

Т. С. ИУЛЯКОВСКАЯ, В. А. КОНДРАТЬЕВА, С. А. ВЛАСОВА, А. Н. САПРИН

**ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ
ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ, ВЫЗЫВАЕМОМ ДИЭТИЛНИТРОЗОАМИНОМ**

(Представлено академиком Н. М. Эмануэлем 27 XI 1971)

Злокачественное перерождение клетки может быть вызвано воздействием различных по своей природе агентов (химические канцерогенные вещества, радиация, вирусы и т. д.). Естественно, что вопрос о том, почему действие на организм столь различных по своей природе факторов приводит в конечном счете к одному и тому же биологическому эффекту — возникновению злокачественных опухолей — по-прежнему является предметом многочисленных исследований. Попытки свести канцерогенное действие различных агентов к единому механизму окончились безуспешно. Для случаев химического канцерогенеза и действия радиации теоретическому обсуждению и экспериментальной проверке подвергается гипотеза, согласно которой одним из эффективных действующих канцерогенных начал могут быть свободные радикалы (с.р.), образующиеся из канцерогенов в результате их разнообразных превращений в организме. Высказывались также предположения, что непосредственным канцерогенным фактором является не само канцерогенное вещество, а энергия, способная вызывать нарушение нормального роста клеток (¹), носителем которой могут быть с.р.

Точки зрения о важной роли с.р. в процессах канцерогенеза придерживаются в настоящее время ряд исследователей (²⁻⁸). В пользу этой гипотезы свидетельствуют следующие обстоятельства: обнаружение в различных канцерогенных агентах высоких концентраций с.р. (к.с.р.), экспериментально установленная способность многих канцерогенных соединений легко переходить в с.р. состояние или образовывать комплексы с переносом заряда, наличие в действии канцерогенов фотодинамического эффекта, связанного с образованием из канцерогена бирадикалов (⁹). За последние годы обнаружена также способность переходить в с.р. состояние *in vivo* таких канцерогенных соединений, как аминокзосоединения (²), 3,4-бензпирен и другие (¹⁰⁻¹²). С образованием с.р. связывают также канцерогенное действие этиленминов, гидроксилминов, эпоксидов (^{4, 10}).

Переход канцерогенов в с.р. состояние существенным образом может повысить их реакционную способность и привести к нежелательным для нормального функционирования клетки реакциям. Это и обуславливает возможность изменений под действием канцерогенов характера и активности с.р. процессов, протекающих в организме. Результаты ряда исследований подтверждают это предположение (¹³⁻¹⁶).

В настоящей работе методом э.п.р. изучено изменение к.с.р. в процессе малигнизации печени крыс под действием одного из самых сильных гепатотропных канцерогенов — диэтилнитрозоамина (ДЭН).

В опытах было использовано 500 крыс-самцов линии Вистар, имевших до начала опыта вес 150 г. ДЭН вводили перорально в течение 120 дней в виде водного 0,01% раствора в дозе 5 мг/кг. В определенные сроки, указанные на рис. 1, животных забивали декапитацией (по 7—10 животных на каждый срок), образцы печени промывали в физиологическом растворе и быстро замораживали в жидком азоте. Измерение спектров э.п.р. производились при температуре —180° на радиоспектрометре JES-P-10. В ка-

честве контроля использовали здоровых животных того же возраста. Результаты измерений, пересчитанные на 1 г веса, представлены в виде отношений амплитуды сигнала э.п.р. печени к амплитуде сигнала эталона сравнения ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

Как видно из рис. 1, в первые дни после начала введения ДЭН наблюдается снижение к.с.р. в печени, что, по-видимому, связано с цитотоксическим действием канцерогена. Следует отметить, что снижение к.с.р. (на 40%) в печени в первоначальные сроки канцерогенеза наблюдалось так

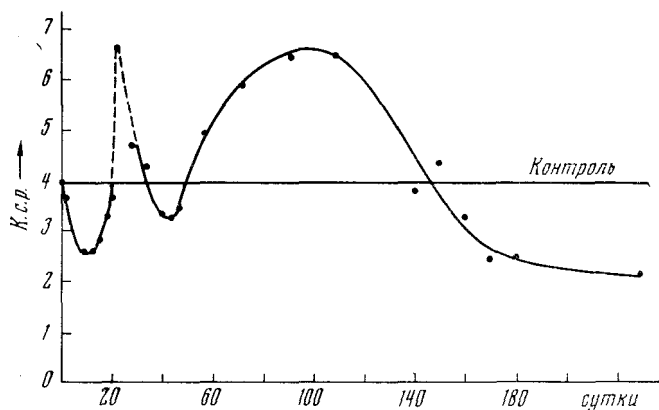


Рис. 1. Кривая изменения концентрации свободных радикалов в процессе канцерогенного действия диэтилнитрозоаминна

же в работах (¹³, ¹⁵), в которых использовались другие канцерогены (2-ацетиламинофлуорен, 9,10-диметилбензантрацен, 4-диметиламиноазобензол).

