

Академик Н. М. ЭМАНУЭЛЬ

ОБЩАЯ ЗАКОНОМЕРНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ РОСТЕ

Около полутора десятилетий назад нами были высказаны соображения о возможности проявления биофизических сдвигов, связанных с изменениями содержания свободных радикалов в тканях при различных патологических состояниях (злокачественный рост, лучевое поражение, действие токсических веществ). В частности, применительно к процессам опухолевого роста предполагалось стимулирование (интенсификация) свободнорадикальных процессов. В то время правильность этих взглядов еще не была доказана прямыми экспериментами. Однако результаты ряда опытов могли свидетельствовать в пользу важной роли свободнорадикальных процессов в развитии патологических состояний.

Так, например, применяя малотоксичные ингибиторы радикальных процессов (ИРП) мы смогли затормозить развитие опухолевых процессов, инактивировать онкогенные вирусы, получить защитный эффект при действии радиации, снять токсическое действие некоторых ядов и т. п. (1, 2). Полученные во всех этих случаях положительные эффекты послужили началом большой серии исследований общебиологических свойств ИРП, которые проводились как в СССР, так и в других странах.

В 1960 г. нашими опытами с использованием метода э.п.р. было показано снижение интенсивности сигнала в клетках асцитного рака Эрлиха при воздействии пропилгаллата, а одновременно усиление сигнала э.п.р. в асцитной жидкости, по-видимому, за счет радикалов, образующихся из ингибитора и сорбирующихся на молекулах белка. Было также установлено наличие реакций обменного взаимодействия макрорадикалов облученного белка с различными ИРП. Продолжение подобных исследований, направленных на получение прямых доказательств наличия элементарных процессов взаимодействия свободных радикалов различных биологических систем с ИРП и особенно в опытах *in vivo*, следует считать целесообразным и в настоящее время.

Точка зрения об интенсификации (стимулировании) свободнорадикальных процессов при развитии опухолей подтверждена прямыми опытами в нашей лаборатории лишь в 1966 г. (3). До этого времени попытки применить метод э.п.р. к изучению опухолей приводил к весьма противоречивым результатам. Так, в работах (4) на примере перевивных гепатом было показано, что в развившихся опухолях содержание свободных радикалов снижено примерно на $\frac{2}{3}$ по сравнению с нормой. Аналогичные данные получены и в случае саркомы-45 (5). В то же время для четырех других опухолей крыс (рабдомиосаркома, лимфосаркома, саркомы М-1 и ССК) наоборот было найдено повышенное по сравнению с нормой содержание свободных радикалов (6). Такой же эффект отмечался и для лейкоцитов крови больших лейкозом (7).

Только изучение кинетических закономерностей изменения содержания свободных радикалов в процессах развития перевиваемых опухолей, начиная с работы (3), ликвидировало эти противоречия, поскольку было выяснено, что указанная зависимость имеет экстремальный характер. В наших и других последующих работах, цитируемых ниже, аналогичная зависимость изменения содержания свободных радикалов установлена

для многих экспериментальных солидных и асцитных форм опухолей, а также в опытах по индукции опухолей химическими канцерогенами. Кинетические кривые изменения содержания свободных радикалов с максимумом и падением ниже нормального уровня получены и для лейкоцитов крови человека при рецидивах хронического миело- и лимфолейкозов⁽⁸⁾.

В силу общности наблюдаемого явления для животных и человека и принимая во внимание значение его в проблеме рака, представлялось целесообразным обобщить имеющиеся качественные данные и на их основе

