быка [24] или человека [25]. Из этих множественных форм MAO мозга наиболее интересна форма III; при шизофрении она либо полностью отсутствует, либо составляет не более 25% от количества этой формы фермента (в расчете на белок) в норме.

Высокоочищенные (гомогенные при электрофорезе в ПААГ) множественные формы MAO из коры и подкорковых образований левого и правого полушарий головного мозга человека окисляют оптимальные концентрации тирамина, серотонина, β -фенилэтиламина, дофамина с такими соотношениями скоростей, которые указывают на невозможность идентификации ни одной из этих форм MAO с предусмотренными обычной бинарной классификацией MAO типов А и Б [25]. С этим заключением согласуются результаты кинетических исследований зависимости скорости окисления биогенных аминов от их концентрации в пробах с различными формами MAO [26], а также данные кинетического анализа, проведенного с применением хлоргидина и депренила в низ-

ких концентрациях [27]. Таким образом, по субстратной и ингибиторной специфичности множественные формы МАО не идентичны постулируемым современной бинарной классификацией МАО типов А и Б. Сходный вывод о несовершенстве этой бинарной классификации на основании иных данных был сделан и другими авторами [28].

Проблему множественности МАО по традиции логически связывают с проблемой избирательного специфического ингибирования их активности [29]. По современным представлениям, среди соединений, взаимодействующих не с отдельными функциональными группами МАО (и поэтому изменяющими их активность, но не являющимися специфическими ингибиторами), а с активными центрами МАО как таковыми, наиболее важны следующие группы веществ: ацетиленовые амины (например, хлоргиллин или депренил), образующие аддукты с флавиновым компонентом МАО; производные циклопропиламина (например, транилциклопропиламин), образующие аддукты как с флавиновым компонентом, так и с SH-группами; производные гидразина (например, фенилэтилгидразин), также образующие аддукты с флавиновым компонентом и модифицирующие SH-группы [4, 30]. Установлено, что представители этих трех групп соединений являются типичными «фермент-активируемыми» ингибиторами, то есть, иными словами, взаимодействуя с активными центрами МАО, они подвергаются превращениям, которые катализируют сами МАО, с образованием веществ, непосредственно уже ответственных за наблюдаемые эффекты блокирования ферментативной активности [6, 30].

Важную группу специфических ингибиторов МАО составляют полициклические соединения, в частности новые эффективные отечественные психотропные лекарственные средства тетрациклической структуры (пиразидол, никазан и родственные соединения) [3, 31, 32]. Замечательная особенность этих соединений как ингибиторов МАО заключается в том, что свойство, например, пиразидола (пирлиндола) избирательно блокировать активность МАО типа А, но не МАО типа Б сохраняется при любых концентрациях (или дозах), а не только при низких, как это характерно для ацетиленовых аминов [33, 34]. Интересно отметить, что избирательное блокирование полициклическими азотсодержащими соединениями реакции окислительного дезаминарования серотонина не обусловлено структурным сходством этих ингибиторов с индолалкиламинами, как это можно было бы предположить по аналогии с современными представлениями о причинах, лежащих в основе избирательного ингибирования МАО типа А индолсодержащими производными гидразина [35]. Оказалось, что тетрациклические ингибиторы, в частности пиразидол, избирательно блокируют активность хлоргиллинчувствительных МАО типа А и в тех ситуациях (природа биологических объектов, состав экспериментальных проб), когда субстратами МАО типа А служат не индолалкиламины, а фенилалкиламины, например, β -фенилэтиламин в относительно высоких концентрациях [34].

