

УДК 615.277.3

Л. А. ЧИЛ-АКОПЯН

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ
НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН ПЕРЕВИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Исследовано действие противоопухолевых препаратов (полихлоримин, оксалатная соль мономера полихлоримина и йодгидрат (2-хлорэтил-2-йодэтиламин) на тканевое дыхание, гликолиз, содержание АТФ и активность АТФ-азы перевивных опухолей — саркомы М-1, С-45 и асцитной опухоли Эрлиха. Установлено значительное угнетение интенсивности процессов дыхания и гликолиза, понижение содержания АТФ и повышение активности АТФ-азы. Степень этих изменений зависит от противоопухолевой активности и дозы вводимых препаратов.

Несмотря на широкое применение многочисленных химиотерапевтических препаратов, создание новых противоопухолевых соединений с высокой избирательностью действия остается актуальной задачей современной медицины.

В последние годы в Институте органической химии АН Армянской ССР синтезирован ряд высокомолекулярных веществ, относящихся к алкилирующим соединениям, которые прошли апробацию в лаборатории экспериментальной химиотерапии Института рентгенологии и онкологии МЗ Армянской ССР. Особый интерес в отношении противоопухолевой активности, по данным Д. А. Галстян [1], представил полихлоримин — поли N-(2-хлорэтил) этиленимин (ПХИ), рекомендованный автором для клинического испытания.

Для осуществления целенаправленного синтеза противоопухолевых соединений важное значение приобретает раскрытие различных механизмов действия этих соединений. Известно, что в основе рациональной химиотерапии опухолей лежит воздействие препаратов на углеводный обмен, энергетику опухолей и процессы биосинтеза нуклеиновых кислот. Из данных литературы известно, что такие препараты, как эмбихин, сарколизин, допан, угнетают процессы тканевого дыхания, анаэробный и аэробный гликолиз [2, 3, 16]. Некоторые авторы находят связь между степенью угнетения этих процессов и терапевтическим эффектом противоопухолевых препаратов [11, 14]. Имеются также данные, говорящие о стимулирующем действии на гликолиз алкилирующих препаратов [15, 19].

На снижение содержания АТФ в клетках перевивных опухолей после применения хлорэтиламинов указывал ряд авторов [17, 20]. Курсовое применение терапевтических доз эмбитола, сарколизина у интактных животных вызывало значительное снижение количества АТФ и активацию АТФ-азы в селезенке, печени, тонком кишечнике [8]. На актива-

цию этого фермента при действии алкилирующих соединений указывали Де Бойс, Петерсон, Линс [9], Ж. Ф. Преснова, В. А. Чернов [6].

Мы задались целью изучить влияние новых алкилирующих соединений на углеводный обмен перевивных опухолей. Был выбран ПХИ—препарат, обладающий высокой противоопухолевой активностью. С целью сравнительной характеристики нами изучалось также действие оксалатной соли мономера полихлоримина и йодгидрата (2-хлорэтил-2-йодэтиламин). Изучалось действие этих соединений на тканевое дыхание, гликолиз, содержание АТФ и на активность АТФ-азы в перевивных опухолях.

Методика и материал исследования

Подопытными животными служили беспородные крысы с перевивными опухолями—саркомой М-1 и С-45 и мыши с асцитной опухолью Эрлиха. Изучались терапевтические дозы препаратов, вводимых ежедневно в течение 15 дней. Наблюдения велись после 5, 10, 15 инъекций. Курс лечения мышей составлял 12 инъекций, и исследования проводились после 6 и 12 инъекций. Контролем служили животные, не получавшие препаратов. Всего под опытом было 720 крыс и 280 мышей.

Интенсивность тканевого дыхания и гликолиза (аэробного и анаэробного) изучалась на аппарате Варбурга. Количество АТФ определялось после осаждения его уксуснокислой ртутью [6]. Дальнейшее определение неорганического фосфора проводилось методом Я. Н. Туракулова, Л. И. Кургульцевой, А. И. Гагельсонц [8]. Активность АТФ-азы определялась методом Дюбуа-Поттера и выражалась в гаммах фосфора.

