

УДК 615.31:547.963.32.03

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

А. С. Агабалин, О. Я. Давтян, А. А. Багдасарян, Э. В. Манукян,
 В. С. Мартиросян, Л. А. Рухкян, Р. А. Захарян

Влияние кальциевых форм РНК на развитие опухолевого процесса

(Представлено чл.-корр. АН Армянской ССР К. Г. Карагезяном 5/V 1988)

Известно, что экзогенные РНК оказывают стимулирующее влияние на восстановительные процессы в органах и тканях (1). В некоторых работах установлены усиление антибактериальной, антивирусной активности и иммунного ответа, а также стимуляция иммуногенеза нуклеином натрия (НН) и другими препаратами РНК дрожжей (2-4). Ранее нами было показано, что активным началом в препарате НН из дрожжей является содержащаяся в его составе двухспиральная РНК (дсРНК).

Также показано, что РНК, ДНК и в особенности дсРНК являются активаторами мембранных функций клетки, а в основе их действия лежат процессы, связанные с повышением в клетке уровня цАМФ, активацией трансмембранных токов экстрацеллюлярного Ca^{2+} , активацией фосфолипазы A_2 , более выраженных при использовании ДНК, РНК, дсРНК в форме кальциевого преципитата (5-7). В последнее время появилось значительное число работ, в которых изучалось влияние разных форм РНК на инфекционные, воспалительные и опухолевые процессы, протекающие в организме (8-10). В этом аспекте представлялось интересным изучить влияние кальциевого преципитата двухспиральной РНК (Са-дсРНК) дрожжей на развитие опухолевого процесса.

Опухолевый процесс у экспериментальных животных (крысы массой 180—200 г) вызывали однократным введением внутрибрюшинно 100 мкг опухолевой ДНК, полученной из опухоли толстой кишки человека (11). В настоящей работе использовали двухспиральную РНК, полученную из Института вирусологии АМН СССР и препараты нуклеината натрия из Олайновского завода биопрепаратов (Рига). От примесей РНК освобождались обработкой препаратов ДНК РНК-азой. Идентификацию ДНК проводили посредством электрофореза в 1%-ном геле.

Первая серия экспериментов была посвящена изучению оптимальных сроков развития опухолевого процесса в толстой кишке крыс после введения им опухолевой ДНК. С этой целью животным внутрибрюшинно вводили 100 мкг ДНК, полученной из опухоли толстой кишки человека. ДНК из опухоли человека получали по методу, описанному ранее (12). Наблюдение за животными вели в течение 4—5 месяцев. В различные сроки после инъекции опухолевой ДНК животных забивали

и толстую кишку отбирали на гистологическое изучение. Ранее нами было показано, что при внутрибрюшинном введении 100 мкг ДНК, полученной из опухоли толстой кишки человека, морфологические изменения выявляются только в толстой кишке крыс. В остальных исследованных органах (печень, легкие, желудок, тонкая кишка, селезенка) существенного изменения картины морфологического исследования не наблюдалось. Как видно из табл. 1, морфологические изменения в толстой кишке крыс наступают начиная с 4-й недели после инъекции опухолевой ДНК. С этого момента морфологические изменения слизистой толстой кишки животных становятся более выраженными, а с 8-й недели отмечалось появление тубулярной аденомы.

Таблица 1

Динамика развития опухолевого процесса в толстой кишке крыс

Индукция опухолевого процесса	Количество животных	Динамика морфологических изменений		
		4-6-я неделя	6-8-я неделя	8-10-я неделя
Опухолевая ДНК, 100 мкг крыса	30	Нарушение архитектоники желез, пролиферация криптального эпителия с повышенной функцией бокаловидных клеток	Тубулярная аденома с признаками тяжелой дисплазии	Тубулярная аденома с тяжелой дисплазией и ослизнением