К числу специфических ингибиторов МАО относятся также неко-

торые сравнительно простые структурные аналоги биогенных аминов, действующие в качестве «квази-субстратов», конкурентно блокирующих активные центры аминоксидаз, но, по-видимому, не подвергающихся при этом ферментативным превращениям (в отличие от рассмотренных выше «ферментактивируемых» ингибиторов) [3]. Примеры таких структурных аналогов аминов может служить производное фенилэтиламина—2,6-дихлор-4-диметиламинофенилэтилметиламин гидрохлорид [36]. Это соединение тормозит активность МАО в организме в более низких концентрациях, чем все хорошо известные в настоящее время ингибиторы этого фермента, включая хлоргилин и депренил [4]. Полагают, что подобные избирательные обратимо действующие ингибиторы МАО найдут значительно более широкое применение в клинике, в частности при лечении депрессивных состояний, чем применявшиеся ранее ингибиторы (производные гидразина или фенилциклопропиламина), не оказывавшие избирательного ингибирующего эффекта на окисление различных биогенных аминов в организме [37]. Уже в настоящее время пересматривается представление, бывшее еще недавно общепринятым, о недопустимости сочетаний трициклических антидепрессантов при лечении депрессивных состояний с ингибиторами МАО; использование ингибиторов МАО субстратно-избирательного действия делает такие сочетания в ряде случаев не только допустимыми, но и желательными [38, 39].

Особенно сложными представляются проблемы функциональной взаимосвязи между различными аминоксидазами и другими ферментами азотистого обмена [40]. Как МАО, так и диаминоксидазы (ДАО) [аминокислород оксидоредуктаза (дезаминирующая) (содержащая пиридоксаль)], КФ 1.4.3.6 катализируют одну и ту же реакцию окислительного дезаминирования аминов [41]. Однако эти ферменты существенно различаются между собой не только по субстратной и ингибиторной специфичности, но также по множеству физико-химических свойств [3—6]. В противоположность медьсодержащим аминоксидазам (или ДАО), флавоинзависимые аминоксидазы (или МАО) относятся к числу типичных тиоловых ферментов [3, 42]. Алкилирование или меркаптидирование тиоловых групп МАО приводит к снижению их активности, но частичное обратимое окисление тиоловых групп (с образованием, по-видимому, остатков сульфеновых кислот—SOH) не только снижает активность МАО, но также вызывает ее качественное изменение (трансформацию или конверсию), в результате чего МАО приобретают свойство дезаминировать гистамин, кадаверин, путресцин (субстраты ДАО) и даже такие азотистые соединения как ГАМК, аминоксахара, АМР, которые вообще не являются субстратами аминоксидаз [3, 4, 43—45]. Это замечательное свойство МАО, присущее, очевидно, только МАО типа А [46—48], реализуется и в таких сложных биологических системах как митохондриальные мембраны, а также в целом организме при многих патологических состояниях, сопровождаемых стимуляцией перекисного окисления липидов [3, 4]. Недавно

это явление было обнаружено в митохондриальной фракции мозга при стрессорных воздействиях в эксперименте [49]. Было показано также, что относительно быстрое введение в организм целого ряда психотропных препаратов, обладающих высоким сродством к активным центрам МАО и обнаруживающих свойства прооксидантов, может сопровождаться индуцированием в митохондриях мозга (на фоне полного блокирования активности МАО типа А) мощной гистаминдезаминазной активности [46, 50—54]. Одновременно в мозгу снижалось содержание гистамина и нарастало содержание серотонина [50, 53]. Можно предполагать, что подобной трансформации МАО принадлежит определенная патогенетическая роль при ряде заболеваний и интоксикаций [3, 4, 54].

При многих патологических состояниях в эксперименте и в клинике было обнаружено статистически достоверное снижение активности МАО [3, 4]. В клинических исследованиях объектом изучения служили тромбоциты, при исследованиях ферментов которых были отмечены определенные черты сходства с нейронами мозга [55]. Однако, по современным представлениям, тромбоциты крови человека содержат только МАО типа В и не обнаруживают активности, характерной для МАО типа А [4].

Хорошо известные, хотя и не всеми воспроизведенные данные о снижении активности МАО в тромбоцитах периферической крови, в частности при шизофрении [56, 57], в настоящее время рассматривают не как диагностический признак, а как указание на генетически детерминированную недостаточность моноаминергических систем мозга, что способствует при неблагоприятных ситуациях развитию разнообразных дисфункций мозга [57, 58].

За последние годы особенно большой интерес привлекают корреляции между активностью МАО тромбоцитов периферической крови (отражающей в известной мере активность МАО типа В головного мозга) и особенностями поведения не только больных с маниакально-депрессивными состояниями [58], но и клинически здоровых людей [59—61]. Были получены, в частности, данные о том, что сниженная активность МАО в тромбоцитах периферической крови характерна для практически здоровых людей, особенность которых заключается в стремлении к острым ощущениям (например для альпинистов) [61].

