

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1985

Внимание! Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности. Используйте сканированный графический вариант.

Archive of journal

Voprosy meditsinskoi khimii

ISSN 0042-8809

1985

Attention! OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible. Use scanned picture as standard.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ XXXI

ВЫПУСК 5

СЕНТЯБРЬ — ОКТЯБРЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ
МЕДИЦИНСКОЙ
ХИМИИ



МОСКВА. МЕДИЦИНА. 1985



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. И. МАЗУРОВ (зам. главного редактора), Т. Т. БЕРЕЗОВ, Е. Н. ГЕРАСИ-
МОВА, В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН,
Л. А. ЛОКШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ,
Е. Л. РОЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ (ответственный секретарь), В. А. САКС,
С. Е. СЕВЕРИН, В. Б. СПИРИЧЕВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)
БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)
БЫЧКОВ С. М. (Москва)
КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)
КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)
ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)
ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)
ТАРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
ТЯХЕПЫЛЬД Л. Я. (Тарту)
УТЕВСКИЙ А. М. (Харьков)
ШАПОТ В. С. (Москва)
ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)
ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)

Адрес редакции журнала:

Москва, Солянка, 14

АМН СССР

Тел. 297-16-44

Зав. редакцией Л. А. Фирсова

1983

активности генетического аппарата лейкоцитов периферической крови.

Сопоставление данных по синтезу ДНК с таковыми количеств клеток, имеющих структурные повреждения, показывает, что в динамике лечения наблюдаются структурно-функциональные нарушения генетического аппарата лейкоцитов. Угнетение синтеза ДНК у онкологических больных, по всей вероятности, связано с нарушением функционального состояния ДНК-матриц, что подтверждается литературными данными [10, 11]. К концу лечения, по-видимому, имеют место ослабление репаративных возможностей клетки вследствие накопления дозы лечебного фактора, изменения общего состояния организма, что приводит к накоплению структурных повреждений ДНК.

Таким образом, у онкологических больных в процессе химиотерапии наблюдаются структурно-функциональные изменения генетического аппарата в лейкоцитах периферической крови, что, по-видимому, и является одной из причин развивающихся цитопений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова А. К. — В кн.: Химиотерапия злокачественных опухолей. М., 1977, с. 56—118.
2. Дубинин Н. П. Потенциальные изменения в ДНК и мутации. Молекулярная цитогенетика. М., 1978, с. 34—36.
3. Иммунолюминесценция в медицине. /Под ред. Е. Н. Левиной. М., 1977.
4. Поверенный А. М., Леви М. И. — Биохимия, 1964, т. 29, № 1, с. 80—86.
5. Франкфурт О. С. Клеточные механизмы

химиотерапии опухолей. М., 1976, с. 132—188.

6. Freeman M. V., Reiser S. M., Erlanger B. F. et al. — Exp. Cell Res., 1971, v. 69, p. 345—355.
7. Kay E. R., Simmons H. S., Dounie A. O. — J. Amer. chem. Soc., 1952, v. 74, p. 1724—1730.
8. Pauly L. L., Schuller M. E. — J. appl. Radiat., 1977, v. 28, p. 509—512.
9. Plescia O. J., Braun W., Palczvek N. C. — Proc. nat. Acad. Sci. USA, 1964, v. 52, p. 279—285.
10. Roberts J. J., Grathorn A. R., Brent T. P. — Nature, 1968, v. 218, p. 970—972.
11. Roberts J. J., Brent T. P., Grathorn A. R. — Europ. J. Cancer, 1971, v. 7, p. 515—524.
12. Tan E. M., Lerner R. A. — J. molec. Biol., 1972, v. 68, p. 107—114.

Поступила 22.06.84

THE STRUCTURE-FUNCTIONAL STATE OF GENETIC APPARATUS IN LEUKOCYTES OF PATIENTS WITH MAMMARY GLAND CARCINOMA IN THE COURSE OF CYTOSTATIC TREATMENT

M. A. Ishkhanova, N. A. Mitryaeva, L. A. Gaysenyuk

Institute of Medical Radiology, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kharkov

Functional state of genetic apparatus was studied in leukocytes of patients with carcinoma of mammary gland at the III-IV stage by measuring incorporation of ³H-thymidine into DNA as well as by monitoring impairment of DNA structure using immunofluorescent procedure and antibodies to DNA. The studies were carried out before, in the middle period and at the end of the antitumour chemotherapy. The structure-functional state of genetic apparatus was injured in circulating leukocytes in blood of oncological patients.

