

8. Розенцвейг К. И. Лаб. дело, 1962, 9, стр. 43.
9. Хачатрян К. А. В кн.: Мат. науч. конф. молодых ученых, посв. XXV съезду КПСС. Ереван, 1975, стр. 58.
10. Хачатрян К. А. В кн.: Мат. конф. молодых ученых Закавказских республик, посв. 60-летию Великой Октябрьской соц. революции. Тбилиси, 1977, стр. 140.
11. Хачатрян С. А. Ж. эксп. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1968, т. 8, 1, стр. 57.
12. Хачатрян С. А., Хачатрян К. А. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1977, 11, стр. 544.
13. Шапиро В. М. Патол., физиол. и эксп. терапия, 1966, 3, стр. 32.
14. Blery I. G., Anderson A. Arch. Biochem. Biophys., 1960, 30, 105.
15. Burstein M., Samaille J. S. C. R. Acad. Sci., 1955, 241, 9, 664.

УДК 616.36—006.6

И. С. ДАНИЕЛЯН, Д. В. ГАРИБЯН, Г. М. СТЕПАНЯН

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ПЕЧЕНИ И ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ДЕКСАМЕТАЗОНА И ФОСФЕМИДА

Изучено влияние дексаметазона и фосфемиды на содержание нуклеиновых кислот (НК) в печени и опухолевой ткани здоровых и опухоленосщих крыс. Выявлено изменение содержания НК, а также заметное повышение отношения РНК/ДНК при изолированном и сочетанном применении этих веществ.

Противоопухолевый эффект химиотерапевтических средств, как известно, в значительной мере определяется нарушением синтеза нуклеиновых кислот (НК) [8, 12]. Среди лекарственных средств, применяемых в онкологической практике, гормоны занимают значительное место. Однако вопрос гормональной активности этих средств на молекулярном уровне практически не рассматривался в аспекте самостоятельного значения их противоопухолевого эффекта, хотя известно, что кортикостероидные гормоны подавляют синтез ДНК [14].

Исходя из вышеизложенного, в настоящей работе мы задались целью выяснить, как изменяется содержание НК в печени и опухолевой ткани (саркома 45, карциносаркома Уокера 256) крыс под воздействием глюкокортикоида—дексаметазона при его изолированном применении, а также в сочетании с активным противоспухолевым препаратом фосфемидом.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 120 белых беспородных крысах-самках массой 110—120 г. Животные были подразделены на 12 групп (по 10 в каждой). Из них 4 группам перевели саркому 45, 4—карциносаркому Уокера 256, а 4 группы служили контролем. Из каждой группы животных одна не получала препаратов, 2-й группе вводили дексаметазон, 3-й—фосфемид, а 4-й—дексаметазон и фосфемид.

Дексаметазон и фосфемид животным вводили ежедневно (всего 8 раз) внутривентриально, начиная с четвертых суток перевивки опухоли,

в дозах 0,5 и 4 мг/кг соответственно. При сочетанном применении фосфемид вводили в дозе 2, а дексаметазон—0,25 мг/кг.

Через день после 8-й инъекции животных забивали декапитацией, удаляли печень и опухоль, взвешивали, затем гомогенизировали с целью определения в них НК. Одновременно у опухолевых животных определяли процент торможения роста опухоли. Содержание нуклеиновых кислот в тканях определяли методом разности экстинкции при УФ-спектрофотометрии [6]. Измерения проводили на спектрофотометре СФ-16.

Результаты и обсуждение

Данные, приведенные в таблице, показывают, что у интактных животных под влиянием дексаметазона и фосфемид содержание РНК в печени изменяется незначительно, хотя ДНК уменьшается почти в 4,5 раза. При сочетанном воздействии гормона и противоопухолевого препарата резко уменьшается как содержание РНК, так и ДНК, но отношение РНК/ДНК, по сравнению со здоровыми животными, не получившими препарат, не изменяется. Наблюдаемые изменения в содержании НК у интактных животных под влиянием глюкокортикоида и противоопухолевого препарата могут быть вызваны активацией и инактивацией соответствующих специфических ферментов, коррелирующих с генной экспрессией и изменением первичной структуры ДНК [2, 5].