Проблема стимуляции аминоксидазной активности, хотя и представляется очень важной, фактически еще не была предметом систематического изучения [3, 62]. Некоторые индолилгидразиды, например, гидразид β -(2-метилиндолил-3) пропионовой кислоты или дигидразид α -бутил- β -(2-метил-5-карбоксиндолил-3) пропионовой кислоты стимулировали активность МАО в тканях мозга крыс при относительно низкой исходной активности этого фермента [63]. Так, например, стимулирующее действие индолилгидразидов выявилось на фоне сниженной исходной серотониндезаминазной активности в тканях мозга, что обеспечивалось предварительным введением животным низких доз

ипропназида (не вызывавших полного блокирования активности МАО); достигаемая при стимуляции индоллилгидразидами серотонийдезаминазная активность не превышала скорости деаминации этого амина в тканях мозга крыс, которым ипропназид не вводили. Индоллилгидразиды в условиях этих опытов потенцировали действие резерпина на животных, что можно рассматривать как фармакологическое проявление стимуляции активности МАО [62].

Имеются сведения о возможном существовании соединений, стимулирующих аминоксидазную активность, в рядах производных хиноклидина [64].

Важное значение в метаболизме нейромедиаторов имеет также катехоламин-0-метилтрансфераза (катехол-метилтрансфераза, S-аденозил-L-метионин: катехол-0-метилтрансфераза, КФ 2.1.1.6), хотя этот фермент и локализован в нервной системе вне нейронов [65]. Высокий уровень величины отношения активности этого фермента в эритроцитах к сумме активностей МАО типа Б тромбоцитов периферической крови и растворимой аминоксидазы плазмы крови позволяет прогнозировать с высокой степенью вероятности возможность возникновения психотических расстройств в условиях торможения активности дофамин- β -гидроксилазы [дофамин- β -монооксигеназа: 3,4-дигидроксифенилэтиламин, аскорбат: кислород оксидоредуктаза (β -гидроксилирующая), КФ 1.14.17.1], что обусловлено накоплением галлюциногенных продуктов метилирования дофамина [66]. Такое торможение гидроксилирования дофамина до норадреналина имеет место, в частности, при лечении алкоголизма препаратами, являющимися производными диэтилдитиокарбамата (дисульфирам, антабус) [67].

Важное значение имеет изыскание новых ингибиторов катехоламин-0-метилтрансферазы, более эффективных, чем производные пропифенона (и тем более, пирогаллола), для предотвращения накопления продуктов метилирования катехоламинов в тканях мозга при лечении паркинсонизма препаратами L-ДОФА [68].

В биосинтезе нейромедиаторов роль ферментов, активность которых ограничивает скорость всего процесса в целом, обычно приписывают тирозингидроксилазе [тирозин-3-монооксигеназа; L-тирозин, тетрагидроптеридин: кислород оксидоредуктаза (3-гидроксилирующая), КФ 1.14.16.2] и триптофангидроксилазе [триптофан-5-монооксигеназа, L-триптофан, тетрагидроптеридин: кислород оксидоредуктаза (5-гидроксилирующая), КФ 1.14.16.4] [69]. За последние годы было установлено, что микроокружение активных центров этих ферментов обычно не насыщено субстратами [70]. Эти данные обосновывают целесообразность применения тирозина и триптофана при депрессивных состояниях [71].

Имеются данные о том, что избыток моноаминомонокарбоновых аминокислот при гиперактивации катехоламинергических нейронов снижает содержание тирозина в тканях мозга, ограничивая синтез катехоламинов [72].

В тканях мозга человека скорость синтеза нейромедиаторов могут ограничивать, как оказалось, не только гидроксилазы, но и декарбоксилазы ароматических аминокислот (карбоксилаза ароматических L-аминокислот, КФ 4. 1. 1. 28) [73]. Недостаточность этих интранейрональных ферментов как полагают, генетически сопряжена с предрасположенностью к развитию маниакально-депрессивного психоза [74].

Практически не проникающие через ГЭБ специфические фермент-активируемые ингибиторы декарбоксилазы ароматических аминокислот, представляющие собой фторпроизводные α -метил-3,4-диоксифенилаланина, созданы за последние годы для лечения паркинсонизма в сочетании с L-ДОФА [75].

