

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ КЛЕТОЧНОГО ДЕЛЕНИЯ - КЕЙЛОНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

К.А. АЛЕКСАНИЯ

Онкологический научный центр, 375052, Ереван

Изучена противоопухолевая активность ряда кейлонов на рост злокачественных новообразований в эксперименте. Установлен высокий уровень торможения роста перививных опухолей различного гистогенеза. Показана нормализация повышенного ферментативного и неферментативного перекисного окисления липидов в микросомах печени опухоленосителей, а также активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы. Одновременно достоверно определено повышение этих показателей в опухолевой ткани.

Ասումնասիրված է տարբեր քեյլոնների հակառուռցքային ազդեցությունը կենդանիների չարորակ նորագոյացությունների ժամանակ: Գրեթե բոլոր հետազոտությունները ցույց են տվել քեյլոնների բարձր հակաքաղցկեղային ակտիվությունը: Լյարդի միկրոսոմներում լիպիդային պերօքսիդացիայի (ֆերմենտատիվ և ոչ ֆերմենտատիվ սիստեմներում) մակարդակը քեյլոնի ազդեցության ներքո մոտենում է նորմալ թվերի: Հակաօքսիդանտային ֆերմենտների ակտիվությունը նույնպես կանոնավորվում է (սուպերօքսիդհիսմուտազա, գլուտատիոն ռեդուկտազա, գլուտատիոն պերօքսիդազա): Իսկ ուռուցքում այդ պրոցեսները ճիշտ հակառակ ուղղությամբ էին րնթանում:

The antitumor activity of different chalones was tested in experiments on animals with cancer. High degrees of tumor growth inhibition have been shown. Effective treatment was accompanied by normalization of lipid peroxidation in liver microsomes both in enzymatic and non-enzymatic systems. On the contrary, MDA levels in tumour were higher in chalone treated animals than those without treatment. The activities of enzymes of antioxidative defence (superoxiddismutase, glutathione peroxidase and reductase) were normalized after chalone therapy.

Злокачественные новообразования - кейлоны - перекисное окисление липидов - супероксиддисмутаза - глутатионпероксидаза - глутатионредуктаза

Вторая половина и в особенности конец XX столетия ознаменовались бурным развитием онкологической науки и широкими испытаниями современных средств химиотерапии. Последние в большинстве своем высокотоксичны и оказывают альтерирующее воздействие как на саму опухоль, так и на весь организм. Поэтому особого внимания заслуживают природные субстанции - факторы, вырабатываемые самим организмом. Среди них исключительное положение занимают природные тканеспецифические ингибиторы клеточного деления - кейлоны. Обладая митозингибирующей активностью, они способны тормозить или приостановили малигнизацию клеток соответствующих тканей, поскольку митогенез является необходимым условием развития дефектной по ДНК клетки в злокачественную [4]. Особое значение эти данные приобретают в связи с установлением [5] снижения содержания кейлонов в ткани опухолей или чувствительности к ним. Последнее представляется более вероятным, поскольку кейлоны, выделенные

из опухолевых тканей, также обладали антимитотической активностью [7].

В настоящей работе представлены результаты изучения противоопухолевой активности кейлонов, выделенных из различных органов и тканей.

Материал и методика. Кейлонные препараты из различных тканей крупного рогатого скота были получены согласно методикам Верли [10] и Гонзалеса [6] в модификации Мкртчяна и Шукурина (авт. свид. СССР № 1564783). О действенности проводимой терапии судили по индексу терапевтического эффекта (% торможения), а об активности свободнорадикальных процессов в тканях - по изменениям содержания малонового диальдегида (МДА) в ферментативной и неферментативной системах перекисного окисления липидов в микросомах (Мс). Последние выделяли из исследуемых органов методом дифференциального центрифугирования в 0.154M KCl [2]. Содержание МДА в микросомах определяли согласно методике, специально разработанной для определения этого показателя в органеллах [3]. Определяли также активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы (СОД) - методом [8]; глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР) - согласно [9].

Кейлонные препараты вводили в дозе 100 мг/кг массы животного в трехдневных сериях дважды в день внутримышечно или внутривбрюшинно.