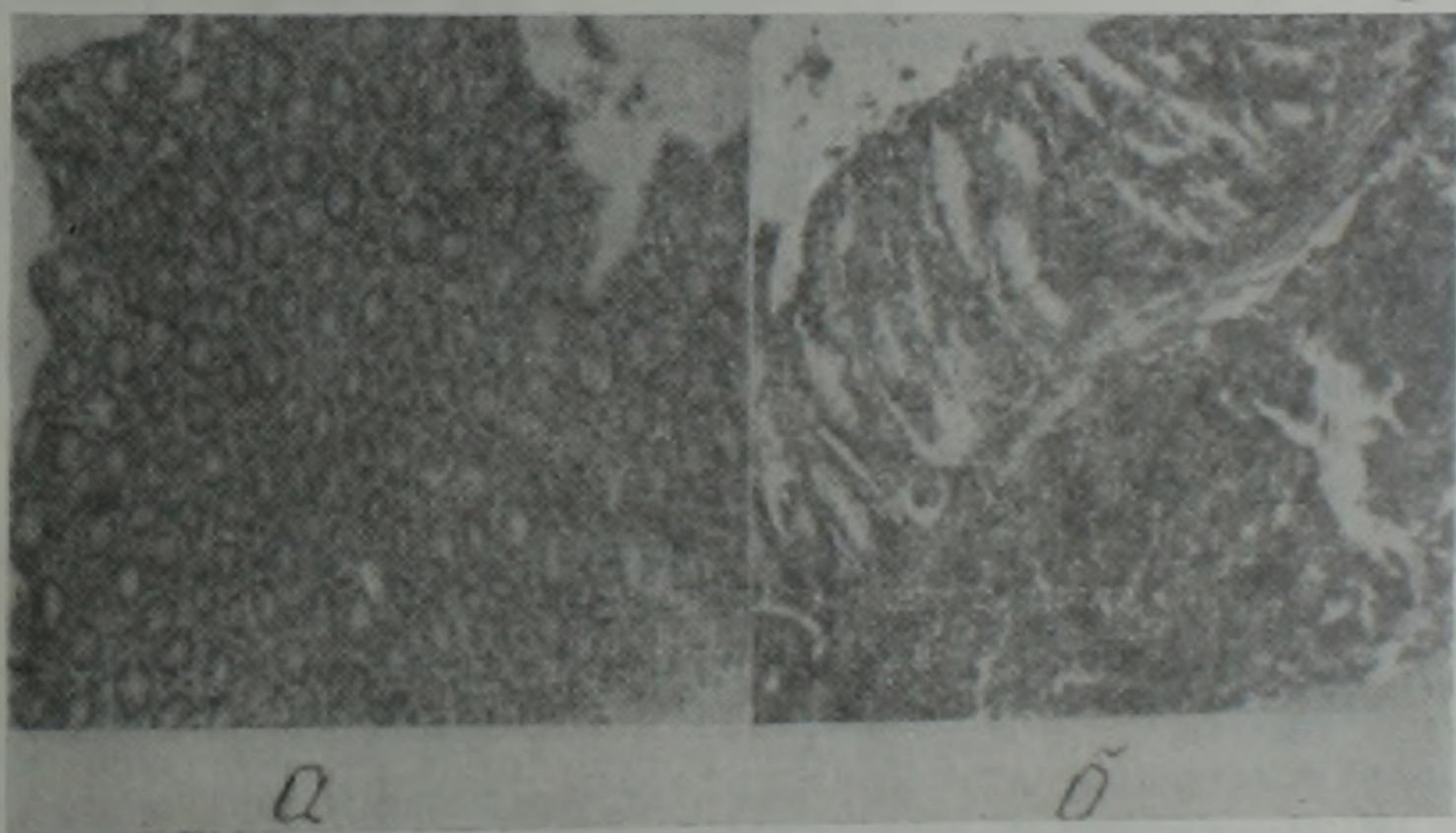
С целью исследования влияния препаратов Са-дсРНК и Са-НН на развитие опухолевого процесса в толстой кишке животных препараты нуклеиновых кислот вводили животным через 6 недель после инъекции опухолевой ДНК, т. е. к моменту развития выраженных морфологических изменений в слизистой толстой кишки животных. Препараты нуклеиновых кислот вводили животным по следующей схеме: 1-я группа животных получала препараты РНК однократно, 2-я группа—двукратно и 3-я группа—трехкратно. Са-дсРНК вводили животным в дозе 50 мкг/крыса, Са-НН в дозе—50 мг/крыса. Как видно из табл. 2, при

Таблица 2

Влияние кальциевых препаратов РНК на развитие опухолевого процесса в толстой кишке крыс

Воздействие	Количество животных	Динамика морфологических изменений		
		1-я группа	2-я группа	3-я группа
Са-дсРНК	30	Светлоклеточная аденома	Очаговая гиперплазия с повышенной функцией бокаловидных клеток	Пролиферация эпителия, в криптах сужение межкрипталых перегородок
Са-НН	30	Светлоклеточная аденома	Тубулярная аденома с тяжелой дисплазией	Тубулярная аденома с тяжелой дисплазией и ослизнением
Контроль без препаратов РНК	15	Светлоклеточная аденома	Тубулярная аденома с тяжелой дисплазией	Тубулярная аденома с тяжелой дисплазией и ослизнением

гистологическом изучении толстой кишки животных, получивших Са-дсРНК однократно, никаких особых морфологических изменений по сравнению с контролем не наблюдалось, тогда как в слизистой толстой кишки крыс, получивших Са-дсРНК двукратно, вместо светлоклеточной аденомы наблюдалась гиперплазия слизистой с повышенной функцией бокаловидных клеток, что указывает на снижение пролиферативных процессов и тенденцию к нормализации архитектоники железистых структур. И, наконец, гистологическое изучение животных третьей группы, получивших Са-дсРНК трехкратно, выявило четкие положительные изменения в морфологической картине слизистой толстой кишки животных в сторону регрессии опухолевого роста. В архитектонике железистых структур отмечались положительные изменения: крипты атрофированы, местами укорочены, железы располагаются отдельными группами и выстланы одним слоем колоноцитов. Между очагами железистых структур имеются широкие прослойки соединительнотканной стромы. Встречаются поля, в которых железы атрофированы и соединительная ткань представлена фиброзно измененными волокнами и фибробластами. Строма собственной пластинки слизистой густо инфильтрирована лимфоцитами, плазмócитами, эозинофилами и полиморфоядерными лейкоцитами. Резко выраженная лимфоидная инфильтрация выявлена также в подслизистом слое. В некоторых случаях слизистая полностью была замещена лимфоидной тканью с сохранением лишь единичных железистых структур (рисунок, б). В то же