Содержание НК в печени независимо от гистологической структуры опухолей у опухоленосщих животных выше нормы. При применении дексаметазона у крыс с карциносаркомой Уокера 256 содержание ДНК в печени уменьшается в 4,5 раза, под действием фосфемид и при сочетанном применении гормона и фосфемид—в 4,3 и 5,4 раза соответственно, а содержание РНК несколько увеличивается, при этом отмечается заметное повышение отношения РНК/ДНК, особенно при комбинированной химиотерапии (0,55 и 3,34 соответственно). Таким образом, на фоне общего подавления синтеза ДНК отмечается заметное повышение отношения РНК/ДНК. В ДНК печени животных с саркомой 45 наблюдается такая же закономерность по отношению к введенным препаратам. Содержание ДНК под влиянием гормона и противоопухолевого препарата уменьшается, РНК несколько увеличивается, а отношение РНК/ДНК, по сравнению с нелечеными животными, остается довольно высоким, хотя и не превышает его уровня в печени животных с карциносаркомой Уокера 256. В опухолевой ткани у животных с саркомой 45 под влиянием обоих препаратов содержание НК значительно понижается, особенно при сочетанном применении гормона и противоопухолевого препарата содержание ДНК уменьшается на 81,8, РНК—на 82,5%. При этом и отношение РНК/ДНК выше, чем при раздельном применении вышеуказанных веществ. Аналогичные нарушения синтеза НК были отмечены и при карциносаркоме Уокера 256. При этом следует отметить, что фосфемид и дексаметазон в дозах 4 и 0,5 мг/кг соответственно вызывают выраженное угнетение роста саркомы 45 и карциносаркомы Уокера 256. Так, фосфемид подавляет рост

указанных опухолей на 56 и 96%, а дексаметазон—на 67 и 68% соответственно. Аналогичное торможение роста опухолей наблюдается и при сочетанном применении указанных препаратов в меньших дозах—2 и 0,2 мг/кг.

Таким образом, изменения в содержании ДНК, РНК в печени опухоленосящих животных и в опухолевой ткани под действием изучаемых препаратов могут быть обусловлены повреждением структуры ДНК, так как ДНК служит основной мишенью действия большинства противоопухолевых средств, которые приводят к фрагментации молекул ДНК, образованию поперечных сшивок и шпилечных структур [13]. Следствием этих повреждений может быть и активация репаративного синтеза ДНК. Поэтому в наших экспериментах у животных с карциносаркомой Уокера 256, высокочувствительной к гормоноцитостатикам и алкилирующим агентам [7], содержание НК снижено меньше (72,6%),

Таблица

Содержание НК в печени и опухолевой ткани при воздействии дексаметазона и фосфемид