Результаты и обсуждение. Попытки использования кейлонов в качестве противоопухолевого средства предпринимались с момента открытия этих тканеспецифических ингибиторов деления клеток. Изучение влияния целого ряда кейлонных препаратов, выделенных из печени, поджелудочной и молочной желез почек, лимфатических узлов, костной ткани, на гомологичные перевивные и клеточные культуры выявило торможение их роста. Исключение составила опухоль молочной железы ССК, клетки которой относятся не к паренхиме железы, а к ее строме и соответственно не могут быть чувствительны к кейлону, полученному преимущественно из аденоматозной ткани молочной железы. Вероятно, по той же причине малоактивным оказался и лимфатический кейлон в отношении лимфосаркомы Плисса. Результаты этих исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1. Торможение роста некоторых перевивных опухолей животных и клеточной линии рака поджелудочной железы при воздействии на них соответствующего гистогенезу кейлона

Вид опухоли	Кол-во животных	Вид кейлона	% торможения	Достоверность
Гепатома Зайдела	44	печеночный	67.2 - 77.4	$p < 0.001$
Гепатома 22а мышей СВА	40	печеночный	58.5 - 60	$p < 0.001$
Са-755 мышей C ₃ BL	18	маммарный	58	$p < 0.001$
РМЖ мышей C ₃ HA	39	маммарный	53.9 - 56	$p < 0.001$
РМЖ крыс	20	маммарный	80.8	$p < 0.001$
ССК крыс	32	маммарный	-5.1	$p < 0.001$
Рак почки-РА	34	почечный	15.3-57.6	$p < 0.001$
Лимфосаркома Плисса	32	лимфатический	10.7-19.75	$p < 0.01$
Остеогенная саркома	48	костный	46.7-72.8	$p < 0.001$
Клеточная культура рака поджел. железы СаРа		поджелудочный	43.7-49.2	$p < 0.001$

Таким образом, при применении кейлона особенно важно понимание его тканеспецифичности не только в отношении ткани, но и тех клеток, из

которых он преимущественно выделен. Как видно из таблицы, наиболее активными оказались кейлоны, полученные из печени, поджелудочной и молочной желез, костей - т.е. тканей, представленных относительно более однородным клеточным составом. Наибольшую эффективность они проявили в отношении опухолей, развившихся из клеток паренхимы этих органов.

Изучение противоопухолевой активности кейлонов почти в каждом эксперименте сочеталось с исследованием содержания конечного продукта липидной пероксидации - МДА в Мс печени опухоленосителей и в опухолевой ткани. Одновременно исследовалась и активность ферментов антиоксидантной защиты, а именно СОД, ГП и ГР. В результате было установлено достоверное снижение или нормализация высокого, в условиях развития злокачественных новообразований, уровня МДА в микросомах опухоленосителей, как в аскорбат-, так и НАДФН-зависимой системах (рис.1).

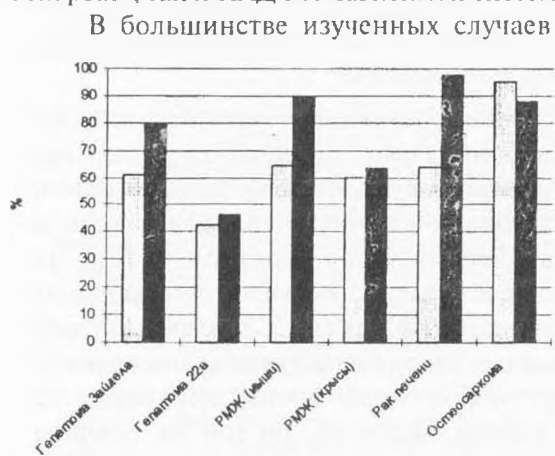


Рис 1. Процессы перекисного окисления липидов в Мс печени опухоленосителей в аскорбат- (АЗП) и НАДФН-зависимой (НЗП) системах при введении кейлонов (% от контроля).

