

Академик Н. М. ЭМАНУЭЛЬ, А. Н. САПРИН, Т. С. ШУЛЯКОВСКАЯ,
Л. Н. КОЗЛОВА, Т. В. БУНТО

**К МЕХАНИЗМУ АНТИКАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ
ИНГИБИТОРА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ
2,6-ДИ-ТРЕТ.-БУТИЛ-4-МЕТИЛФЕНОЛА (ИОНОЛА)**

Как известно, свободные радикалы (с.р.) и другие парамагнитные центры играют важную роль в биохимических процессах, протекающих в клетках.

При исследовании различных видов канцерогенеза ранее было установлено, что в стадии предрака и образования первичных опухолевых узлов имеет место существенное увеличение концентрации с.р. по сравнению с гомологичными нормальными тканями (¹⁻⁴). Как оказалось, увеличение концентрации с.р. в стадии предрака не зависит от природы канцерогенного фактора. Таким образом, в развитии опухолевых процессов свободно-радикальные механизмы играют, по-видимому, важную роль.

Известно также, что детоксикация различных чужеродных для клетки веществ (яды, канцерогены, лекарственные препараты и т. д.) осуществляется в микросомах печени и других органов особой системой ферментов — так называемой системой многоцелевых оксидаз (⁵).

Главная роль в детоксикации принадлежит конечной оксидазе цепи свободного окисления микросом — цитохрому Р-450. О содержании цитохрома Р-450 в микросомах можно судить, в частности, по данным э.п.р. спектроскопии, поскольку в каталитически активном состоянии цитохром Р-450 дает спектр э.п.р. с характерными только для него компонентами с g -факторами $g_1 = 2,42$, $g_2 = 2,25$ и $g_3 = 1,91$ (⁶).

Содержание и активность системы многоцелевых оксидаз в органах здоровых животных могут быть значительно повышены с помощью различных соединений — так называемых индукторов (⁵). Канцерогены также являются индукторами этой системы.

В отличие от канцерогенных полициклических углеводородов, увеличивающих уровень системы многоцелевых оксидаз печени $\sim$ в 10 раз и не вызывающих развитие в ней опухоли, гепатотропные канцерогены являются значительно более слабыми индукторами этой системы, увеличивая ее уровень лишь в 2—3 раза. Это, по-видимому, достаточно для того, чтобы гепатотропный канцероген превращался в промежуточные активные формы, но недостаточно для его полной дезактивации.

В 1965 г. была высказана гипотеза о том, что если с помощью каких-либо нетоксичных соединений повысить уровень системы многоцелевых оксидаз микросом в органах и постоянно поддерживать его, то тем самым можно предотвратить развитие опухолевого процесса (⁷). Был исследован ряд соединений, увеличивающих уровень системы в 10—25 раз. Однако при хроническом введении эти вещества вызывали нежелательные побочные эффекты.

В настоящей работе методом э.п.р. изучалось изменение содержания с.р. ($g = 2,003$) и парамагнитных центров с $g = 2,25$, обусловленных цитохромом Р-450, на разных этапах малигнизации печени крыс под действием парадиметиламиноазобензола (ДАБ). Кроме того эти изменения в печени были изучены также при одновременном скормливании крысам ДАБ и ингибитора свободнорадикальных процессов 2,6-ди-трет.-бутил-4-метилфе-

нола (ионола). Антиканцерогенное действие ионола на этой модели канцерогенеза было показано ранее в работе (8) и позднее на других моделях канцерогенеза (9).

Опыты проводились на 240 крысах-самцах линии Вистар с начальным весом 120–140 г. Первая группа крыс (120 шт.) получала в течение 150 дней диету, состоящую из полированного риса, моркови, смешанных с 5% рыбьего жира и 0,06% ДАБ. Вторая группа получала ту же диету

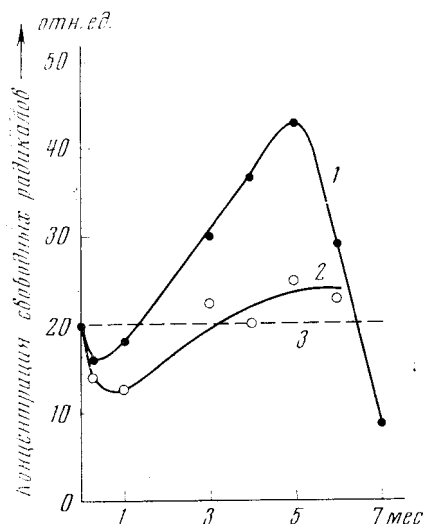


Рис. 1. Изменение концентрации свободных радикалов в печени крыс при ее злокачественном перерождении под действием ДАБ (1) и при одновременном действии ДАБ и ионола (2); 3 — контроль