Новые данные о свойствах дофамин- β -гидроксилазы, а также достижения в изыскании новых ингибиторов (как синтетических, так и природного происхождения) активности этого фермента важны, в частности, в связи с обнаружением повышения его активности в плазме крови при нейрогенной гипертензии, тогда как при шизофрении, но не при маниакально-депрессивном психозе, дофамин- β -гидроксилазная активность в плазме крови была снижена [76]. Если дофамин- β -гидроксилазная активность крови действительно отражает скорость биосинтеза норадреналина в тканях мозга, то эти данные особенно важны в свете представлений о недостаточности норадреналина в тканях мозга при шизофрении [77].

В биохимии фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (норадреналин-N-метилтрансфераза; S-аденозил-L-метионин: фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза, КФ 2. 1. 1. 28) как фермента, катализирующего синтез адреналина из норадреналина, за последние годы достигнуты новые успехи, имеющие важное значение для нейрохимии [69]. Установлено, что этот фермент имеется не только в мозговом слое надпочечников, как полагали прежде, но и в головном мозгу, особенно в тех зонах стволовой его части, которые участвуют в центральной регуляции кровяного давления [78]. Удалось показать существование взаимосвязи между изменениями кровяного давления, поведенческих параметров и активностью фенил-этаноламин-N-метилтрансферазы [79]. Определенные перспективы в избирательном блокировании синтеза адреналина в организме открывают работы по изысканию новых специфических ингибиторов активности фенил-этаноламин-N-метилтрансферазы [80].

Приведенные в настоящем обзоре примеры свидетельствуют о том важном значении, которое имеют и могут иметь достижения в области биохимии аминов для нейрохимии, невропатологии, психиатрии и других медицинских дисциплин.

METABOLISM OF BIOGENIC MONOAMINES IN PATHOLOGY OF CNS

GORKIN V. Z.

Institute of Biological and Medical Chemistry, USSR Academy of Medical Sciences, Moscow

Paper reviews new data on the nature and properties of enzymes involved in the metabolism of biogenic monoamines in CNS that are gaining importance for neuropathology and psychiatry.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers (eds. E. Usdin, I. J. Kopin, J. Bar-chas), New York, Pergamon Press, 1979.
2. Monoamine Oxidase: Basic and Clinical Frontiers. Eds. K. Kamijo, E. Usdin, T. Nagatsu. Amsterdam, Excerpta Medica, 1982.
3. Горкин В. З. Аминоксидазы и их значение в медицине, М., Медицина, 1981.
4. Gorkin V. Z. Amine Oxidases in Clinical Research, Oxford, Pergamon Press, 1983.
5. Monoamine Oxidase: Structure, Function, and Altered Functions. Eds. T. P. Singer, R. W. von Korff, D. L. Murphy. New York, Academic Press, 1979.
6. Горкин В. З. Вопросы мед. химии, т. 28, № 2, с. 2—9, 1982.
7. Knoll J.—In: Strategy in Drug Research (ed. J. A. Kaverling Buisman) p. 107—131, Amsterdam, Elsevier, 1982.
8. Fowler C. J., Callingham B. A., Mantle T. J., Tipton K. F. Biochem. Pharmacol., v. 27, p. 97—101, 1978.
9. Orelund L., Fowler C. J., Carlsson A., Magnusson T. Life Sci., v. 26, p. 139—146, 1980.
10. Knoll J.—In: Monoamine Oxidase Inhibitors. The State of the Art. (eds. M. B. H. Youdim, E. S. Paykel. Chichester, John Wiley and Sons), p. 45—62, New York, 1981.
11. Glover V., Elsworth J. D., Sandler M. J. Neural Transmission, v. 16, p. 163—168, 1980.
12. Youdim M. B. H., Riederer P., Birkmayer W., Mendlewicz J.—In: Monoamine Oxidase: Structure, Function, and Altered Functions. (eds. T. P. Singer, R. W. von Korff, D. L. Murphy, p. 477—485, New York, Academic Press, 1979.
13. Orelund L., Adolfsson R., Fowler C. J., Gottfries C. G., Wiberg A., Winblad B.—In: Biological Psychiatry 1981, (eds. C. Perris, G. Struwe, B. Jansson), p. 973—981, Amsterdam, Elsevier, 1981.
14. Russell S. M., Davey J., Mayer R. J.—In: Monoamine Oxidase: Structure, Function, and Altered Functions, (eds. T. P. Singer, R. W. von Korff, D. L. Murphy), p. 265—274, New York, Academic Press, 1979.
15. Cawthon R. M., Breakefield X. O. Nature, v. 281, p. 692—694, 1979.
16. Brown G. K., Powell J. F., Craig I. W. Biochem. Pharm., v. 29, p. 2595—2599 1980.
17. Callingham B. A., Parkinson D.—In: Monoamine Oxidase: Structure, Function, and Altered Functions (eds. T. P. Singer, R. W. von Korff, D. L. Murphy, p. 81—95, New York, Academic Press, 1979.
18. Nagatsu T., Nakano T., Kato T., Kano-Tanaka K., Higashida H.—In: Monoamine Oxidase: Basic and Clinical Frontiers (eds. K. Kamijo, E. Usdin, T. Nagatsu), p. 279—288, Amsterdam, Excerpta Medica, 1982.
19. Denney R. M., Fritz R. R., Patel N. T., Ahell C. W. Science, v. 215, p. 1400—1404, 1982.

