

УДК 615.771.7

С. Г. ШУКУРЯН, Л. А. ЧИЛ-АКОПЯН, И. Г. ДЕМИРЧОГЛЯН

ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Изучение новых полимерных и мономерных соединений, синтезированных в Институте органической химии АН Арм. ССР, показало их высокую противоопухолевую активность [1]. Особый интерес представляют полимеры из группы хлорэтилиминов, выгодно отличающиеся от других активных противоопухолевых соединений своим замедленным всасыванием, пролонгированным действием и т. д.

Первым представителем группы полимеров был полихлоримин (ПХИ). В последующем были синтезированы и другие полимеры: бромгидратполихлоримина (препарат 137), йодметилатполихлоримина (препарат 126), а также ряд неполимерных соединений из группы смешанных азотистых ипритов (препараты 138 и 140). Высокая противоопухолевая активность указанных соединений побудила нас заняться изучением тех биохимических сдвигов, которые происходят в опухолевой ткани и в организме опухоленосителя под влиянием лечебных доз перечисленных соединений.

С этой целью изучалось влияние трех полимеров и двух неполимерных соединений на различные стороны энергетического обмена перевиваемых опухолей (дыхание, гликолиз, перекиси). Для выяснения роли побочного действия препаратов на организм опухоленосителей нами подобраны несколько показателей, которые общеприняты в онкологической практике и в некоторой степени считаются характерными для больных данного профиля. Кроме того, некоторые из них подвергаются существенным изменениям при химиотерапии различных опухолевых заболеваний.

Дыхание срезов опухолей определялось манометрическим методом Варбурга. Об интенсивности дыхания судили по количеству поглощенного кислорода. Величину гликолиза измеряли по образованию молочной кислоты по методу Баркера и Самерсона [2]. Дыхание (аэробное и анаэробное) и гликолиз изучались в опухолях саркомы—45 и саркомы М—1 на 5-, 10- и 15-й день лечения.

Липидные перекиси определялись методом Хоргана и Филпота в видоизменении Романцева и соавторов [3]. Количество перекисей выражали в μM на 1 г сырой ткани. Активность аспарат- α -кетоглутарат-аминотрансферазы (АСТ) и аланин- α -кетоглутаратаминотрансферазы

(АЛТ) определяли методом Л. И. Бабаскина [2]. Белковые фракции исследовались электрофоретическим методом на фильтровальной бумаге.

Результаты исследований показали, что содержание липидных перекисей в различных опухолях под влиянием лечебных доз различных препаратов заметно меняется (табл. 1).

Таблица 1
Содержание липидных перекисей (в μM) в различных опухолях.

Препарат	Вид опухоли			
	М-1		S-45	
	К	0	К	0
ПХИ	$132 \pm 0,06$	$1,65 \pm 0,14$	$1,64 \pm 0,00$	$2,16 \pm 0,26$
137	$0,26 \pm 0,00$	$0,36 \pm 0,14$	$1,24 \pm 1,13$	$2,05 \pm 0,22$
126	$0,21 \pm 0,08$	$0,42 \pm 0,20$	$0,59 \pm 0,13$	$0,57 \pm 0,104$
140	$0,64 \pm 0,00$	$0,95 \pm 0,014$	$1,60 \pm 0,12$	$1,90 \pm 0,14$
138	$0,65 \pm 0,24$	$0,82 \pm 0,24$	$0,62 \pm 0,21$	$0,71 \pm 0,23$

Полимеры (ПХИ, 126, 137) после проведения полного курса лечения вызывают увеличение содержания перекисей в опухолях М-1 и саркомы-45. Исключение составляет йодметилатполихлоримина (126), лечебные дозы которого не дают достоверных сдвигов в сторону увеличения перекисей в саркоме-45. Под действием препарата 137 содержание перекисей в указанной опухоли увеличивается на $0,81 \mu\text{M}$, препарата-на $0,52 \mu\text{M}$. Сравнительно слабый эффект получен в отношении двух препаратов из группы неполимеров (от $0,10$ до $0,20 \mu\text{M}$). Увеличение содержания липидных перекисей отмечается и в опытах *in vitro*.

Интересные данные получены в отношении дыхания и гликолиза.

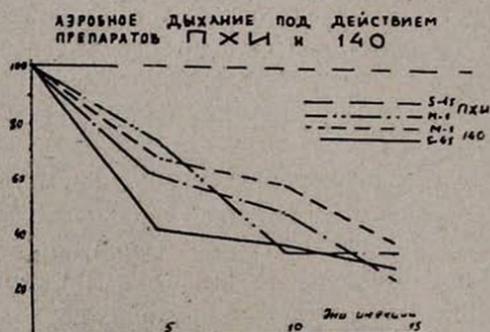


Рис. 1.