она приближалась к уровню, отмечаемому у интактных животных. Такая же тенденция компенсаторного повышения активности наблюдалась при определении активности ГП и ГР. Введение кейлона в определенной степени нормализовало и этот показатель (табл.2). Что же касается животных с опухолями отличного от печени гистогенеза, то активность СОД в их печени была понижена и восстанавливалась до нормального уровня после кейлонотерапии.

Таблица 2. Влияние печеночного кейлона на активность ГП, ГР и СОД в печени мышей с гепатомой 22а при введении печеночного кейлона

Группа	ГП, мкМ SH/мг	%	ГР, мкМ НАДФН/мг	%	СОД, ед/мг белка	%
Интактные n=0	6,9±0,23		0,021±0,001		11,7±0,1	
Гепатома 22а n=10	8,9±0,168 p<0,001	129	0,034±0,0016 p<0,001	162	14,6±0,1 p<0,001	124,8
Гепатома 22а и кейлон n=10	7,56±0,156 p<0,001	109,6	0,023±0,0013 p<0,001	110	9,8±0,07 p<0,001	83,8

Состояние ферментативного и неферментативного липоперекисления в Мс печени интересовало нас как отражающее уровень интоксикации в организме, в то время как те же показатели в ткани опухоли позволяли сопоставить противоопухолевый эффект и активность ПОЛ в опухоли. В противоположность процессам ПОЛ в неизменных участках печени опухоленосителей после введения печеночного кейлона, в Мс опухолевой ткани не только не происходило снижения содержания МДА, но даже отмечалась обратная тенденция (рис.2).

Рассмотрение изменений биохимических показателей крови животных-опухоленосителей в условиях введения печеночного и других кейлонов показало отсутствие существенных сдвигов, а фибриноген, повышенный в контроле, приобретал тенденцию к нормализации.

Таким образом, кейлонотерапия, угнетая рост злокачественных новообразований посредством ингибирования митотической активности в опухолевой ткани и усиления свободнорадикальной деструкции клеточных мембран, обус-

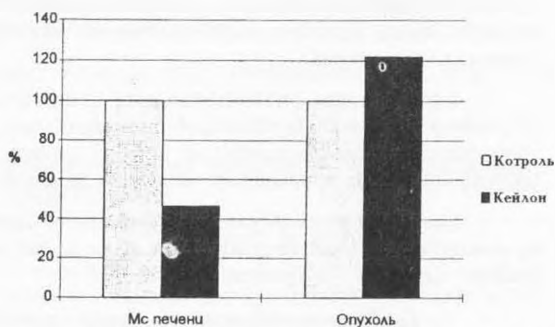


Рис 2. ПОЛ в гелатоме 22а и Мс печени опухоленосителей при кейлонотерапии.

ловленных б-адреномиметическим действием кейлонов [1], оказывала благотворное влияние на активность ферментов антиоксидантной защиты в печени опухоленосителей и в определенной мере способствовала нормализации показателей периферической крови. Вышеизложенное свидетельствует о перспективности терапии кейлонами и их безвредности для организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексанян К.А. *Вопр. теор. клин. мед.* 2, 4(11), 14-17, 1999.
2. Карузина И.И., Арчаков А.И. В кн. *Современные методы в биохимии.* (Ред. Орехович В.Н.), М., 49, 1977.
3. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. В кн.: *Современные методы в биохимии.* (Ред. Орехович В.Н.), М., 66, 1977.
4. Ames B.N., Shigenaga M.K., Gold L.S. *Environ. Health Perspect.*, 101, Suppl., 35-44, 1993.
5. Bullough W.S. *Life Sci.*, 16, 3, 323-330, 1975.
6. Gonzalez R. u Verly W. *Europ. J. Cancer.*, 14, 6, 689-697, 1978.
7. Marks F., Bertsh S., Schweirer J. *Bull. Cancer.*, 65, 2, 207-222, 1978.
8. Nishikimi M., Rao N.A., Yagi K. *Biophys. Biochem. Res. Comm.*, 46, 2, 849-855, 1972.
9. Pinto R.E., Bartley W.V. *Biochem. J.*, 115, 3, 449-451, 1969.
10. Verly W.G. *The control of liver growth.*, 401-425, N-Y, 1976.

Поступила 28.X.1999