

# Aktywność monoaminooksydazy w tkance nerwowej szczurów w czasie żółtaczki mechanicznej

The activity of monoamine oxidase in nervous tissue during mechanical jaundice in the rat model

Brygida Beck<sup>1,2</sup>, Barbara Królak-Olejnik<sup>3</sup>, Jacek Karasiewicz<sup>2</sup>, Konstanty Ślusarczyk<sup>4</sup>, Wojciech Król<sup>5</sup>, Iwona Rajca-Biernacka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Biofizyki, Śląska Akademia Medyczna, Zabrze (Department of Biophysics, Silesian Medical University, Zabrze, Poland)

<sup>2</sup>Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, Opole (Regional Blood Bank, Opole, Poland)

<sup>3</sup>Zakład Perinatologii i Ginekologii, Śląska Akademia Medyczna, Zabrze (Department of Perinatology and Gynaecology, Silesian Medical University, Zabrze, Poland)

<sup>4</sup>Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej, Śląska Akademia Medyczna, Zabrze (Department of Descriptive and Topographic Anatomy, Silesian Medical University, Zabrze, Poland)

<sup>5</sup>Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii, Śląska Akademia Medyczna, Zabrze (Department of Microbiology and Immunology, Silesian Medical University, Zabrze, Poland)

## Streszczenie

**Wstęp:** Samozatrucie oraz zaburzenia hemodynamiczne mają istotne znaczenie w patogenezie zaburzeń neurologicznych w przebiegu żółtaczki mechanicznej. W neuropsychiatrii, spośród wielu typów aminooksydaz, szczególnie interesująca wydaje się mitochondrialna flawinowa oksydaza aminowa (MAO, monoaminooksydaza) [EC 1.4.3.4]. W przedstawionych badaniach autorzy niniejszego artykułu oznaczyli aktywność MAO w tkance nerwowej szczurów (kora mózgowa, mózdzek i pień mózgu) w przebiegu żółtaczki mechanicznej.

**Materiał i metody:** Badania przeprowadzono na samcach szczurów szczepu Wistar. Szczury podzielono na 3 grupy (21 zwierząt w grupie). Grupa 1. (kontrolna) obejmowała zwierzęta pozornie operowane, grupa 2. — szczury z nieodwracalną żółtaczką mechaniczną, a grupa 3. — z żółtaczką mechaniczną przemijającą. Powyższe grupy podzielono na 3. podgrupy (7 szczurów w grupie): grupa A — badana po 2 tygodniach, grupa B — po 4 tygodniach i grupa C — po 6 tygodniach po zabiegu operacyjnym. W surowicy zwierząt oznaczano stężenie bilirubiny oraz aktywność fosfatazy zasadowej. W homogenatach tkanki nerwowej (kora mózgowa, mózdzek i pień mózgu) oznaczano aktywność MAO.

**Wyniki:** Aktywność MAO w tkance nerwowej wzrastała w przebiegu żółtaczki mechanicznej. Po rekanalizacji autorzy obserwowali obniżenie aktywności enzymu w tkance nerwowej szczurów z żółtaczką mechaniczną przemijającą.

**Wnioski:** Interwencja, prowadząca do usunięcia przyczyn wywołujących żółtaczkę mechaniczną, jest niezbędna i nie należy jej opóźniać. Model zwierzęcy opisany w badaniach autorów jest odpowiednim modelem do prowadzenia badań nad żółtaczką mechaniczną.

**Słowa kluczowe:** żółtaczką mechaniczną, monoaminooksydaza, tkanka nerwowa

## Abstract

**Background:** Autointoxication and hemodynamic disturbances play a leading role in the pathogenesis of neurological disorders in mechanical jaundice. The mitochondrial flavoenzyme monoamine oxidase (MAO) [EC 1.4.3.4] is of special interest for neuropsychiatry. This investigation studied the activity of MAO in nervous tissue (cerebral, cerebellum and brain stem) during mechanical jaundice in rats.

