

дования свидетельствуют об изменении в перевиваемых опухолях крыс ряда биохимических показателей при действии цитостатиков и усиливающих их эффект гипертермии и гипергликемии, причем только в карциносаркоме Уокера эти воздействия приводят к значительному снижению изученных показателей, что может способствовать регрессии опухоли.

Список литературы

1. Куккулянская М. Ф., Хрипченко И. П., Корженевская Т. М. // Вестн. Белорус. ун-та. Сер. 2: Хим. Биол. Геогр. 1988. № 1. С. 327.
2. Long O. // Journ. Biol. Chem. 1951. V. 193. P. 265.
3. Горяченкова Е. В. и др. // Биохимия. 1983. Т. 28. № 3. С. 565.
4. Роклицкий П. Ф. // Биологическая статистика. Мн., 1973.
5. Кулик Г. И. // Вопр. онкологии. 1989. № 7. С. 778.
6. Переводчикова Н. И., Горбунова В. А. // Вестн. АМН СССР. 1976. № 2. С. 67.
7. Чернов В. А. Методы экспериментальной химиотерапии. М., 1981. С. 357.
8. Блинова В. А., Шапот В. С. // Вопр. онкологии. 1974. № 12. С. 60.

УДК 577.391

Т. Н. ЗЫРЯНОВА, В. М. ЛАВРОВА, А. Т. ПИКУЛЕВ

ВЛИЯНИЕ БЕНЗИДИНА И *o*-ТОЛИДИНА НА АКТИВНОСТЬ АСПАРТАМИНОТРАНСФЕРАЗЫ И ГЛУТАМАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ТКАНЯХ КРЫС

Бензидин (БД) и его производное 3,3'-диметилбензидин (ДМБД) относятся к непрямым канцерогенам и для проявления своего эффекта требуют метаболической активации, сопровождающейся образованием химически активных соединений, которые вызывают модификацию биохимических процессов в организме, ведущих к возникновению раковых заболеваний.

В связи с этим в настоящей работе проведено изучение активности основных ферментов обмена глутаминовой кислоты — аспаратаминотрансферазы (АСТ, КФ 2.6.1.1) и глутаматдегидрогеназы (ГДГ, КФ 1.4.1.3), обеспечивающих сопряжение углеводного и азотистого обменов, что определяет несомненную важность исследования этих показателей в головном мозге и печени крыс при введении аминобифенилов.

Материал и методика

Эксперименты проведены на беспородных крысах массой 130–180 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Первую группу экспериментальных животных составили крысы, которым внутрижелудочно вводили 0,9 % NaCl (контроль). Второй группе животных вводили БД в виде суспензии в 0,9 % NaCl в дозе 100 мг/кг массы животного (1/16 ЛД₅₀) [1]. Третью группу составили крысы, получавшие БД в дозе 400 мг/кг однократно (1/4 ЛД₅₀). Животным четвертой группы БД вводили в течение 4-х дней, суммарная доза составила 400 мг/кг. Пятую, шестую и седьмую группы составили животные, которым вводили ДМБД. Условия введения и дозы те же, что и для бензидина. Активность АСТ и ГДГ в субклеточных фракциях головного мозга и печени крыс определяли с помощью методик, описанных ранее [2], и рассчитывали на 1 мг белка, который определяли по Лоури [3]. Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически.

Результаты и их обсуждение

Как видно из рис. 1, однократное введение БД в дозе 100 мг/кг вызывало увеличение активности цитоплазматической (ц-) и снижение митохондриальной (м-) АСТ в головном мозге крыс. Увеличение дозы БД до 400 мг/кг приводило к активации скорости реакции трансаминирования с L-аспартата на α -оксоглутаровую кислоту в обеих фракциях. Это же количество БД, но введенное по 100 мг/кг в течение 4-х дней, не выявило достоверных изменений в активности изоферментов АСТ.