УДК 615.281:547.551.525.211.11.015.4.015.2:615.256.51

Е. М. Рязанов, А. В. Третьяков, В. А. Александров

ИНДУКЦИЯ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ У КРЫС С ПОМОЩЬЮ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Минздрава СССР, Ленинград

Процессы биологического ацетилирования широко распространены в природе. Субстратом для действия N-ацетилтрансфераз (КФ 2.3.1.5) могут быть соединения, имеющие в молекуле NH₂-группу: ароматические амины, α-аминокислоты, гидразины и др. Ацетилирование — многостадийный процесс, включающий в себя образование ацетильной группы, синтез ацетил-КоА и перенос N-ацетилтрансферазами ацетильной

группы от ацетил-КоА на субстрат. Реакции ацетилирования осуществляются в печени, селезенке, легких, пищеварительном тракте, а также форменными элементами крови. При этом активность N-ацетилтрансфераз контролируется двумя аллелями, т.е. может представлять генетически определенные фенотипы — «быстрое» и «медленное» ацетилирование [2].

Еще недавно считалось, что интенсивность ацетилирования (ИА) в пределах одного фенотипа ацетилирования относительно независима от условий внешней среды. К настоящему времени накопились данные, свидетельствующие о том, что ИА существенно изменяется при некоторых нормальных физиологических или патологических состояниях: в процессе полового созревания крыс [5], при канцерогенезе [11], γ -облучении [17]. Причины модулирующего действия перечисленных факторов на ИА неизвестны, однако нельзя исключить, что в основе изменений ИА могут лежать сдвиги в гормональном статусе организма. На такую возможность прямо указывают данные об изменении ИА под воздействием кортизона, АКТИГ, тироксина или инсулина [3, 4, 6]. В то же время сведений о влиянии на ИА половых гормонов, в частности эстрогенов, недостаточно, а имеющиеся доступные данные противоречивы. В связи с этим в настоящей работе исследовано действие эстрогена на ИА у самок крыс. Эффект эстрогена сопоставляли с влиянием лекарственных препаратов фенобарбитала, тетрациклина и реопирина — индукторов активности ферментов.

Методика

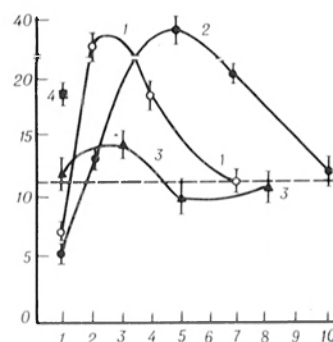
Опыты проводили на 24 белых беспородных самках крыс массой 120—130 г из вивария НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова. Эстрон вводили в дозе 10 мкг/кг через день в течение 7 дней (всего 4 инъекции), тетрациклин или реопирин в дозе 10 или 150 мг/кг ежедневно в течение 6 дней, фенобарбитал — в дозе 80 мг/кг ежедневно в течение 3 дней.

ИА оценивали по процентному соотношению ацетилированного сульфадимизина к общему содержанию свободного препарата и его ацетилированного метаболита в крови [8]. Кровь для анализа получали пастеровской пипеткой в количестве 0,8 мл из заднего глазного синуса под эфирным наркозом через 5 ч после внутрибрюшинной инъекции сульфадимизина в дозе 50 мг/кг.

ИА определяли индивидуально у каждого животного за неделю до начала экспериментов и на 1, 2—3, 5, 7—8 и 10-й дни после окончания введения химиопрепаратов. Результаты экспериментов обрабатывали статистически по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты экспериментов по изучению влияния эстрогена, тетрациклина, реопирина и фенобарбитала на ИА интактных самок крыс представлены на рисунке. Из приведенных данных следует, что после инъекций эстрогена или



Влияние эстрогена (1), тетрациклина (2), реопирина (3) или фенобарбитала (4) на интенсивность ацетилирования у самок белых крыс. По оси абсцисс — время после окончания введения препаратов (в сут); по оси ординат — интенсивность ацетилирования (в %). Пунктиром обозначен исходный уровень ацетилирования.

тетрациклина — препаратов, различающихся по химической структуре и физиологическому действию, — ИА изменяется сходным образом, а именно двукратное снижение ИА, зарегистрированное на следующий день после окончания инъекций химиопрепаратов, сменяется скачкообразным (почти в 4 раза) повышением на 2—5-е сутки и последующим плавным снижением до исходного уровня на 7—10-е сутки эксперимента.

Принципиально сходные данные были получены и при изучении ИА после воздействия реопирином или фенобарбиталом. Так, на 3-и сутки после окончания введения реопирина значения ИА увеличивались на 20% ($P < 0,05$); в остальные сроки эксперимента (1, 5 и 8-й дни) значения ИА практически не отличались от исходных. В то же время уже через сутки после последней инъекции фенобарбитала наблюдали существенное (на 50%, $P < 0,01$) возрастание ИА. При этом масса печени подопытных животных возрастала в 1,5 раза. Это дает основание предполагать, что возрастание ИА под влиянием фенобарбитала обусловлено увеличением количества белка, обладающего N-ацетилтрансферазной активностью в печени в результате его синтеза *de novo*. Эстрон, тетрациклин или реопирин к подобному изменению массы печени не приводили. Отсюда следует вывод, что механизмы воздействия на ИА изученных лекарственных препаратов (в частности, эстрогена и фенобарбитала) могут быть различными.