**Material and methods:** The male albino Wistar rats was used in this experiment. The rats were divided into three groups of twenty one rats. Group 1 included sham operated animals which served as the control, Group 2 consisted of rats with permanent jaundice and Group 3 — those with temporary mechanical jaundice. These groups were divided into 3 subgroups of seven rats: Groups A — examined 2 weeks

after surgery, Groups B — 4 weeks, and Groups C — 6 weeks after surgery. From the blood samples serum levels of total bilirubin and alkaline phosphatase activity were obtained. In the homogenate of the nervous tissue (cerebral, cerebellum and brain stem) the activity of MAO was measured.

**Results:** MAO activity increased during cholestasis in nervous tissue. After recanalization, activity reduction in the group with temporary jaundice was observed.

**Conclusions:** Intervention to repair the cause of jaundice is of paramount importance and should not be delayed. The animal model described in our study is suitable for mechanical jaundice examination.

**Key words:** mechanical jaundice, monoamine oxidase, nervous tissue

## Wstęp

Żółtaczka zastoinowa (mechaniczna, pozawątrobo-wa), określana również jako cholestaza, jest spowodowana zablokowaniem odpływu żółci z wątroby. Wyniki licznych badań klinicznych i eksperymentalnych wskazują na to, że żółtaczka zastoinowa wywołuje zmiany morfologiczne w hepatocytach, co z kolei prowadzi do zaburzeń metabolicznych [1–8]. Żółtaczce tej towarzyszą dwa rodzaje zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego: niewielkie zaburzenia adekwatne do objawów klinicznych, które towarzyszą przyczynie choroby, oraz komplikacje neurologiczne, takie jak encefalopatia, encefalomyelopatia, polineuropatia oraz neurastenia. Zaburzenia neurologiczne są wynikiem początkowej fazy ciężkiego samozatrucia oraz zaburzeń w krążeniu. Istnieją również inne bardzo ważne współczynniki ryzyka w przebiegu żółtaczki mechanicznej (cechy osobowe pacjenta, zaawansowany wiek itp.) [9–11].

Zaburzenia patomorfologiczne w komórkach nerwowych są wywołane niedotlenieniem; towarzyszy im neuralgia. Z zaburzeniami tymi współistnieją zmiany organiczne w ścianach naczyń oraz zaburzenia w przepływie krwi i w dynamice płynu mózgowo-rdzeniowego. Przypuszcza się, że samozatrucie oraz zaburzenia hemodynamiczne odgrywają główną rolę w patogenezie zaburzeń neurologicznych w przebiegu żółtaczki mechanicznej.

Aminooksydazy są enzymami wszechobecnymi. W neuropsychiatrii, spośród wielu typów aminooksydaz, szczególnie interesująca wydaje się mitochondrialna flavinowa oksydaza aminowa (MAO, monoaminooksydaza) [EC 1.4.3.4] — enzym katalizujący utlenianie amin. Uczestniczy ona w biodegradacji amin aromatycznych, takich jak klasyczne neurotransmitery (serotonina, adrenalina, histamina, dopamina); ma ona istotne znaczenie w licznych zaburzeniach psychiatrycznych i neurologicznych; jest niezbędna w metabolizmie innych amin (obok neurotransmiterów), na przykład tyraminy, oktopaminy, tryptaminy; jest także potrzebna do utleniania wielu innych pierwszo-, drugo- czy trzeciorzędowych amin o różnej strukturze chemicznej. Występuje w zewnętrznej błonie mitochondrialnej w wielu komórkach organizmu. Obecnie wyróżnia się dwa izoenzymy: MAO-A i MAO-B. Oba izoenzymy znajdują się w neuronach i w astrogliu. Izoenzym MAO-A występuje ponadto w wątrobie, przewodzie pokarmowym i w łożysku, a MAO-B — w płytkach krwi [12].

## Introduction

Obstructive (mechanical, post-hepatic) jaundice, also called cholestasis, is caused by an interruption in the drainage of bile in the biliary system. Several clinical and experimental studies have shown that obstructive jaundice initiates the development of morphological changes in hepatocytes with concomitant disturbances in metabolism [1–8]. In mechanical jaundice two kinds of CNS abnormalities may arise: light disorders consistent with clinical signs of the underlying disease and neurological complications such as encephalopathy, encephalomyelopathy, polyneuropathies, and neurasthenia. Neurological disorders are attributed mainly to initial severe autointoxication as well as hemodynamic affections. There are also other very important risk factors (premorbid personality traits, advanced age, *etc.*) [9–11].