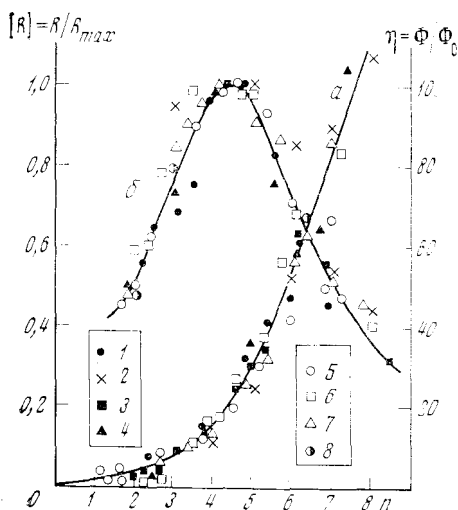


Рис. 1. Свободнорадикальный «сдвиг» при росте перевиваемых опухолей в безразмерных координатах. *a* — кривая роста опухолей, *b* — кривая изменения содержания свободных радикалов. 1 — саркома 37 (асцит), 2 — лейкемия La, 3 — меланома В-16, 4 — асцитный рак Эрлиха, 5 — саркома 37 (солид), 6 — карциносаркома Уекера, 7 — меланома Гардинг — Пасси, 8 — саркома 180 (солид)

установить количественные соотношения между кинетическими параметрами роста опухоли и изменением содержания свободных радикалов.

Изучение кинетических закономерностей роста опухолей показывает, что экспоненциальная зависимость для увеличения числа опухолевых клеток типа $N = N_0 e^{\varphi t}$ является наиболее подходящей аппроксимационной формулой для описания начальной фазы развития перевиваемых опухолей. О правильности этой общей закономерности свидетельствует графическое изображение роста относительных размеров опухоли как функции числа удвоений (рис. 1*a*).

Видно, что экспериментальные точки вплоть до пяти удвоений включительно группируются вблизи теоретической кривой $\eta = 2^n$, где $\eta = \Phi/\Phi_0$, $n = t/T$ и время удвоения $T = \ln 2/\varphi$. Некоторое отклонение от экспоненциальной зависимости на более глубоких стадиях развития опухолевого процесса связано с переходом к фазе линейного роста опухоли, где выполняется зависимость $\Phi = \Phi_1 + bt$.

Характеристическую область роста опухоли, где достигается значение максимальной скорости роста, можно найти из условия касания экспоненты и прямой, когда выполняется условие равенства функций и их производных

$$\Phi_0 e^{\varphi t} = \Phi_1 + bt, \quad \varphi \Phi_0 e^{\varphi t} = b.$$

Отсюда определяется время достижения максимальной скорости роста $t_{\max} = 1/\varphi - \Phi_1/b$.

Зная для каждой из экспериментальных опухолей значения φ , легко найти $n_{w \max}$ — число удвоений, за которое опухоль достигает наибольшей скорости роста. Результаты, приведенные в табл. 1, показывают, что для всех проанализированных случаев $n_{w \max}$ изменяется в пределах 5,0–6,9

Таблица 1

Тип опухоли	φ , сутки ⁻¹	$t_{W_{\max}}$, сутки	$n_{W_{\max}}$	$n_{R_{\max}}$	$\frac{\Delta}{-n_{R_{\max}}} = -\frac{n_{R_{\max}}}{n_{W_{\max}}}$	$\frac{n_{R_{\max}}}{n_{W_{\max}}}$
Лейкемия La	0,690	5,5	5,5	4,4	1,1	0,80
Саркома 37 (асцит)	0,232	13,4	4,6	3,5	1,1	0,76
Саркома 37 (солид)	0,104	33,2	5,0	3,5	1,5	0,70
Карциносаркома Уокера	0,261	13,1	5,0	3,5	1,5	0,70
Меланома В-16	0,262	16,1	6,2	5,0	1,2	0,81
Саркома 180 (солид)	0,332	14,4	6,9	5,7	1,2	0,83
Рак Эрлиха (асцит)	0,84	4,1	5,1	3,7	1,4	0,73
Меланома Гардинга — Пасси	0,23	18,9	6,3	5,3	1,0	0,84
Среднее			$5,6 \pm 0,29$	$4,3 \pm 0,32$	$1,3 \pm 0,07$	0,77

удвоенный и в среднем составляет величину $5,6 \pm 0,29$. Следует подчеркнуть, что этот вывод получен при различных способах выражения параметров роста опухолей и не зависит от избранного показателя развития опухолевого процесса (вес или объем опухоли, объем асцита, число опухолевых клеток).