20. *Denney R. M., Patel N. T., Fritz R. R., Abell C. W.* *Molec. Pharm.*, v. 22, p. 500--509, 1982.
21. *Северина И. С.* *Биохимия*, т. 44, с. 195--206, 1979.
22. *Johnston J. P.* *Biochem. Pharm.*, v. 17, p. 1285--1297, 1968.
23. *Бауманис Э. А., Калинин И. Э., Москвитина Т. А., Козлов Л. В., Горкин В. З.* *Биохимия*, т. 43, с. 1496--1503, 1978.
24. *Moskvitina T. A., Kamyshanskaya N. S., Garishvili T. G., Gorkin V. Z.* *Preparative Biochemistry*, v. 9, p. 171--196, 1979.
25. *Камышанская И. С., Москвитина Т. А.* *Вопр. мед. химии*, т. 27, № 2, с. 261--266, 1981.
26. *Москвитина Т. А., Кучина Н. Е., Горкин В. З.* *Вопр. мед. химии*, т. 28, № 5, с. 127--130, 1982.
27. *Москвитина Т. А., Кучина Н. Е., Горкин В. З.* *Биохимия*, т. 48, с. 119--124, 1983.
28. *Eiduson S., Bueckman T.*—In: *Monoamine Oxidase: Structure, Function, and Altered Functions* (eds. T. P. Singer, R. W. von Korff, D. L. Murphy.), p. 213--229 New York, Academic Press, 1979.
29. *Горкин В. З.* *Журн. Всесоюзн. хим. общ-ва им. Д. И. Менделеева*, т. 9, с. 405--416, 1964.
30. *Singer T. P.*—In: *Monoamine Oxidase: Structure, Function, and Altered Functions* (eds. T. P. Singer, R. W. von Korff, D. L. Murphy.), p. 7--28, New York, Academic Press, 1979.
31. *Машковский М. Д., Андреева Н. И., Полежаева А. И.* *Фармакология антидепрессантов*, М., Медицина, 1983.
32. *Глушков Р. Г., Васильевых Л. Г., Каган Х. С., Горкин В. З.* *Хим.—фармацевт. журн.*, т. 15, № 5, с. 58--62, 1981.
33. *Машковский М. Д., Горкин В. З., Вережкина И. В., Аснина Е. В., Туликина С. М.* *Бюл. экперим. биол. и мед.*, т. 91, № 2, с. 169--171, 1981.
34. *Вережкина И. В., Аснина В. В., Горкин В. З., Машковский М. Д.* *Вопр. мед. химии*, т. 29, № 5, с. 118--123, 1983.
35. *Gurpedi M., Monge A., Fuentes J. A., Arzneimittel-Forsch.*, v. 31, p. 1710--1713, 1981.
36. *Florvail L., Ask A.—L., Ogeru S. O., Ross S. B.* *J. Medic. Chem.*, v. 21, p. 56--63, 1978.
37. *Murphy D. L., Lipper S., Campbell I. C., Major L. F., Stater S. L., Buchsbaum M. S.*—In: *Monoamine Oxidase: Structure, Function, and Altered Functions* (eds. T. P. Singer, R. W. von Korff, D. L. Murphy.), p. 457--468, New York, Academic Press, 1979.
38. *Fuller R. W.* *Progr. Neuro-Psychopharmacol.*, v. 2, p. 303--311, 1978.
39. *Ponto L. B., Perry P. J., Liskow B. I., Seaba H. H.* *Amer. J. Health Pharmacy*, v. 34, p. 954--961, 1977.
40. *Blaschko H.* *Rev. Physiol. Biochem. Pharm.*, v. 70, p. 83--148, 1974.
41. *Браунштейн А. Е.* *Биохимия аминокислотного обмена*, М., Изд-во АМН СССР, 1949.
42. *Mondovi B., Guerrieri P., Costa M. T., Sabatini S.*—In: *Adv. in Polyamine Res.*, v. 3. (Eds. C. M. Caldera, V. Zappia, U. Bachrach), p. 75--89, New York, Raven Press, 1981.
43. *Gorkin V. Z.*—In: *Adv. in Pharm. and Chemotherapy*, v. 11. (eds. S. Garattini, F. Hawking, A. Goldin, I. J. Kopin), p. 1--50. New York, Academic Press, 1973.
44. *Gorkin V. Z.*—In: *Horizons in Biochem. and Biophys.*, v. 3, (eds. E. Quagliariello, F. Palmieri, T. P. Singer. Reading, Mss.) Addison-Wesley Publ. Co. p. 1--28, 1977.
45. *Горошинская И. А., Бронюцкая Э. Г.* *Вопр. мед. химии*, т. 22, с. 558--562, 1976.
46. *Ванманис Э. А., Катнина И. Е., Москвитина Т. А., Горкин В. З.* *Biochem. Pharm.*, v. 26, p. 1059--1063, 1977.