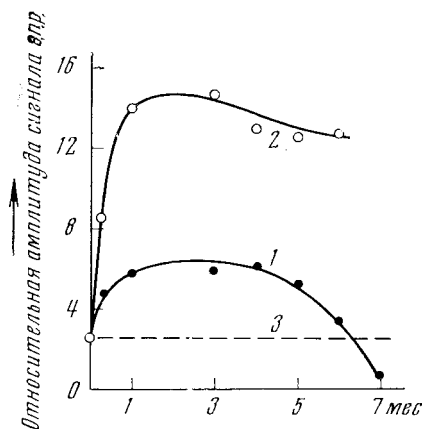


Рис. 2. Изменение интенсивности сигнала с $g = 2,25$ в печени крыс при ее злокачественном перерождении под действием ДАБ (1) и при одновременном действии ДАБ и ионола (2); 3 — контроль

с добавлением 0,3% ионола по весу. Через 5 мес. крыс переводили на обычный рацион. В определенные сроки после начала скармливания из обеих групп забивали по 10–12 животных и исследовали ткань печени методом э.п.р. при температуре жидкого азота. Регистрацию спектров э.п.р. с $g = 2,003$ и парамагнитных центров с $g = 2,25$ производили одновременно с записью сигнала этансла сравнения ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Концентрацию парамагнитных центров рассчитывали в относительных единицах на 1 г сухой ткани печени, чтобы избежать неточностей, связанных с обводнением печени в процессе ее злокачественного перерождения.

У крыс I группы опухоли возникли в среднем через 5 мес. В группе животных, получавших ДАБ с ионолом, опухоли не появлялись в течение всего срока наблюдения (12 мес.).

Из рис. 1 видно, что под действием ДАБ концентрация с.р. в стадии предрака (3–5 мес.) существенно увеличивается, а в присутствии ионола этого увеличения не наблюдается. Из рис. 2 видно, что под действием одного ДАБ уровень системы многоцелевых оксидов возрастает в 2,5 раза, в то время как при одновременном действии ДАБ и ионола ее уровень увеличивается в 7 раз, причем это проявляется спустя 1 мес. от начала опыта, т. е. значительно раньше, чем в контроле обнаруживается увеличение концентрации с.р. в печени в стадии предрака. Высокий уровень системы многоцелевых оксидов, индуцированный ионолом, по-видимому, обеспечивает клеткам печени возможность разрушать канцерогенный агент ДАБ путем превращения его в неканцерогенные конечные продукты.

Ингибиторы свободнорадикальных процессов являются малотоксичными соединениями, при длительном введении они не вызывают нежела-

ных побочных явлений. В современных условиях человек поглощает больше количества антиоксидантов с пищевыми продуктами (¹⁰, ¹¹).

Как ионол, так и ряд других исследованных нами ингибиторов свободнорадикальных процессов являются активными индукторами системы многоцелевых оксидаз, и, возможно, именно среди них следует искать соединения, которые могли бы быть использованы для профилактики рака и других патологических процессов.

Институт химической физики
Академии наук СССР
Москва

Поступило
29 XII 1972

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ N. M. Emanuel, A. N. Saprin, I European Biophysics Congress, Vienna, 1971, p. 269. ² А. Н. Саприн, Н. М. Холмухамедова и др., Симпозиум: Свободно-радикальные состояния и их роль при лучевом поражении и злокачественном росте, М., 1971, стр. 71. ³ А. Х. Коган, А. Н. Саприн, А. С. Сизых, там же, стр. 42. ⁴ Т. С. Шуляковская, В. А. Кондратьева и др., ДАН, 207, № 2 (1972). ⁵ Г. М. Маслова, Л. М. Райхман, В. П. Скулачев, Усп. совр. биол., 67, 400 (1969). ⁶ J. Miake, I. Gailor, H. Mason, J. Biol. Chem., 243, 5788 (1969). ⁷ L. Wattenberg, J. Leong, Cancer Res., 25, № 3, 365 (1965). ⁸ О. С. Франкфурт, Л. П. Липчина и др., Бюлл. эксп. биол. и мед., 8, 729 (1967). ⁹ L. Wattenberg, J. Nat. Cancer. Inst., 48, № 5, 1425 (1972). ¹⁰ J. R. Chipault, Autoxidation and Antioxidants. N. Y., 1966, p. 477. ¹¹ A. Collings. M. Sharratt, Food Cosmet. Toxicol., 8, 409 (1970).