Данные по изменению содержания свободных радикалов представлены в форме относительных величин R_i/R_{\max} для каждой данной опухоли. Были обобщены результаты по определению методом э.п.р. свободных радикалов в лиофилизированных образцах опухолевых тканей, а также данные метода привитой сополимеризации по степени включения меченого акриламида в химические компоненты клеток (белки, липиды, меланопротеиды) (^{3, 9-15}).

Участки кинетической кривой роста опухоли и содержания радикалов и спада после прохождения максимума могут быть аппроксимированы экспоненциальными зависимостями (с положительным и отрицательным значениями показателя экспоненты соответственно). В этом легко убедиться, строя зависимости $\lg R_i/R_{\max}$ как функции n для каждой из рассматриваемых опухолей. Точка пересечения соответствующих полулогарифмических анаморфоз дает $n_{R_{\max}}$ — число удвоений, за которое достигается максимальное значение содержания свободных радикалов. Как видно из табл. 1, величина $n_{R_{\max}}$ изменяется в пределах двух удвоений (3,5—5,7 удвоений) и в среднем составляет величину $4,3 \pm 0,32$.

Общий характер биофизического свободнорадикального сдвига в процессе развития опухолей наглядно виден на рис. 1б, где приведены данные для разных экспериментальных опухолей, трансформированные к среднему значению $n_{R_{\max}}$. Из этих данных видно, что в процессе опухолевого роста максимум содержания свободных радикалов достигается в среднем на 1,3 удвоения раньше макроскопически определяемой точки наибольшей скорости роста опухоли, т. е. $n_{W_{\max}} - n_{R_{\max}} \approx 1,3$. Кроме

того, для рассмотренных случаев имеет место простое отношение $n_{R_{\max}} \approx \frac{3}{4} n_{W_{\max}}$, т. е. максимальное значение содержания свободных

радикалов наблюдается при значении примерно $\frac{3}{4}$ числа удвоений, необходимых для достижения максимальной скорости роста опухоли.

Таким образом, кинетическая кривая изменения содержания свободных радикалов, имеющая максимум, наблюдаемый вблизи области наибольшей скорости развития опухолевого процесса и спадающая ниже

уровня, соответствующего нормальным тканям, отражает явление закономерного биофизического сдвига, характерного для злокачественного роста.

Институт химической физики
Академии наук СССР
Москва

Поступило
6 III 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Н. М. Эмануэль, Л. П. Липчина, ДАН, т. 121, 141 (1958). ² Н. М. Эмануэль, Докл. на Симпозиуме по химии противоопухолевых веществ, 1960; Сборн. Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов, М., 1962. ³ А. Н. Саприн, Э. В. Ключко и др., ДАН, т. 167, 222 (1966). ⁴ F. Truby, J. Goldzicher, Nature, v. 182, 1371 (1958). ⁵ И. К. Коломийцева, К. Л. Львова, Л. П. Каюшин, Биофизика, т. 10, № 5, 636 (1965). ⁶ М. М. Петяев, Биофизические подходы к диагностике злокачественных опухолей, М., 1972. ⁷ Н. И. Павлова, А. Р. Ливенсон, Биофизика, т. 10, 169 (1965). ⁸ И. А. Кассирский, Н. М. Эмануэль и др., Вопросы гематологии и переливания крови, № 8, 11 (1967). ⁹ А. Н. Саприн, Е. Н. Миненкова и др., Биофизика, т. 12, 1022 (1967). ¹⁰ А. Н. Саприн, Ю. С. Казначеев и др., Биофизика, т. 12, 1099 (1967). ¹¹ D. Driscoll, C. Dettmer et al., Current Modern Biol., v. 1, 275 (1967). ¹² K. McNicholas, D. Driscoll et al., ESR Biological Symposium, Washington, 1968. ¹³ Е. Б. Буракова, С. К. Добринина и др., Вестн. Московск. унив., сер. биол., № 2 (1966). ¹⁴ А. Н. Голощанов, Г. Н. Богданов, Симпозиум, Свободно-радикальные состояния и их роль при лучевом морании и злокачественном росте, М., 1971. ¹⁵ А. Н. Голощанов, А. В. Алесенко и др., Биофизика, т. 18, № 6, 1047 (1973).