Pathomorphological disorders are presented in the form of toxico-hypoxic changes of the neural cells and neuroglia in combination with organic changes in the vascular wall and functional disturbances of the blood flow and cerebrospinal fluid dynamics. It is suggested that marked autointoxication and hemodynamic disturbances play a leading role in the pathogenesis of neurological disorders in mechanical jaundice.

Amine oxidases are ubiquitous enzymes. Among the various types of amine oxidase, the mitochondrial flavoenzyme, monoamine oxidase (MAO), [EC 1.4.3.4] is of special interest for neuropsychiatry. Monoamine oxidases are enzymes that catalyze the oxidation of monoamines. MAO is involved in the biodegradation of aromatic monoamines, including classical neurotransmitters such as serotonin, adrenalin, histamine, and dopamine, and appears to play a central role in several psychiatric and neurological disorders. In addition to its role in neurotransmitter metabolism, there is evidence that MAO has an important function as a scavenger of various other amines (*e.g.* tyramine, octopamine, tryptamine). Further, MAO is able to oxidise a wide variety of primary, secondary, and tertiary amines of different chemical structures. They are found bound to the outer membrane of mitochondria in most cell types in the body. There are two types of MAO: MAO-A and MAO-B. Both are found in neurons and astroglia; MAO-A is also found in the liver, gastrointestinal tract and placenta. Outside the central nervous system, MAO-B is mostly found in blood platelets [12].

W przedstawionych badaniach autorzy artykułu oznaczyli aktywność MAO w tkance nerwowej szczurów (kora mózgowa, mózdzek i pień mózgu) w przebiegu żółtaczk mechanicznej.

## Materiał i metody

Badania przeprowadzono na dojrzałych płciowo samcach szczurów szczepu Wistar, o masie ciała 200–230 g. Zwierzęta przebywały w stałych warunkach, były karmione paszą standardową i pojęne wodą *ad libitum*. Szczury podzielono na 3 grupy (21 zwierząt w grupie). Grupa 1. (kontrolna) obejmowała zwierzęta pozornie operowane, grupa 2. — szczury z nieodwracalną żółtaczką mechaniczną, a grupa 3. — z żółtaczką mechaniczną przemijającą. Powyższe grupy podzielono na 3 podgrupy (7 szczurów w grupie): grupa A — badana po 2 tygodniach, grupa B — po 4 tygodniach i grupa C — po 6 tygodniach po zabiegu operacyjnym.

W grupie 1. zoperowano 21 szczurów, w grupie 2. — 30 szczurów, a w grupie 3. — 30 szczurów. Po zabiegu operacyjnym śmiertelność wśród zwierząt była następująca: 6 szczurów w grupie 2. i 7 szczurów w grupie 3. W grupie 1 przeżyły wszystkie zwierzęta. Do obliczeń statystycznych wykorzystano po 7 szczurów, które przeżyły, z każdej z podgrup.

Szczury operowano w znieczuleniu ogólnym za pomocą pentobarbitalu (40 mg/kg mc.). Brzuch otwierano typowo cięciem pośrodkowym. Przewód żółciowy wspólny był łatwo rozpoznawalny w więzadle wątrobowo-dwunastniczym i następnie wypreparowywany z otaczających struktur, unikając uszkodzenia struktur sąsiadujących i zapobiegając potencjalnej reakcji zapalnej i zrostom. Grupę 1. stanowiły zwierzęta pozornie operowane (włączając znieczulenie ogólne, laparotomie, rozpreparowanie więzadła wątrobowo-dwunastniczego, ale bez zawiązywania podwiązek na przewodzie wątrobowym wspólnym). Zabieg kończono zszyciem powłok brzusznych. Żółtaczkę mechaniczną wywoływano w grupie 2. przez założenie dwóch silkowych przewiązek na przewód wątrobowy wspólny, dystalnie do miejsca połączenia przewodów wątrobowych. Grupę 3. stanowiły szczury, u których żółtaczkę przejściową wywoływano przez założenie na przewód żółciowy wspólny pojedynczej przewiązki z materiału wchłanialnego. Powłoki brzuszne zszywano warstwowo, używając szwów deksonowych. Po zabiegu zwierzęta przenoszono do wydzielonego pomieszczenia, aby zapobiec stresowi związanemu z operacją.