Условия опыта	Источник НК	РНК	ДНК	РНК/ДНК
Норма	печень	$3,78 \pm 0,02$	$7,39 \pm 0,01$	0,51
Норма : введены дексаметазон	"	$3,70 \pm 0,04$	$1,68 \pm 0,05$	2,20
фосфемид	"	$3,20 \pm 0,08$	$1,27 \pm 0,03$	2,51
дексаметазон+фосфемид	"	$1,06 \pm 0,10$	$1,12 \pm 0,05$	0,94
Животные с КСУ-256 (без препаратов)	печень	$4,16 \pm 0,03$	$8,39 \pm 0,08$	0,55
введены: дексаметазон	"	$4,72 \pm 0,10$	$1,83 \pm 0,01$	2,57
фосфемид	"	$5,20 \pm 0,03$	$1,91 \pm 0,02$	2,72
дексаметазон+фосфемид	"	$5,12 \pm 0,04$	$1,53 \pm 0,06$	3,34
Животные с С-45 (без препаратов)	печень	$3,96 \pm 0,08$	$8,36 \pm 0,03$	0,47
введены: дексаметазон	"	$5,40 \pm 0,09$	$2,79 \pm 0,09$	1,93
фосфемид	"	$7,02 \pm 0,05$	$3,97 \pm 0,05$	1,76
дексаметазон+фосфемид	"	$6,33 \pm 0,02$	$3,46 \pm 0,010$	1,82
Животные с КСУ-256	опухоль	$8,00 \pm 0,01$	$6,65 \pm 0,07$	1,20
введены: дексаметазон	"	$1,96 \pm 0,04$	$1,77 \pm 0,09$	1,10
фосфемид	"	$2,28 \pm 0,05$	$1,88 \pm 0,06$	1,21
дексаметазон+фосфемид	"	$2,33 \pm 0,03$	$1,82 \pm 0,07$	1,28
Животные с С-45	опухоль	$6,88 \pm 0,09$	$5,45 \pm 0,06$	1,26
введены: дексаметазон	"	$5,00 \pm 0,12$	$1,41 \pm 0,09$	3,54
фосфемид	"	$1,20 \pm 0,05$	$1,18 \pm 0,04$	1,01
дексаметазон+фосфемид	"	$1,20 \pm 0,08$	$0,99 \pm 0,07$	1,21

Примечание. Различия между средними значениями РНК и ДНК статистически достоверны ($P < 0,05$). С-45—саркома 45, КСУ-256—карциносаркома Уокера 256.

чем при саркоме 45, хотя в печени у животных с карциносаркомой Уокера 256, наоборот, содержание ДНК более низкое, особенно при ком-

бинированной химиотерапии, и отношение РНК/ДНК при этом самое высокое.

Недавно высказано предположение о том, что уровень репаративного синтеза и метилирования ДНК находятся в реципрокной зависимости [3]. Об этом говорят и наши предыдущие исследования [4], свидетельствующие о резком подавлении уровня метилирования у леченных фосфемидом и дексаметазоном животных, особенно при карциносаркоме Уокера 256. По-видимому, это говорит в пользу эксцизии метилцитозина с последующей репарацией соответствующих локусов полинуклеотидной цепи ДНК. Кроме того, сколько-нибудь стойкие изменения, по-видимому, опосредуются также перестройками самой ДНК в результате амплификации или элиминации генов, модификации путем метилирования цитозина, рекомбинации генов. Такие повреждения ДНК, в свою очередь, ведут к нарушению ее матричных функций в процессе транскрипции. Вызываемый дексаметазоном противоопухолевый эффект может быть опосредован взаимодействием стероида с цитоплазматическим рецептором, в результате непосредственного действия которого на ДНК могут возникнуть одностранные участки или односпиральные фрагменты. Специфические лигазы могут активироваться гормон-рецепторным комплексом и соединять фрагменты ДНК в месте предшествующих разрывов [1, 9, 11]. Отношение РНК/ДНК и максимальная скорость роста перевиваемых опухолей связаны между собой обратной линейной зависимостью [10]. Достоверное повышение отношения РНК/ДНК в наших опытах может говорить о некоторой терапевтической эффективности применяемых противоопухолевых средств, которая, по-видимому, связана с изменением синтеза ДНК и РНК в тканях опухоленосящих животных и в опухолевой ткани.

Таким образом, изменения в содержании НК и заметное повышение отношения РНК/ДНК могут быть источником генетических ошибок, которые приводят к устойчивому противоопухолевому эффекту изучаемых веществ, вызывая торможение роста экспериментальных опухолей.

Институт тонкой органической химии АН Арм. ССР

Поступила 21/IV 1983 г.