47. *Groshinskaya I. A., Bronovitskaya Z. G., Gorkin V. Z.* Comm. in Psychopharm., v. 1, p. 39—47, 1977.
48. *Шатемирова К. К., Веревкина Н. В., Горкин В. З.* Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 83, № 6, с. 669—671, 1977.
49. *Горошинская И. А., Грабовскова Л. Л., Броницкая З. Г., Кричевская А. А.* Физiol. журн. СССР, т. 67, с. 1611—1615, 1981.
50. *Машковский М. Д., Каминка М. Э., Горкин В. З., Калнина Н. Э., Бауманис Э. А.* Хим.—фармацевт. журн., т. 14, № 6, с. 11—14, 1980.
51. *Калнина Н. Э., Бауманис Э. А., Кайране Ч. Б., Горкин В. З.* Вопр. мед. химии, т. 27, № 6, с. 773—779, 1981.
52. *Бауманис Э. А., Калнина Н. Э., Иристе А. А., Горкин В. З.* Вопр. мед. химии, т. 27, № 1, с. 72—77, 1981.
53. *Baumanis E. A., Kalnina I. E., Kaminka M. E., Mashkovsky M. D., Gorkin V. Z.* Agents and Actions, v. 11, № 67, p. 685—692, 1981.
54. *Горкин В. З.* Вестн. АМН СССР, т. 28, № 9, с. 78—81, 1982.
55. *Murphy D. L.*—In: *Frontiers in Catecholamine Research.* (eds: E. Usdin, M. Sandler.), p. 1077—1081, Oxford, Pergamon Press, 1973.
56. *Murphy D. L., Wyatt R. J.* Nature, v. 238, p. 225—226, 1972.
57. *Murphy D. L., Buchsbaum M. S.*—In: *Critical Issues in Psychiatric Diagnosis.* (eds. R. L. Spitzer, D. F. Klein), p. 305—321, New York Raven Press, 1978.
58. *Oreland L., Wiberg A., Asberg M., Traskman L., Sjostrand L., Thoren P., Bertilsson L., Tybring G.* Psychiatry Research, v. 4, p. 21—26, 1981.
59. *Murphy D. L., Belmaker R. H., Buchsbaum M., Martin N. F., Ciaranello R., Wyatt R. J.* Psychological Medicine, v. 7, p. 149—157, 1977.
60. *Donnelly E. F., Murphy D. L., Waldman I. N., Buchsbaum M., Coursey R. D.* Biological Psychiatry, v. 14, p. 375—383, 1979.
61. *Fowler C. J., von Knorring L., Oreland L.* Psychiatry Research, v. 3, p. 273—279, 1980.
62. *Сафразбекян Р. Р.* Особенности изучения активации моноаминоксидазы, Ереван, 1983.
63. *Сафразбекян Р. Р., Сукасян Р. С., Арзунц Э. М.* Вопр. мед. химии, т. 25, с. 311—314, 1979.
64. *Бауманис Э. А., Горкин В. З., Калнина Н. Э., Каминка М. Э., Машковский М. Д.* Фармакология и токсикология, т. 43, № 1, с. 36—41, 1980.
65. *Kaplan G. P., Hartman B. K., Creveling C. R.*—In: *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers* (eds. E. Usdin, I. J. Kopin, J. Barchas), p. 1354—1358, New York, Pergamon Press, 1979.
66. *Major L. F., Murphy D. L., Gershon E. S., Brown G. L.* Amer. J. Psychiatry v. 136, p. 679—684, 1979.
67. *Кривченкова Р. С.* Вопр. мед. химии, т. 29, № 4, с. 7—13, 1983.
68. *Fahn S., Comi R., Snider S. R., Prasad A. L. N.*—In: *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers.* Eds. E. Usdin, I. J. Kopin, J. Barchas, p. 225—228, New York, Pergamon Press, 1979.
69. *Горкин В. З.* Вопр. мед. химии, т. 20, № 3, с. 227—238, 1974.
70. *Wurtman R. J., Scally M. C., Gibson C. J., Hefti F.*—In: *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers* (eds. E. Usdin, I. J. Kopin, J. Barchas.), p. 64—67, New York, Pergamon Press, 1979.
71. *Sourkes T. L.*—In: *The Brain's Mind. A Neuroscience Perspective on the Mind-Body Problem.* (ed. D. Bindra), p. 53—69, New York, Gardner Press, 1980.
72. *Wurtman R. J.*—In: *Aromatic Amino Acids in the Brain.* (eds. G. E. W. Wolstenholm, D. W. Fitzsimons), p. 381—389, Amsterdam, Elsevier, 1974.
73. *Sacks W., Vogel W. H., Nagatsu T., Lloyd K. G., Sandler M.*—In: *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers.* (eds. E. Usdin, I. J. Kopin, J. Barchas), p. 127—131, New York, Pergamon Press, 1979.