Po 12 dniach we wszystkich badanych grupach oznaczano stężenie bilirubiny i aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy krwi w celu potwierdzenia cholestazy. Aby potwierdzić rekanalizację przewodu żółciowego, w grupie 3. po 21 dniach powtórzono badania.

Po 2 tygodniach po operacji szczurom z grup 1A, 2A i 3A w znieczuleniu ogólnym (pentobarbital) pobierano krew bezpośrednio z serca oraz tkankę nerwową (kora mózgowa, mózdzek i pień mózgu). W ten sam sposób pobierano materiał do badań u szczurów z grup 1B, 2B i 3B po 4 tygodniach oraz z grup 1C, 2C i 3C po 6 tygodniach.

In the study we investigated the activity of MAO in nervous tissue (cerebral, cerebellum and brain stem) during mechanical jaundice in rats.

## Material and methods

Male albino Wistar rats weighing between 200 and 230 grams were selected for the experiment. The animals were kept in a stable condition and were fed a standard diet with no fluid restriction. They were treated according to the rules and regulations as outlined in the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (NIH publication 86–23 revised 1985). The rats were divided into three groups of twenty one rats. Group 1 included sham operated animals which served as the control, Group 2 consisted of rats with permanent jaundice and Group 3 — those with temporary mechanical jaundice. These groups were divided into 3 subgroups of seven rats: Groups A — examined 2 weeks, Groups B — 4 weeks, and Groups C — 6 weeks after surgery.

In Group 1 twenty one rats were operated on, in Group 2 — thirty rats, and in Group 3 — thirty rats. After the operation the mortality rate was as follows: six rats in Group 2 and seven rats in Group 3. In Group 1 all the animals survived. For the purpose of statistical calculation seven surviving rats in each subgroup were used.

The rats were placed under standard pentobarbital anesthesia (40 mg/kg body weight). The abdomen was opened through a standard midline incision. The common bile duct was easily identified in the hepatoduodenal ligament and subsequently dissected from the surrounding structures, avoiding damage to the adjacent structures and preventing possible inflammatory reaction and adhesions. Group 1 animals underwent the operation, including anesthesia, laparotomy and dissection within the hepatoduodenal ligament, but at the conclusion the ties were discontinued and the abdomen closed. Mechanical jaundice was induced in Group 2 rats by tying two silk ligatures passed behind the common bile duct just distal to the juncture of the hepatic ducts. In Group 3, rats temporary jaundice was created by simple tie with absorbable material. The abdomens were closed in layers using dexon sutures. Recovery was conducted in separate areas to allow the animals a stress-free emergence from surgery.

After 12 days all groups were subjected to testing, specifically, measuring the level of bilirubin and the activity of alkaline phosphatase in peripheral blood to confirm cholestasis. After 21 days, the levels were retested in Group 3 to confirm the recanalization of the common bile duct.

Two weeks after the operation, the rats in Groups 1A, 2A and 3A were subjected to pentobarbital anesthesia to obtain samples of blood directly from the heart and nervous tissue (cerebral, cerebellum and brain stem) samples. The rats in Groups 1B, 2B and 3B were anesthetized after four weeks, rats in Groups 1C, 2C and 3C after six weeks and the same samples were drawn.

Serum levels of total bilirubin and alkaline phosphatase activity (ALP) were obtained. In the homogenate

W surowicy zwierząt oznaczano stężenie bilirubiny oraz aktywność fosfatazy zasadowej (ALP, *alkaline phosphatase activity*). W homogenatach tkanki nerwowej oznaczano aktywność MAO (nmol benzylaminy/1 h/1 g tkanki) według metody opisanej przez McEven i Cohen [13]. Stężenie bilirubiny i aktywność ALP oznaczano przy użyciu testów POCH (Polskie Odczynniki Chemiczne, Gliwice, Polska).

Analizy statystycznej dokonano przy użyciu nieparametrycznego testu-t. Różnice uznano za znamienne statystycznie przy  $p \leq 0,05$ .