Ի. Ս. ԴԱՆԵԼՅԱՆ, Զ. Վ. ՂԱՐԻՔՅԱՆ, Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԼՅԱՐԴԻ ԵՎ ՈՒՌՈՒՅՔԱՅԻՆ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔԻ ՆՈՒՎԵՆԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ ԴԵՔՍԱՄԵՏԱԶՈՆԻ ԵՎ ՖՈՍՖԵՄԻԴԻ ՀԱՄԱՍԵՂ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՏԱԿ

Դեքսամետազոնի և ֆոսֆեմիդի ազդեցության ուսումնասիրությունը առնանների լյարդի և ուռուցքային հյուսվածքի նուկլեինաթթուների քանակական պարունակության վրա՝ նրանց առանձին և համատեղ օգտագործման պայմաններում, առաջ է բերում նուկլեինաթթուների պարունակության փոփոխություն, ինչպես նաև ՌՆԹ/ԴՆԹ հարաբերության զգալի բարձրացում:

THE CHANGE OF THE CONTENT OF NUCLEIC ACIDS IN THE LIVER AND TUMORAL TISSUE OF RATS UNDER THE INFLUENCE OF DEXAMETASONE AND PHOSPHEMIDE COMBINED APPLICATION

The influence of dexametasone and phosphemide (in case of their isolated and combined application) on the content of the nucleic acids (NA) in the liver and tumoral tissue has been studied in healthy and tumor-bearing rats. The change of the content of NA and significant increase of the interaction of RNA/DNA are revealed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Адлер В. В. Вестн. АМН СССР, 1982, 3, стр. 35.
2. Ашапкин В. В., Романов Г. А., Тушмалова Н. А. и др. Науч. докл. высш. школы: Биол. науки, 1981, 11, стр. 30.
3. Васильев В. К. Бюлл. exper. биол. и мед., 1982, 11, стр. 39.
4. Гарибян Д. В., Степанян Г. М., Даниелян И. С., Гарибджанян Б. Т. Тез. докл. Всесоюз. симпози. Перспективы биоорг. химии в созд. новых лекар. препаратов. Рига, 1982, стр. 169.
5. Галфаян В. Т., Васильев В. К., Захарян Р. А. и др. ДАН СССР, 1973, т. 212, стр. 992.
6. Жантиева Е. М., Богоявленская Н. В. Вopr. мед. химии, 1972, 17, 5, стр. 545.
7. Лагова Н. Д. Экспер. онкол., 1982, т. 4, 5, стр. 38.
8. Резцова В. В., Филов В. А., Стуков А. Н. Ж. exper. онкол., 1982, т. 4, 4, стр. 26.
9. Хесин Р. Б. Молек. биол., 1977, т. 11, стр. 1344.
10. Эмануель Н. М. В кн.: Кинетика эксперим. опух. процессов. М., 1977.
11. Galili Uri., Letrerowitz Rachel, Moreb Jaall.—Cancer Res., 1982, 42, 4, 1433.
12. Hall Iris H., Lee K. H., Okano M., et al. J. Pharm. Sci., 1981, 70, 10, 1147.
13. Kozlov K. V., Kl'iam O. A., Potopalskij A. I., et al. Stud. Biophys., 1982, 87, 2-3, 97.
14. Rosen J. M., Fina J. J., Richard R. et al.—J. Biol. Chem., 1970, 245, 2074.

УДК 611.846.1

И. Х. ГЕВОРКЯН, Г. А. ЧУХАДЖЯН, С. М. МУРАДЯН, Т. Л. ОВСЕПЯН,
Н. Д. ГЭГЗЯН, А. Е. МАКАРЯН, С. А. КАРАПЕТЯН

ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕЮЩЕЙ ПОЛИМЕРНОЙ ПЛЕНКИ «ДИПЛЕН» ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА

Приведены наблюдения по применению полимерной самоклеющейся пленки «Диплен» в офтальмологической практике.

Установлено, что пленка способствует быстрому стиханию воспалительной реакции, ускоряет эпителизацию, предотвращает образование спаек, обладает высокой герметизирующей и лечебной эффективностью.

За последние 10 лет полимерные материалы нашли широкое применение в офтальмологии. В настоящее время разработаны и внедре-