Как видно из рис. 1, под действием ПХИ уже с 5-го дня наблюдается снижение интенсивности аэробного дыхания саркомы-45 (36% по отношению к контролю). На 10-й день подавление дыхания достигает 53

и в конце курса лечения—75%. При тех уже условиях несколько меньше тормозится дыхание в опухоли М—1 (на 5-й день—27, 10-й—64, 15-й—65%). Ингибирующее влияние препарата 140 на дыхание почти совпадает с действием полихлоримина.

При сопоставлении данных анаэробного и аэробного дыханий установлен низкий процент торможения при анаэробном дыхании (саркома—45 и М—1). Здесь также наблюдается слабый эффект от действия препарата 140 по сравнению с ПХИ (рис. 2).

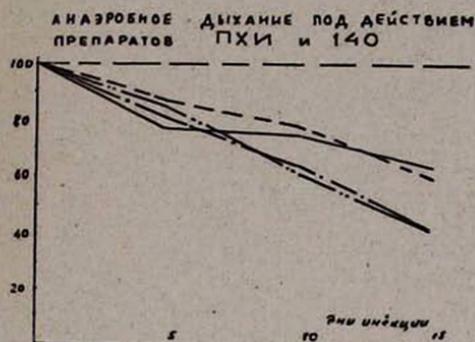


Рис. 2.

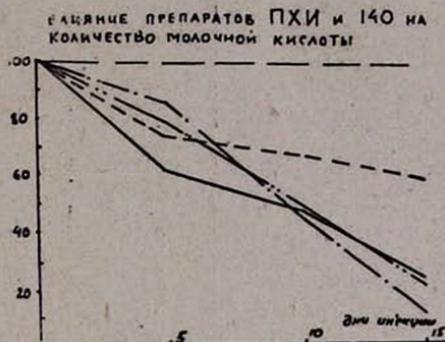


Рис. 3.

Заметное угнетение гликолиза при действии ПХИ отмечается с 5-й инъекции, которое прогрессивно увеличивается, составляя 25% при саркоме—45 и 76% при саркоме М—1 (рис. 3). Интересно отметить, что угнетение гликолиза под действием препарата 140 намного меньше, чем при лечении ПХИ. Так, если в конце лечения ПХИ процент торможения гликолиза равняется 85,9%, то при введении препарата 140 угнетение в тот же срок составляет 68%. Еще больше эта разница в отношении саркомы М—1 (37%).

Изучение влияния вышеуказанных соединений на биохимические показатели крови опухоленосителей показали, что у животных с саркомой—45 и М—1 по сравнению с интактными животными содержание трансаминаз повышено (табл. 2).

Таблица 2

Вид опухоли	АСТ	АЛТ
Интактные животные	54,00±1,37 (6)	60,00±1,06 (6)
М—1	118,4±2,15 (10)	116,8±2,34 (10)
S—45	66,17±2,05 (12)	80,33±2,12 (12)

У здоровых крыс АСТ составляет 54, АЛТ—60 ед. Боданского, тогда как у животных с опухолью саркомы М—1 оно равно соответственно 118,4 и 116,8 ед. При саркоме—45 АСТ составляет 66,17 и АЛТ—80,33 ед.

После полного курса лечения содержание трансминаз в сыворотке крови опухоленосителей уменьшается. Наибольший процент торможения активности фермента наблюдается при лечении полимерами. ПХИ вызывает снижение содержания АСТ на 65,53, АЛТ на 59,2 и препарат 137—соответственно на 53,4 и 55,9% (табл. 3).

Таблица 3

Препарат	Вид опухоли			
	M-1		S-45	
	АСТ	АЛТ	АСТ	АЛТ
ПХИ	63,53	59,92	61,40	48,62
126	33,87	27,22	32,61	24,75
137	53,42	55,96	42,57	37,81
138	31,26	15,81	48,71	19,66
140	11,55	28,94	12,40	30,52

Угнетающий эффект неполимеров выражен слабее.

Данные, полученные в отношении влияния противоопухолевых препаратов на белковый состав крови опухоленосителей, довольно однотипны. В табл. 4 приводятся изменения белковых фракций у крыс с опухолью саркомы—45 после лечения их различными препаратами.