Производное БД – ДМБД, введенное в дозе 100 мг/кг, несколько активировало процесс трансаминирования, катализируемого как ц-, так и м-АСТ, тогда как этот же препарат, но в дозе 400 мг/кг вызывал снижение активности исследуемого фермента в обоих компартментах клетки. При дробном введении этого аминибифенила активность АСТ существенным образом не изменялась. В головном мозге экспериментальных животных, получавших БД или ДМБД в изучаемых дозах, практически не обнаружено достоверных изменений активности аминирующей и дезаминирующей ГДГ.

Как свидетельствуют экспериментальные данные (рис. 2), введение БД в дозе 100 мг/кг активировало как процесс восстановительного аминирования α -оксоглутаровой кислоты, так и процесс окислительного дезаминирования L-глутаминовой кислоты в печени экспериментальных животных. Активация процессов трансаминирования, осуществляемых изоферментами АСТ, была незначительной. 4-кратное введение БД по 100 мг/кг ежедневно достоверно не изменяло активность ГДГ, скорость трансаминирования возрастала, но достоверные данные получены лишь для м-АСТ.

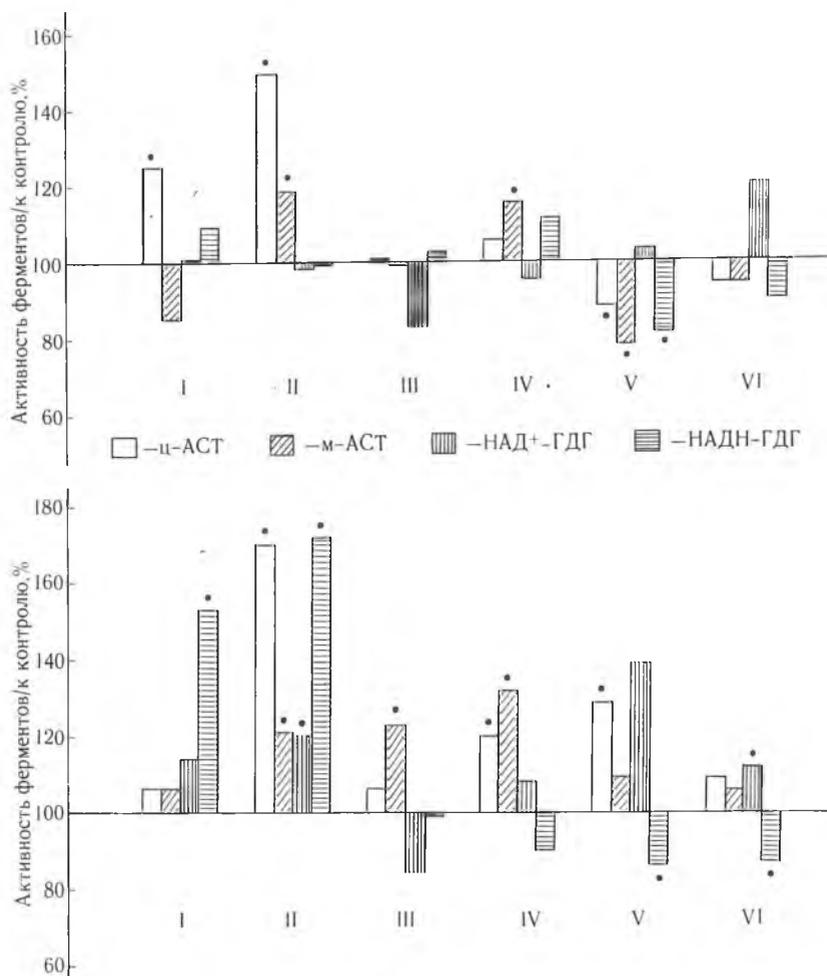


Рис. 1. Активность аспаратаминотрансферазы и глутаматдегидрогеназы в головном мозге крыс при воздействии бензидина и *o*-толидина: I – БД 100 мг/кг, II – БД 400 мг/кг, III – БД 100 мг/кг 4-кратно, IV – ДМБД 100 мг/кг, V – ДМБД 400 мг/кг, VI – ДМБД 100 мг/кг 4-кратно; ● – достоверные изменения при $p < 0,05$