## Wyniki

Na podstawie stężenia bilirubiny i aktywności ALP oznaczanych 12 dni po zabiegu operacyjnym potwierdzono żółtaczkę mechaniczną w grupach 2. i 3. (tab. I). Autorzy artykułu obserwowali wzrost stężenia bilirubiny oraz aktywności ALP w powyższych grupach. W grupach 3B i 3C, opierając się na stężeniu bilirubiny i aktywności ALP oznaczanych po 3 tygodniach po operacji, potwierdzono proces rekanalizacji przewodu żółciowego (tab. II). Stężenie bilirubiny i aktywność ALP w grupach 3B i 3C były niższe niż w grupie 3. (12 dni po operacji).

W tabeli III przedstawiono aktywność MAO w tkance nerwowej badanych zwierząt. Aktywność enzymu w tkance nerwowej wzrastała w przebiegu żółtaczki mechanicznej. Po rekanalizacji autorzy obserwowali obniżenie aktywności enzymu w tkance nerwowej szczurów z żółtaczką mechaniczną przemijającą.

## Dyskusja

Encefalopatia to ogólne określenie uszkodzenia mózgu przez czynniki różnego pochodzenia, którego skutkiem są różnego rodzaju zaburzenia zachowania, zwane

**Tabela I. Stężenie bilirubiny i aktywność fosfatazy zasadowej 12 dni po operacji**

**Table I. Levels of bilirubin and alkaline phosphatase activity 12 days after surgery**

Grupa Group	Bilirubina ( $\mu\text{mol/l}$ ) Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	Wartość p p value	Fosfataza zasadowa ( $\text{jm./l}$ ) Alkaline Phosphatase [U/l]	Wartość p p value
1	9,97 $\pm$ 2,03		62,52 $\pm$ 9,43	
2	165,87 $\pm$ 29,68	< 0,05	124,77 $\pm$ 31,88	< 0,05
3	170,55 $\pm$ 32,27	< 0,05	131,27 $\pm$ 33,45	< 0,05

**Tabela II. Stężenie bilirubiny i aktywność fosfatazy zasadowej w grupie 3 — 12 dni i 3 tygodnie po operacji**

**Table II. Levels of bilirubin and alkaline phosphatase activity in Group 3 —12 days and 3 weeks after surgery**

Grupa 3 Group 3	Bilirubina ( $\mu\text{mol/l}$ ) Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	Wartość p p value	Fosfataza zasadowa ( $\text{jm./l}$ ) Alkaline Phosphatase [U/l]	Wartość p p value
12 dni po operacji 12 days after surgery	170,55 $\pm$ 32,27	< 0,05	131,27 $\pm$ 33,45	< 0,05
3 tygodnie po operacji 3 weeks after surgery	97,5 $\pm$ 12,8		94,75 $\pm$ 8,74	

of the nervous tissue (cerebral, cerebellum and brain stem) activity of MAO were measured. Measurement of the activity of MAO (nmol benzylamine/1h/1g of tissue) was conducted using the method described by McEven and Cohen [13]. The concentration of bilirubin and the activity of alkaline phosphatase were determined with the POCH tests (Polskie Odczynniki Chemiczne, Gliwice, Poland).

The significance of differences between groups was determined by the nonpaired t-test, and was considered significant when  $p \leq 0.05$ .

## Results

The levels of bilirubin and alkaline phosphatase activity (ALP) were measured 12 days after surgery and they confirmed mechanical cholestasis in Groups 2 and 3 (Table I). We observed increased bilirubin concentration and ALP activity in Groups 2 and 3. In Group 3B and 3C the levels of bilirubin and ALP measured after three weeks confirmed the process of recanalization of the common bile duct (Table II). Bilirubin concentration and ALP activity in Groups 3B and 3C was lower in comparison with Group 3 values (12 days after surgery).

The MAO activity in the examined groups is summarized in Table III. MAO activity increased during cholestasis in nervous tissue. After recanalization, reduction activity in the group with temporary jaundice was observed.

## Discussion

Encephalopathy is a nonspecific term describing a syndrome affecting the brain. Generally, it refers to involvement of large parts of the brain (or the whole organ), instead of identifiable changes confined to parts of the brain. There are many different causes of encephalopathy. An example is hepatic encephalopathy, which occurs in severe insufficiency of the liver.