Результаты и обсуждение

Курсовое введение терапевтических доз полихлоримина крысам с С-45 подавляло рост опухоли на 88%. Одновременно с подавлением роста опухоли отмечалось угнетение интенсивности дыхания на 76,1%. Угнетение дыхания наступило уже после первых пяти инъекций. Если в контроле (табл. 1) интенсивность дыхания составляла $116,5 \pm 2,8$, то в конце курса лечения она равнялась $27,9 \pm 1,4$. Несколько слабее действие полихлоримина на саркому М-1. Торможение роста этой опухоли в конце курса лечения составляло 64%, а интенсивность дыхания ингибировалась на 68,3%. Значительно слабее действие полихлоримина проявляется на асцитной опухоли Эрлиха, где процент торможения равен 37,9.

Мономер полихлоримина в виде оксалатной соли является неактивным токсичным соединением. Его противоопухолевая активность низка (торможение роста саркомы-45 на 40%, М-1—63%).

Интенсивность дыхания опухолевой ткани С-45 и М-1 угнеталась соответственно на 24,8 и 34,5%. Многократные инъекции оксалата по-

Таблица 1

Изменение интенсивности дыхания перевивных опухолей после курса лечения
(15 инъекций) в мл кислорода

Препарат	С-45			М-1			Асцитная опухоль Эрлиха		
	контроль	в конце курса лечения	% торможения	контроль	в конце курса лечения	% торможения	контроль	в конце курса лечения	% торможения
ПХИ	116,50 ±2,80	27,90 ±1,40	76,1	112,20 ±1,60	35,60 ±1,80	68,3	87,50 ±2,30	54,40 ±0,38	37,9
Оксалат ПХИ	115,50 ±2,80	87,60 ±2,10	24,8	112,20 ±1,60	73,50 ±1,47	31,5	87,50 ±2,30	84,10 ±0,70	3,9
Йодгидрат	116,50 ±2,80	39,70 ±1,32	66,0	112,60 ±1,60	38,31 ±1,02	65,9	87,50 ±2,30	68,00 ±1,40	22,3

лихлоримина мышам с асцитной опухолью Эрлиха вызывали статистически недостоверное угнетение тканевого дыхания (3,9%).

Согласно данным И. Г. Демирчоглян [4], саркома М-1 более чувствительна к йодгидрату, чем С-45. Торможение роста саркомы М-1 равнялось 76%, а С-45 только 40%. Несмотря на это йодгидрат вызывал сдвиги в тканевом дыхании сарком-45 и М-1 одной и той же интенсивности (на 66 и 65,9% соответственно). Интенсивность тканевого дыхания асцитной опухоли Эрлиха в конце курса лечения тормозилась только на 22,3%.

Изучение действия ПХИ на процесс гликолиза показало, что торможение аэробного и анаэробного гликолиза как в саркоме М-1, так и в С-45 зависит от суммарной дозы введенного препарата. В конце курса лечения в С-45 аэробный гликолиз равнялся 85 гаммам молочной кислоты, процент торможения составлял 85,6 (табл. 2), а в опухолевой ткани саркомы М-1—83,8%. Анаэробный гликолиз тормозился у обеих сарком в следующих пределах—в С-45 на 85,6%, а в М-1—на 77,7%.

В меньшей степени полихлоримин тормозил аэробный и анаэробный гликолиз в асцитной опухоли Эрлиха—на 58,9 и 53,9% соответственно в конце курса лечения.

Изучение действия оксалата мономера полихлоримина на аэробный и анаэробный гликолиз во всех изученных нами штаммах выявило стимуляцию, которая в конце курса лечения сменялась некоторым торможением этих процессов (табл. 2). Торможение гликолиза в конце курса лечения в асцитной опухоли Эрлиха статистически недостоверно.