Вслед за понижением к.с.р. было отмечено существенное возрастание к.с.р. с максимумом на 22 сутки. В дальнейшем к.с.р. снижалась приблизительно до контрольных значений, а затем наблюдалось монотонное повышение к.с.р. (на 65% по отношению к контролю), достигающее максимума на 90—110 сутки канцерогенеза. Гистологически этот период можно охарактеризовать как стадию предрака. Подобный же факт наблюдался нами ранее при введении другого канцерогена — 3,4-бензпирена, которым индуцировали подкожные саркомы (¹⁶). При этом была отмечена корреляция между высоким содержанием с.р. в находящейся в предсаркомном состоянии ткани и хемилюминесценцией различных фракций липидов, выделенных из этой ткани, что дало основание предполагать возможность связи интенсификации с.р. процессов в стадии предрака с интенсификацией в этом периоде перекисного окисления липидов, идущего по свободнорадикальному механизму.

По мере дальнейшей прогрессии злокачественного процесса в печени (на 120—140 сутки у большого числа животных появились опухоли) мы наблюдали снижение к.с.р. В развившихся опухолях наблюдалась приблизительно в 2 раза более низкая к.с.р. Этот факт согласуется с имеющимися в литературе данными (¹⁴, ¹⁵) и может быть объяснен дефицитом в опухолевых клетках систем, способных генерировать с.р.

Таким образом, приведенные выше данные указывают, что в процессе канцерогенеза наблюдаются фазные изменения к.с.р.: снижение к.с.р. на первоначальной стадии действия канцерогена, по-видимому, обусловленное его цитотоксическим действием; повышение к.с.р. на несколько более поздних стадиях, являющееся, по-видимому, неспецифической ответной реакцией организма на введение чужеродного вещества и требующее специального изучения; повышение к.с.р. в стадии предрака и снижение в опухолях.

В связи с этим следует отметить важность учета стадии развития злокачественного процесса и проведения тщательного кинетического анализа изменения к.с.р. при канцерогенезе. В данной конкретной работе это позволило обратить внимание на интенсификацию свободнорадикальных процессов в стадии предрака. Дальнейшее исследование этого явления, по-видимому, поможет глубже понять роль свободнорадикальных процессов при малигнизации.

Институт химической физики
Академии наук СССР
Москва

Поступило
22 XI 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ A. Haddow, *Growth*, **11**, 339 (1947). ² C. J. Kensler, S. O. Dexter, C. P. Rhoad, *Cancer Res.*, **2**, 1 (1941). ³ E. W. Jensen, *Biological Antioxidants*, *Transaction of the 5th Conf.*, **4**, 159 (1950). ⁴ E. Boyland, *Endavour*, **11**, 42 (1952). ⁵ B. S. Oppenheimer, *Cancer Res.*, **15**, 333 (1955). ⁶ Н. М. Эмануэль, Л. П. Липчина, *ДАН*, **121**, 141 (1958). ⁷ Ф. Горди, *Теория информации в биологии*, М., 1960, стр. 234. ⁸ D. Harman, *Radiation Res.*, **16**, 753 (1962). ⁹ С. Рид, *Возбужденные электронные состояния в химии и биологии*, ИЛ, 1960. ¹⁰ M. Araki, J. Kawano, C. Nagata, *Chem. and Pharmacol. Bull.*, **17**, № 7, 1344 (1969). ¹¹ T. Nagata, J. Tagashira et al., *Gann*, **57**, 437 (1966). ¹² C. Nagata, M. Kodama, J. Tagashira, *Gann*, **58**, 493 (1967). ¹³ Д. М. Абдурасулов, А. И. Николаев, А. И. Газиев, *Вопросы онкологии*, **13**, № 12, 50 (1967). ¹⁴ Е. П. Сидорик, *Некоторые биофизические характеристики механизма химического канцерогенеза*, Докторская диссертация, Киев, 1969. ¹⁵ J. Duchesne, J. Lion, A. Van de Vorst, *C. R.*, **269**, № 16, 1562 (1969). ¹⁶ А. Х. Коган, А. Н. Саприя, А. С. Спых, *Тез. симп. Свободнорадикальные состояния и их роль при лучевом поражении и злокачественном росте*, М., 1971.