Обращает на себя внимание разная выраженность (и/или продолжительность) эффекта химиопрепаратов (напри-

мер, реопирин) по сравнению с эстроном или тетрациклином. Эти различия обусловлены многими факторами, в частности особенностями фармакокинетики и биотрансформации препаратов. Нельзя также исключить, что снижение ИА через сутки после окончания инъекций эстрона или тетрациклина обусловлено в известной мере увеличением активности деацетилаз.

Таким образом, мы отметили четкую зависимость ИА от концентрации эстрона в организме интактных самок крыс. Вместе с тем односторонние изменения ИА, регистрируемые под влиянием гормона, с одной стороны, и тетрациклина или реопирина, с другой, подтверждают распространенные представления о «проксимальном индукторе», которым, как известно, считают половые гормоны. Показано, что андрогены не влияют на ИА [10]. В связи с этим можно предположить, что именно женские половые гормоны определяют активность N-ацетилтрансфераз у интактных крыс. Вместе с тем следует отметить, что полученные данные противоречат таковым, опубликованным в работе [9], где было установлено отсутствие влияния эстрона на ИА у самок крыс. Указанные расхождения мы связываем с тем, что наши исследования проводили в динамике (на протяжении 7—10 сут), в то время как в цитируемой работе изучали влияние эстрона только через сутки после действия гормоном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буловская Л. Н. Изучение типа ацетилирования при злокачественных новообразованиях и противоопухолевого действия анагормона АКГГ. Автореф. дис. докт. Л., 1980.
2. Головенко Н. Я., Карасева Т. Л. Сравнительная биохимия чужеродных соединений. Киев, 1983, с. 40; 168.
3. Дунаев В. В., Крылов Ю. Ф. — Фармакол. и токсикол., 1964, № 5, с. 531—533.
4. Крылов Ю. Ф., Дунаев В. В. — Там же, 1970, № 1, с. 82—84.
5. Крылов Ю. Ф., Лильин Е. Т., Ванюков М. М. и др. — Там же, 1982, № 4, с. 85—88.
6. Крылов Ю. Ф., Петров В. К. — Там же, 1975, № 4, с. 476—479.
7. Филлипова В. Н., Сейц Н. Ф. — Биохимия, 1958, т. 23, № 1, с. 119—124.
8. Bratton A. C., Marshall E. K. — J. biol. Chem., 1939, v. 128, p. 573—550.
9. Zidek Z., Friebova M., Janku I. et al. — Biochem. Pharmacol., 1977, v. 26, p. 69—70.
10. Zidek Z., Janku J. — Pharmacology, 1979, v. 19, p. 209—211.

Поступила 27.06.84

INDUCTION OF ACETYLTATION IN RAT BY PHARMACOLOGICAL MEANS

E. M. Ryazanov, A. V. Tretyakov, V. A. Alexandrov

M. N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Public Health of the USSR, Leningrad

Influence of oestron, tetracycline, reopyrine and phenobarbital on acetylation of sulphadimidine was studied in white female rats. Administration of the above-mentioned drugs caused an increase in the rate of acetylation, which reached the maximal values within the 2-5 days after the last day of administration.

УДК 616.151.514-055.5/.7-07:616.155.25-008.931:577-152.2

Я. М. Соковнина, Т. Б. Мареева, О. П. Плющ, И. Н. Вотрин

АДЕНИНФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗА И ГИПОКСАНТИН-ГУАНИНФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗА ТРОМБОЦИТОВ КРОВИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ КОАГУЛОПАТИЯХ

НИИ медицинской энзимологии АМН СССР, Москва

Изучение особенностей пуринового и пиримидинового обмена в тромбоцитах при наследственных тромбоцитопатиях необходимо для выяснения возможных причин функциональной неполноценности тромбоцитов и понимания патогенеза этих заболеваний. Тромбоциты как объект исследования привлекают внимание многих специалистов не только потому, что они играют решающую роль в гемостазе, но и потому, что они вовле-

чены в работу молекулярно-клеточных систем организма, определяющих состояние сосудов, воспалительной и других физиологических реакций.

Среди наследственных заболеваний, сопровождаемых нарушением в системе свертывания крови, гемофилия является одним из тяжелых заболеваний, связанной с врожденным нарушением плазменных факторов свертывания крови. Выделяют две основные формы заболе-