Введение терапевтических доз йодгидрата вызывало прогрессирующее угнетение аэробного и анаэробного гликолиза в саркоме М-1, С-45 и асцитной опухоли Эрлиха (табл. 2). Как видно из представленного материала (табл. 3 и 4), все три препарата вызывали определенный сдвиг в содержании АТФ в перевивных опухолях. Однако глубина выявленных изменений находится в зависимости от противоопухолевой

Таблица 2

Изменение аэробного гликолиза первичных опухолей после курса лечения в гаммах молочной кислоты

Препарат	С-45			М-1			Асцитная опухоль Эрлиха		
	контроль	в конце курса лечения	% торможения	контроль	в конце курса лечения	% торможения	контроль	в конце курса лечения	% торможения
ПХИ	590,0 ±4,8	85,0 ±2,3	85,6	560,0 ±4,0	90,5 ±1,2	83,8	1340,0 ±9,1	550,0 ±8,0	58,9
Оксалат ПХИ	590,0 ±4,8	574,0 ±2,4	2,8	560,0 ±4,0	438,0 ±5,7	21,8	1340,0 ±9,1	1300,0 ±5,2	3,0
Йодгидрат	590,0 ±4,8	200,0 ±3,0	66,1	560,0 ±4,0	262,0 ±4,5	53,2	1340,0 ±9,1	850,0 ±9,1	36,3

Изменение анаэробного гликолиза

ПХИ	720,0 ±15,1	104,3 ±1,9	85,6	621,1 ±3,6	138,0 ±6,6	77,7	1840,0 ±8,1	850,0 ±6,6	53,9
Оксалат ПХИ	720,0 ±15,1	699,0 ±2,4	2,9	621,1 ±3,6	524,0 ±3,3	15,7	1840,0 ±8,1	1780,0 ±13,4	3,3
Йодгидрат	720,0 ±15,1	232,0 ±1,7	67,8	621,1 ±3,6	277,0 ±2,2	55,7	1840,0 ±8,1	1170,0 ±7,1	36,4

Таблица 3

Изменение содержания АТФ в первичных опухолях (в гаммах неорганического фосфора)

Препарат	С-45			М-1			Асцитная опухоль Эрлиха		
	контроль	в конце курса лечения	% торможения	контроль	в конце курса лечения	% торможения	контроль	в конце курса лечения	% торможения
ПХИ	19,90 ±0,84	7,06 ±0,33	64,5	20,20 ±0,21	8,70 ±0,36	56,9	22,50 ±0,20	18,50 ±0,29	17,8
Оксалат ПХИ	19,90 ±0,84	16,10 ±0,38	19,1	20,20 ±0,21	13,10 ±0,23	35,15	22,50 ±0,20	20,80 ±0,18	7,2
Йодгидрат	19,90 ±0,84	9,80 ±0,32	50,8	20,20 ±0,21	8,10 ±0,17	60,0	22,50 ±0,20	19,90 ±0,22	11,6

активности препаратов. Так, ПХИ приводит к более значительному истощению АТФ во всех штаммах, чем его оксалатная соль и йодгидрат. Соответственно с этим отмечается активация АТФ-азы, ярче выраженная при действии ПХИ. Эти данные вполне соответствуют результатам, полученным в отношении процессов дыхания и гликолиза.

Таблица 4

Изменение активности АТФ-азы в перевивных опухолях (в гаммах неорганического фосфора)

Препарат	С-45			М-1			Асцитная опухоль Эрлиха		
	контроль	в конце курса лечения	о/о активации	контроль	в конце курса лечения	о/о активации	контроль	в конце курса лечения	о/о активации
ПХИ	15,60 ±0,35	22,90 ±0,40	46,8	15,30 ±0,16	22,40 ±0,19	39,8	12,10 ±0,09	15,90 ±0,93	25,6
Оксалат ПХИ	15,60 ±0,35	17,20 ±0,19	10,25	15,30 ±0,16	19,40 ±0,31	26,8	12,10 ±0,09	13,10 ±0,13	8,9
Йодгидрат	15,60 ±0,35	20,70 ±0,43	31,9	15,30 ±0,16	20,30 ±0,35	32,6	12,10 ±0,09	14,10 ±0,16	16,3

Таким образом, сравнительная характеристика действия трех новых противоопухолевых соединений показала общность их действия на дыхание и гликолиз перевивных опухолей саркомы М-1, С-45 и асцитной опухоли Эрлиха, выражающуюся в угнетении этих процессов с соответствующим снижением количества АТФ и активацией АТФ-азы. Степень этих изменений зависит как от противоопухолевой активности, так и от дозы вводимых препаратов.