Encephalopathy due to acute liver failure is vitally important to define because emergency liver transplantation and/or artificial liver support can save life. The diagnosis is given by a low level of factors of coagulability (V), intense jaundice and brain edema [14].

In this study we have shown that MAO activity changed during obstructive jaundice in the nervous tissue of rats. Our results showed high MAO activity in cerebral, cerebellum and brain stem in group 2 (perma-

**Tabela III. Aktywność MAO w tkance nerwowej badanych grup (nmol benzylaminy/1 h/1 g tkanki)**  
**Table III. MAO activity in nervous tissue of experiment groups (nmol benzylamine/1 h/1 g of tissue)**

Grupy Group	Aktywność MAO w korze mózgowej MAO activity in cerebral	Wartość p (2 vs. 1 i 3 vs. 1) p value (2 vs. 1 and 3 vs. 1)	Aktywność MAO w mózdku MAO activity in cerebellum	Wartość p (2 vs. 1 i 3 vs. 1) p value (2 vs. 1 and 3 vs. 1)	Aktywność MAO w pniu mózgu MAO activity in brain stem	Wartość p (2 vs. 1 i 3 vs. 1) p value (2 vs. 1 and 3 vs. 1)
1A	2,97 ± 0,33		2,55 ± 0,36		2,77 ± 0,23	
2A	3,87 ± 0,68	< 0,05	4,05 ± 0,25	< 0,05	4,47 ± 0,48	< 0,05
3A	3,55 ± 0,27	< 0,05	3,92 ± 0,73	< 0,05	4,62 ± 0,45	< 0,05
1B	2,68 ± 0,43		2,48 ± 0,44		2,68 ± 0,43	
2B	4,11 ± 0,72	< 0,05	4,98 ± 0,75	< 0,05	5,36 ± 0,87	< 0,05
3B	3,07 ± 0,36	< 0,05	3,21 ± 0,32	< 0,05	3,55 ± 0,29	< 0,05
1C	2,89 ± 0,39		2,50 ± 0,13		2,82 ± 0,33	
2C	4,96 ± 1,02	< 0,05	5,23 ± 0,85	< 0,05	5,89 ± 1,04	< 0,05
3C	2,89 ± 0,47	—	2,62 ± 0,42	—	2,84 ± 0,31	—

charakteropatią. Charakteryzuje się ona następującymi cechami: ściśle określoną przyczyną powodującą uszkodzenie mózgu, zespołem neurologicznym o charakterze rozlanym lub rozsianym, zespołem psychoorganicznym, zwykle otępiennym.

Wiele przyczyn wywołuje encefalopatię. Przykładem jest encefalopatia wątrobowa, którą obserwuje się w przebiegu ciężkich niewydolności wątroby.

Encefalopatia spowodowana ostrą niewydolnością wątroby jest ważna do zdefiniowania, ponieważ w nagłym przypadku transplantacji wątroby i/lub sztucznym podtrzymywaniu funkcji wątroby może decydować o możliwości przeżycia. Diagnostyka może się opierać na określaniu stężenia czynników krzepnięcia, intensywności żółtaczki i obrzęku mózgu [14].

Autorzy artykułu w swoich badaniach stwierdzili, że aktywność MAO w tkance nerwowej szczurów zmienia się podczas przebiegu żółtaczki mechanicznej. Uzyskali oni wzrost aktywności MAO w korze mózgowej, mózdku i pniu mózgu u szczurów grupy 2. (trwała żółtaczka mechaniczna). Aktywność enzymu w tkance nerwowej obniżyła się podczas przebiegu żółtaczki mechanicznej przemijającej (grupa 3.).

Monoaminooksydaza katalizuje oksydacyjną deaminację monoamin. Tlen jest wykorzystywany do usuwania grup aminowych z cząsteczki, w wyniku czego otrzymuje się aldehyd i amoniak. Monoaminooksydazy są enzymami niezbędnymi do inaktywowania neurotransmiterów. Enzymy te charakteryzują się różną specyficznością — MAO-A jest enzymem specyficznym dla serotoniny, norepinefryny (noradrenaliny) i epinefryny (adrenaliny), a MAO-B — dla fenyloaminy. Oba izoenzymy są specyficzne dla dopaminy.