Рис. 2. Активность аспаратаминотрансферазы и глутаматдегидрогеназы в печени крыс при воздействии бензидина и *o*-толидина. Условные обозначения те же, что и на рис. 1

Однократное введение ДМБД (100 мг/кг) достоверно не изменяло активности аминирующей и дезаминирующей ГДГ, обнаружена лишь тенденция к разнонаправленным сдвигам активности ГДГ. У животных, получавших ДМБД в дозе 400 мг/кг однократно либо 4-кратно, показано достоверное повышение скорости окислительного дезаминирования L-глутаминовой кислоты и угнетение процесса восстановительного аминирования. Воздействие ДМБД статистически значимо активировало реакции трансаминирования в печени крыс, причем степень активации была примерно одинаковой (20–30 %) при обеих примененных дозах (100, 400 мг/кг). 4-кратное введение ДМБД по 100 мг/кг ежедневно не оказывало существенного влияния на активность АСТ в печени.

Таким образом, из полученных экспериментальных данных следует, что введение аминобифенилов вызывает изменение скорости синтеза и дезаминирования глутаминовой кислоты, процессов трансаминирования, катализируемого изоферментами АСТ. Направленность и степень выраженности этих изменений зависят от дозы и химического строения аминобифенилов. Интересно отметить, что максимальные изменения активности аминирующей и дезаминирующей ГДГ в печени, активности изоферментов АСТ в печени и мозге были получены при введении аминобифенилов однократно в дозе 400 мг/кг. При анализе полученного экспериментального материала обращает на себя внимание различная ответная реакция изоферментов АСТ головного мозга крыс при введении ДМБД и БД в дозе 400 мг/кг. ДМБД снижал или практически не изменял активность ц- и м-АСТ, тогда как эффект БД был активирующим. Сопоставление данных по активности цитоплазматического и митохондриального изоферментов АСТ на фоне введения аминобифенилов позволяет заключить, что изменение скорости ферментативного трансаминирования с L-аспартата на α -оксоглутарат в митохондриальной и цитоплазматической фракциях часто имело одинаковую направленность. Следовательно, сдвиги в активности этих изоферментов нельзя объяснить только перераспределением их между отдельными компартментами клетки благодаря изменению физико-химических свойств митохондрий. По-видимому, при интоксикации аминобифенилами происходит нарушение регуляции ферментативной активности, а также изменение активности других ферментов обмена глутаминовой кислоты, в частности глутаматдегидрогеназы. С целью математического выражения соотношения скорости реакции аминирования и дезаминирования нами введен условный коэффициент K ($\frac{\text{аминирование}}{\text{дезаминирование}}$).

Анализ экспериментальных данных показал, что в печени при введении животным ДМБД в дозе 400 мг/кг коэффициент K равен 1,58 против 2,54 у интактных животных, что свидетельствует о сдвиге реакции, катализируемой ГДГ, в сторону дезаминирования. При введении БД экспериментальным животным наблюдается противоположная картина. БД в дозе 400 мг/кг активировал процесс как синтеза, так и дезаминирования глутаминовой кислоты, максимально вызывал повышение коэффициента K до 3,65 против 2,54 у интактных. У животных, получавших БД, происходил сдвиг реакции, катализируемой ГДГ, в сторону аминирования.

Таким образом, обнаруженные сдвиги в активности исследуемых ферментов обмена глутаминовой кислоты могут быть обусловлены спецификой метаболизма в исследуемых тканях, нарушением регуляции ферментативной активности и, по-видимому, особенностями строения аминобифенилов.

Список литературы

1. Канцерогенные вещества. М., 1987. С. 332.
2. П и к у л е в А. Т., Д ж у г у р я н Н. А., З ы р я н о в а Т. П., Л а в р о в а В. М.// Радиобиология. 1984. Т. 34. Вып. 5. С. 29.
3. L o w r y O. H., R o s e n b r o u g h N. J., F a r r A. L., R a u n d a l K. J.//Journ. Biol. Chem. 1951. V. 193. № 1. P. 265.