Полученные результаты говорят о том, что одним из возможных путей обеспечения противоопухолевой активности полимерного производного хлорэтиламина является воздействие препарата на углеводный обмен и энергетику перевивных опухолей.

Биохимическая лаборатория Института рентгенологии и онкологии им. В. А. Фанарджяна

Поступила 1/III 1977 г.

Լ. Ա. ԶԻԼ-ՀԱԿՈՅԱՆ

ՈՐՈՇ ՀԱԿԱՌՈՒՌՆԵՐԱՅԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՊԱՏՎԱՍՏՎՈՂ ՈՒՌՈՒՑՔՆԵՐԻ ԱԾԽԱԶՐԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է քլորէթիլամինների խմբին պատկանող հակառուց-
քային հատկությամբ օժտված մի քանի միացությունների (պոլիքլորիմին,
նրա օրօսալատային աղը և յոդէիդրատ 2 քլորէթիլ, 2 յոդ-էթիլամին) ազդե-
ցությունն առնետների և մկների պատվաստվող ուռուցքների հյուսվածքային
շնչառության, գլիկոլիզի (աէրոբ և անաէրոբ), ԱՏՖ-ի քանակի և ԱՏՖ-ֆա-
զային ակտիվության վրա:

Պարզվել է, որ այդ պրեպարատների թերապևտիկ դոզաներն ընկճում են
ուռուցքի էներգեն շնչառության և գլիկոլիզի ինտենսիվությունը, իջեցնելով

ԱՏՖ-ի պարունակությունը, որն ուղեկցվում է ԱՏՖ-ֆազային նկատելի ակտիվացմամբ: Նշված փոփոխությունների խորությունը կախված է պրեպարատների ներարկման դոզայից, ինչպես նաև նրանց հակառուցքային ակտիվության աստիճանից:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Галстян Д. А. Дисс. канд. Ереван, 1969.
2. Горожанская Э. Г. Вопросы химиотерапии злокачественных опухолей. М., 1960, стр. 344.
3. Горожанская Э. Г. Вопросы химиотерапии злокачественных опухолей. М., 1960, стр. 350.
4. Демирчоглян И. Г. Материалы XIII научной конференции Армянского института рентгенологии и онкологии. Ереван, 1970, стр. 106.
5. Мешкова Н. П., Северин С. Е. Практикум по биохимии животных. М., 1950, стр. 172.
6. Преснова Ж. Ф., Чернов В. А. Фармакология и токсикология, 1968, 4, стр. 473.
7. Савицкий И. В., Тоцкий В. Н. Вопросы мед. химии, 1965, т. XI, 4, стр. 268.
8. Туракулов Я. Н., Кургульцева Л. И., Гасельгонц А. И. Биохимия, 32, 1, стр. 65.
9. Du Bois K. P., Peterson D. E., Lins G. K. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 91, 2, 244, 1956.
10. Caputo A. Tumori, 37, 3, 327, 1951.
11. Hidvegi E. Y., Antoni F., and Lapis K. British Journal of Cancer, 1960, VXIV, 1, 139.
12. Kleiner G. C., Black M. M., Bolker H. Acta Unio Internat. Contra Cancrum, 6, 1109, 1950.
13. Katchmen B., Lipf R., Murphy J. Clin. Chem., 9, 5, 511, 1963.
14. Miller L. Proc. Soc. Expt. Biol. and Med., 87, 1, 170, 1954.
15. Maass H., Holzel H., Kunkel H. A., Schubert G. V Межд. биох. конгр., т. II, 435, 1961.
16. Schmidt C. G. L. Krebsforsch, 73, 3, 223, 1970.
17. Schmidt C. G. L. Simposium über Krebsprobleme um 27 and 28 Yüni 1960 in Düsseldorf—Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1961.