W związku z tym, że monoaminooksydazy mają istotne znaczenie w inaktywacji neurotransmiterów, zaburzenia w aktywności tych enzymów (podwyższona/obniżona aktywność MAO) mogą wywoływać liczne zaburze-

nia (np. żółtaczka mechaniczna). Aktywność MAO wzrosła w tkance nerwowej szczurów w czasie żółtaczki mechanicznej (grupa 2). Aktywność MAO zmniejszyła się w tkance nerwowej szczurów w czasie żółtaczki mechanicznej przemijającej (grupa 3.).

Monoamine oxidases catalyze the oxidative deamination of monoamines. Oxygen is used to remove an amine group from a molecule, resulting in the corresponding aldehyde and ammonia. MAOs are vital to the inactivation of monoaminergic neurotransmitters, for which they display different specificities. Thus, serotonin is mainly broken down by MAO-A, as is norepinephrine (noradrenaline) and epinephrine (adrenaline), while phenethylamine is broken down by MAO-B. Both forms break down dopamine.

Because of the vital role that MAOs play in the inactivation of neurotransmitters, MAO dysfunction (too much/too little MAO activity) is thought to be responsible for a number of neurological disorders. For example, unusually high or low levels of MAOs in the body have been associated with depression, substance abuse, criminality, attention deficit disorder, and social phobias. Another interesting study reported in August 2002 concluded that „maltreated children with a genotype conferring high levels of MAO-A expression were less likely to develop antisocial problems” [15]. Monoamine oxidase inhibitors are one of the major classes of drug prescribed for the treatment of depression [16].

Long-term mechanical jaundice induce lasting disturbances in hepatocytic metabolism [17–24]. In our early study [4] we confirmed this hypothesis. In this report we demonstrated that long-term obstructive jaundice induce metabolic changes in nervous tissue.

## Conclusions

1. Intervention to repair the cause of jaundice is of paramount importance and should not be delayed.
2. The animal model described in our study is suitable for mechanical jaundice examination.

nia neurologiczne. Na przykład depresji, narkomanii, przestępczości, zaburzeniom uwagi, fobiom społecznym towarzyszy znaczny wzrost lub spadek aktywności MAO w organizmie. W sierpniu 2002 roku opublikowano wyniki innych interesujących badań, w których stwierdzono, że: „maltretowane dzieci z genotypem charakteryzującym się wysokim stężeniem MAO-A mogą prawdopodobnie stwarzać mniejsze problemy antisocjalne” [15]. Inhibitory monoaminooksydazy są ważnymi lekami stosowanymi w leczeniu depresji [16].

Długotrwała żółtaczka mechaniczna powoduje poważne zaburzenia w metabolizmie hepatocytów [17–24]. Autorzy artykułu w swoich wcześniejszych badaniach [4] potwierdzili tę hipotezę. W niniejszej pracy przedstawili wyniki, które obrazują i potwierdzają, że podczas przebiegu żółtaczki mechanicznej występują zmiany metaboliczne w tkance nerwowej.

## Wnioski

1. Interwencja, prowadząca do usunięcia przyczyn wywołujących żółtaczkę mechaniczną, jest niezbędna i nie należy jej opóźniać.
2. Model zwierzęcy, opisany w badaniach autorów artykułu, jest odpowiednim modelem do prowadzenia badań dotyczących żółtaczki mechanicznej.

## Piśmiennictwo (References)

1. Sauer P, Stiehl A, Fitscher BA *et al.* Downregulation of ileal bile acid absorption in bile-duct-ligated rats. *J Hepatol.* 2000; 33: 2–8.
2. Schaffner F, Bacchin PG, Huterer R *et al.* Mechanism of cholestasis, structural and biochemical changes in the liver and serum in rats after bile duct ligation. *Gastroenterology* 1971; 60: 888–897.
3. Haveman J, James J, Geerdink A. Collagen content in rat liver after experimentally induced cholestasis followed by choledochojunostomy and X-irradiation. *Liver* 1996; 16: 195–200.
4. Beck B, Ciszek M, Polaniak R *et al.* The activity of ornithine transcarbamoylase and arginase during mechanical jaundice in the rat model. *J Surg Res.* 2005; 126: 19–26.
5. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D *et al.* Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med.* 2001; 344: 418–423.
6. Gores GJ, Miyoshi H, Botla R *et al.* Induction of the mitochondrial permeability transition as a mechanism of liver injury du-

ring cholestasis: a potential role for mitochondrial proteases. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1366: 167–175.