Таблица 4

Влияние различных препаратов на белковые фракции сыворотки крови крыс с саркомой—45

Препарат	Альбумины	Глобулины				А/Г	Общий белок
		α_1	α_2	β	γ		
126	35,96±0,2	12,55±1,05	10,3 ±2,84	21,22±0,27	17,60±0,27	0,58	5,49±0,29
137	38,59±2,9	11,76±1,23	11,46±0,31	19,41±1,109	19,10±0,30	0,62	5,5±0,38
138	40,71±0,85	12,64±0,78	11,38±0,59	20,21±0,76	15,35±0,83	0,68	5,33±0,38
140	47,59±1,74	14,66±1,33	9,75±0,17	16,56±0,48	17,61±0,79	0,81	6,14±0,34
—45							
Без. леч.	55,74±1,03	15,20±0,99	7,97±0,48	13,72±1,26	26,08±1,05	0,56	5,96±0,3
Интактные животные	51,8	6,0	7,5	20,7	13,5	1,07	7,4

Как видно из таблицы, препараты фактически лишены отрицательного влияния на состав белков крови. Гипоальбуминемия с гиперглобулинемией у нелеченных крыс сохраняется почти на том же уровне и после лечения. Однако, как видно из таблицы, неполимеры 138 и 140 при-

водят к некоторой, хотя и незначительной нормализации содержания отдельных фракций белков.

Таким образом, МПД указанных соединений не вызывают грубых изменений со стороны отдельных показателей крови опухоленосителей.

В ы в о д ы

1. Полимеры группы полихлориминов в максимально переносимой дозе вызывают торможение дыхания и гликолиза саркомы—45 и М—1. Несколько слабее эффект от препаратов из группы неполимеров.

2. Указанные соединения после курса лечения приводят к накоплению перекисей в различных опухолях.

3. Как полимеры, так и неполимеры вызывают снижение АСТ и АЛТ в сыворотке крови опухоленосителей.

4. Указанные соединения не вызывают заметных сдвигов в содержании общего белка и белковых фракций сыворотки крови опухоленосителей.

5. Полученные результаты могут служить критерием при разработке показаний и противопоказаний для клинического применения новых соединений.

Армянский институт рентгенологии
и онкологии

Поступило 3/Х 1969 г.

Ա. Հ. ՇՈՒՔՈՒՐՅԱՆ, Լ. Ա. ԶԻԼ-ՀԱԿՈՐՅԱՆ, Ի. Գ. ԴԵՄԻՐՉՕՂՅԱՆ

ՆՈՐ ՀԱՎԱՌՈՒՌՈՒՅՔԱՅԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԲԻՈՔԵՄԻԱԿԱՆ ՄԵՆԱՆԵԶՄԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է նոր ակտիվ հակաուռուցքային պոլիմերային և ոչ պոլիմերային միացությունների ազդեցությունը որոշ բիոքիմիական պրոցեսների վրա՝ ուռուցքային հյուսվածքում և ուռուցքակիր օրգանիզմում: Հայտնաբերվել է հյուսվածքային շնչառության և գլիկոլիզի խիստ ընկճում բուժիչ դոզաների ազդեցության ներքո: Ըստ որում, պոլիմերային միացությունների ազդեցությունն ավելի խորն է, քան ոչ պոլիմերներինը:

Միաժամանակ ցույց է տրված, որ սարկոմա-45 և սարկոմա-Մ-1 ուռուցքներում նշված դեղամիջոցների ազդեցության տակ զգալի բարձրանում է լիպիդային պերօքսիդների քանակը:

Փորձերի արդյունքները ցույց են տվել, որ բուժման վերջում զգալի չափով իջնում է տրանսամինազների ակտիվությունը ուռուցքակիրի արյան շիճուկում: Դեղամիջոցների բուժիչ դոզաներն արյան սպիտակուցային ֆրակցիաների վրա նկատելի ազդեցություն չեն թողնում:

Ստացված տվյալներն ունեն մեծ նշանակություն այդ դեղամիջոցների կլինիկական օգտագործման դեպքում ցուցումների և հակացուցումների ճիշտ մշակման համար:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Демирчоглян И. Г., Папоян С. А., Бабасян О. В., Вартанян С. А., Галстян Д. А. I Всесоюзная конференция по химиотерапии злокачественных опухолей. Рига, 1968, стр. 253.
2. Бабаскин Л. И. Лабораторное дело, 1966, 3, стр. 142.
3. Жуланова З. И., Коровина И. А., Романцев Е. Ф. В кн.: Роль перекисей и кислорода в начальных стадиях радиобиологического эффекта. М., 1960, стр. 43.
4. Barcker, Summerson. J. Biol. chem., 1941, 138, 535.