Морфологическая картина слизистой оболочки толстой кишки крыс до и после введения Са-дсРНК: а—через 6 недель после введения опухолевой ДНК; б—после трехкратного введения Са-дсРНК

время, как видно из табл. 2, введение экспериментальным животным кальциевых препаратов нуклеината натрия по аналогичной схеме не оказывало влияния на развитие опухолевого процесса в толстой кишке крыс.

Полученные нами данные ассоциируются с результатами других авторов о широком спектре действия дсРНК при терапии различных

патологических состояний, в том числе и онкологических. Эффективность действия использованных препаратов дсРНК, по-видимому, связана с возможной индукцией интерферона и стимуляцией первичного и вторичного иммунного ответа и предполагает возможность применения кальциевых форм дсРНК для терапии активного опухолевого роста. Представляется крайне важным факт лечебного действия препаратов дсРНК, так как имеющиеся к настоящему времени данные указывают только на профилактическое действие используемых иммуно- и биостимуляторов различного происхождения.

НИИ проктологии МЗ Армянской ССР

Институт экспериментальной биологии Академии наук Армянской ССР

Ա. Ս. ԱՂԱՐԱՅԱՆ, Օ. Յ. ԳԱՎԻՅԱՆ, Է. Վ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Վ. Ս. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ,
Լ. Ա. ԹՈՒԽԵԼԻՅԱՆ, Թ. Ա. ԶԱՔԱՐՅԱՆ

ՌնՔ-ի կալցիումային ձևերի ազդեցությունը ուռուցքային պրոցեսի զարգացման վրա

Աշխատանքում բերված է նուկլեինաթթվի պրեպարատների (երկթելանի ՌնՔ և նատրիումի նուկլեյնատ) ազդեցության ուսումնասիրության արդյունքները փորձնական կենդանիների մոտ ուռուցքային փոփոխությունների առաջացման մեջ: Նեոպլաստիկ փոփոխություններ ինդոցվել են առնետների մոտ ուռուցքային ՌնՔ ներմուծման ճանապարհով: Այն բանից հետո, երբ կենդանիների հաստ աղու մեջ առաջանում են աղեղամտող փոփոխություններ, հաստատված հյուսվածքաբանական քննություններով, ներմուծվել է երկթելանի ՌնՔ-ի և նատրիումի նուկլեինատի կալցիումային պրեպարատները: Առնետների հաստ աղու լորձաթաղանթի, ժամանակի տարբեր հատվածներում կատարված հյուսվածքաբանական քննությունները ցույց տվեցին, որ ՌնՔ-ի ներարկումը բերում է նեոպլաստիկ պրոցեսների հետզարգացմանը, այն դեպքում, երբ նատրիումի նուկլեինատի ներարկումը այդպիսի ազդեցություն չի ունենում:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- 1 А. М. Белоус, В. П. Годин, Е. А. Панков, в кн.: Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы, Медицина, М., с. 3—44, 1974. 2 А. М. Земсков, В. М. Провоторов, А. В. Никитин, Антибиотики, т. II, с. 853—855 (1979). 3 А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. Г. Передерий и др., Антибиотики, т. 9, с. 64—72 (1982). 4 А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. Г. Передерий и др., Журн. микробиол. эпидемиол. иммунологии, т. 9, с. 9—13 (1982). 5 К. Г. Карагезян, Р. А. Захарян, С. С. Овакимян, Биол. ж. Армении, т. 12, с. 9—12 (1987). 6 С. П. Айрапетян, Р. А. Захарян, Г. Е. Рычков и др., ДАН СССР, т. 281, № 6, с. 1499—1502 (1985). 7 Р. А. Захарян, Г. Е. Рычков, С. С. Дадалян и др., Нейрохимия, т. 5, с. 239—247 (1986). 8 Р. А. Захарян, Ж. И. Акопян, А. С. Агабалян и др., ДАН АрмССР, т. 80, № 4, с. 185—187 (1985). 9 Р. А. Захарян, Н. П. Мееропян, А. В. Мовсисян и др., Эксперим. онкол., т. 3, с. 54—56 (1985). 10 В. Д. Соловьев, Г. Г. Бектемиров, в кн.: Интерфероны в теории и практике медицины, Медицина, М., с. 321—341, 1981. 11 А. С. Агабалян, О. Я. Давтян, А. А. Багдасарян и др., ДАН АрмССР, т. 84, № 4, с. 179—182 (1987). 12 J. A. Margit, J. Mol. Biol., v. 12., p. 468—487 (1961).