7. Letteron P, Brahimi-Bourouina N, Robin MA *et al.* Glucocorticoids inhibit mitochondrial matrix acyl-CoA dehydrogenases and fatty acid beta-oxidation. *Am J Physiol.* 1997; 272: G1141–G1150.
8. Parola M, Leonarduzzi G, Robino G *et al.* On the role of lipid peroxidation in the pathogenesis of liver damage induced by long-standing cholestasis. *Free Radic Biol Med.* 1996; 20: 351–359.
9. Houdijk AP, van Lambalgen AA, Thijs LG *et al.* Gut endotoxin restriction improves postoperativ hemodynamics in the bilke duct-ligated rat. *Shock* 1998; 9: 282–288.
10. Martynov IS, Proskurin VV. The status of the nervous system in mechanical jaundice. *Klin Med.* 1989; 67: 85–89.
11. Martynov IS, Malkova EV, Proskurin VV. Cholestatic toxic-vascular encephalopathy and encephalomyelopathy. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im. SS Korsakova.* 1987; 87: 1640–1646.
12. Edmondson DE, Mattevi A, Binda CL *et al.* Structure and mechanism of monoamine oxidase. *Curr Med Chem.* 2004; 11: 1983–1993.
13. McEwen CM, Cohen JD. An amine oxidase in normal human serum. *J Lab Clin Med.* 1963; 62: 766–776.
14. Leonard JV. Acute metabolic encephalopathy: an introduction. *J Inher Metab Dis.* 2005; 28: 403–406.
15. Caspi A, McClay J, Moffitt TE *et al.* Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297: 851–854.
16. Sowa BN, Holt A, Todd KG *et al.* Monoamine oxidase inhibitors, their structural analogues, and neuroprotection. *Indian J Exp Biol.* 2004; 42: 851–857.
17. Frederiks WM, Van Noor-Den CJF, Aronson DC *et al.* Quantitative changes in acid phosphatase, alkaline phosphatase and 5'-nucleotidase activity in rat liver after experimentally induced cholestasis. *Liver* 1990; 10: 158–166.
18. Wielandt AM, Pizarro M, Solis N *et al.* Postcholestatic alkaline phosphatase activity after relief of bile duct obstruction in the rat. *Hepatology* 1993; 18: 179–187.
19. Kanai M, Tanaka M, Nimura Y *et al.* Mitochondrial dysfunction in the non-obstructed lobe of rat liver after selective biliary obstruction. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 385–391.
20. Singh S, Shackleton G, Ah-Sing E *et al.* Antioxidant defenses in the bile duct-ligated rat. *Gastroenterology* 1992; 103: 1625–1629.
21. Campbell KM, Sabla GE, Bezerra JA. Transcriptional reprogramming in murine liver defines the physiologic consequences of biliary obstruction. *J Hepatol.* 2004; 40: 14–23.
22. Chung JH, Chang NK, Lo SK, *et al.* Biliary intervention augments chemotactic reaction and aggravates cholestatic liver injury in rat. *J Surg Res.* 2004; 120: 210–215.
23. Lee E, Ross BC, Haines JR. The effect of experimental bile duct obstruction on critical biosynthetic functions of the liver. *Brit J Surg.* 1972; 59: 564–568.
24. Brems JJ, Yong SL, Filkins JP *et al.* Endotoxin potentiates hepatocyte apoptosis in cholestasis. *J Am Coll Surg.* 2002; 194: 731–739.

### Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr med. Brygida Beck  
Kierownik Działu Diagnostyki Laboratoryjnej  
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolęcznictwa w Opolu  
ul. Kośnego 55, 45–372 Opole  
e-mail: brygida.beck@rckik-opole.com.pl  
tel.: (077) 44–10–600  
faks: (077) 44–10–821  
tel. kom.: 663–771–066

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.07.2006 r.