74. Carlsson A.—In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers (eds. E. Usdin, I. J. Kopin, J. Barchas), p. 4—12, New York, Pergamon Press, 1979.
75. Palfreyman M. G., Jung M. J., Danzín C., Ribereau-Gayon G., Bey P., Zraika M., Sjoerdsma A.—In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers. (eds. E. Usdin, I. J. Kopin, J. Barchas), p. 132—135, New York, Pergamon Press, 1979.
76. Fujita K., Ito T., Maruta K., Teradiara R., Beppu H., Nakagami Y., Kato Y. Nagatsu T., Kato T.—In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers. (eds. E. Usdin, I. J. Kopin, J. Barchas), p. 1940—1945, New York, Pergamon Press, 1979.
77. Buchsbaum M. S., Murphy D. L., Coursey R. D., Lake C. R., Ziegler M. G.—In: Attention and Information Processing in Schizophrenia. (eds. S. Matthysse, B. J. Spring, J. Sugarman), p. 215—228, Oxford, Pergamon Press, 1979.
78. Sauter A. M., Baba Y., Stone E. A., Goldstein M. Brain Res., v. 144, p. 415—421, 1978.
79. Saavedra J. M., Grobecker H., Axelrod J. Science, v. 191, p. 433—486, 1975.
80. Grunewald G. L., Vincok W. C., Davis D. P., Borchardt R. T.—In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers (eds. E. Usdin, I. J. Kopin, J. Barchas), p. 189—193, New York, Pergamon Press, 1979.

Поступила 5. III 1984