



УДК 591.48-616.7

А. Т. ПИКУЛЕВ, М. Ф. КУКУЛЯНСКАЯ,
И. П. ХРИПЧЕНКО, М. А. БЫЧКОВА

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА КРЫС-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Гипергликемия используется как усиливающее противоопухолевое действие ионизирующего излучения и химиотерапевтических средств; при этом наблюдаются морфологические изменения в опухоли и некоторые особенности метаболизма в условиях искусственной гипергликемии [1—4]. Наши исследования направлены на выявление особенностей метаболизма не только в опухоли, но и в головном мозгу крыс-опухоленосителей саркомы М-1 при однократной искусственной гипергликемии. Изучались такие показатели, как содержание глюкозы в крови и опухоли, активность гексокиназы (2.7.1.1 КФ, ГК) и ацетилхолинэстеразы (3.1.1.7 КФ, АХЭ), уровень пиридоксалевого кофермента — пиридоксальфосфат и пиридоксамин-фосфат (ПАЛФ и ПАМФ).

Материал и методика

Опыты проведены на белых беспородных крысах массой 120—160 г разводки вивария «Планерское». Группу экспериментальных животных составили крысы-опухоленосители, которым в паховую область имплантировали взвесь опухолевых клеток саркомы М-1 по методике [5]. Через 12 сут. (на высоте развития опухоли) животных наркотизировали смесью пропедил — фентанин (1 : 2) в дозе 0,3 мл/100 г массы внутримышечно и на этом фоне вводили глюкозу внутривенно в дозе 6 г/кг в течение 30 мин однократно. Животных в опыт брали через 1, 2, 4, 6, 24, 48 ч после введения. Контролем служили наркотизированные животные. В выделенных из мозга и опухоли субклеточных фракциях [6] — надосадочной жидкости (гиалоплазма и микросомы) и митохондриях — определяли активность ГК по [7] (мМ мг/мин); активность АХЭ по [8] (мг АХ, разрушенного за 30 мин при 37 °С на 100 мг ткани); содержание ПАЛФ и ПАМФ по [9] (мкг/г ткани); глюкозу определяли по [10].

Данные обработаны методом вариационной статистики по [11] и представлены на рис. 1—2 (% к контролю, принятому за 100).

Результаты и их обсуждение

Уровень глюкозы в крови крыс-опухоленосителей саркомы М-1 на фоне гипергликемии повышается и сохраняется в течение 6 ч (см. рис. 1). Через двое суток отмечается вторичный пик — возрастание содержания глюкозы в 2,5 раза.

В опухоли в этих условиях наблюдаются фазные изменения содержания глюкозы, но с иной временной зависимостью, чем в крови. В первые 2 ч (через 1—2 ч) после введения глюкозы в опухоли отмечено снижение ее уровня в надосадочной жидкости и митохондриях, однако к 4-му ч после введения в надосадочной фракции опухоли происходит

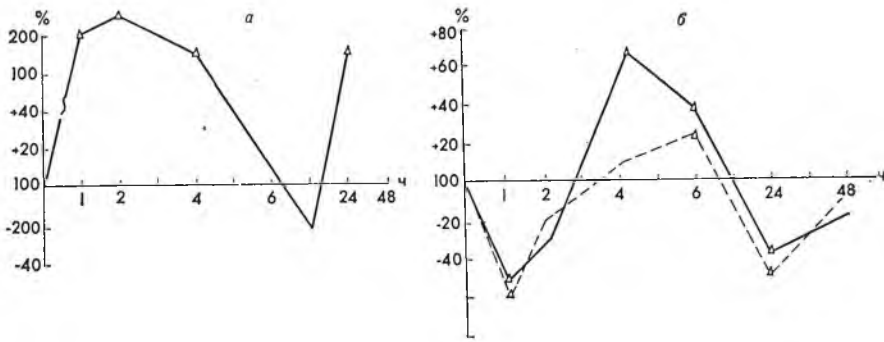


Рис. 1. Содержание глюкозы в крови (а) и опухоли саркомы М-1 (б) крыс-опухоленосителей на фоне гипергликемии

повышение уровня глюкозы на 64, а в митохондриях — до 10 % и таким высоким он остается до 6-го ч после введения глюкозы.

К исходу первых суток наступает следующий период снижения содержания глюкозы в обеих субклеточных фракциях с возвращением к исходному уровню через двое суток (см. рис. 1).

На этом фоне происходит волнообразное изменение активности ГК в опухоли саркомы М-1, однако таковые имеют противоположную направленность (рис. 2, I): в субклеточных фракциях спустя 1—2 ч резко (в 6—10 раз) активизируется ГК, и вторичный пик активности наблюдается в период нового снижения содержания глюкозы, т. е. через 24 ч.

В субклеточных фракциях мозга крыс-опухоленосителей саркомы М-1 в условиях искусственной гипергликемии развивается иная картина: гексокиназная активность значительно снижена в обеих фракциях в первые часы (1—2 ч) на 56—60 % соответственно, а к 4-му ч после введения глюкозы отмечается резкое (в 3 раза) возрастание ее в митохондриях и лишь на 34 % в надосадочной жидкости. К концу 24 ч происходит нормализация активности ГК (рис. 2, I) мозга.

Таким образом, поглощение глюкозы опухолью (саркома М-1) наиболее интенсивно происходит через 4 ч на фоне гипергликемии. При этом низкий уровень глюкозы в опухоли сочетается с высокой активностью фермента. И наоборот, при насыщении опухоли глюкозой (через 4 ч) резко тормозится активность ГК (рис. 2, I). В мозгу отмечено торможение активности ГК в первые часы на фоне гипергликемии по мере спада уровня глюкозы в крови; ферментативная активность возрастает и постепенно возвращается к исходному уровню. В то же время в этих условиях эксперимента на всех сроках исследований выявлено угнетение функциональной активности мозга, о чем свидетельствуют изменения активности АХЭ (рис. 2, III).

Уровень пиридоксальных коферментов как в головном мозгу, так и в саркоме М-1 изменяется однотипно. За периодом резкого подъема содержания ПАЛФ и ПАМФ через 2 ч после введения глюкозы следует постепенное снижение, которое более выражено в опухоли. В мозгу содержание ПАЛФ и ПАМФ возвращается к исходному уровню через сутки после введения глюкозы, тогда как в саркоме М-1 к этому сроку исследования содержание пиридоксальных коферментов снижено в митохондриях на 50 % (рис. 2, II).

Функциональная активность клеток нервной системы, по-видимому, на первых этапах гипергликемической нагрузки поддерживается за счет включения пиридоксальных ферментов, о чем свидетельствует высокий уровень ПАЛФ и ПАМФ (рис. 2, II). Сдвиги в данных тестах в нервной системе противоположны таковым в саркоме М-1. Это, надо полагать, связано с тем, что опухоль, являясь «ловушкой» для глюкозы, максимально захватывает субстрат из крови, что ставит все обменные процессы в организме и отдельных органах и тканях в зависимость от концентрации глюкозы в крови.

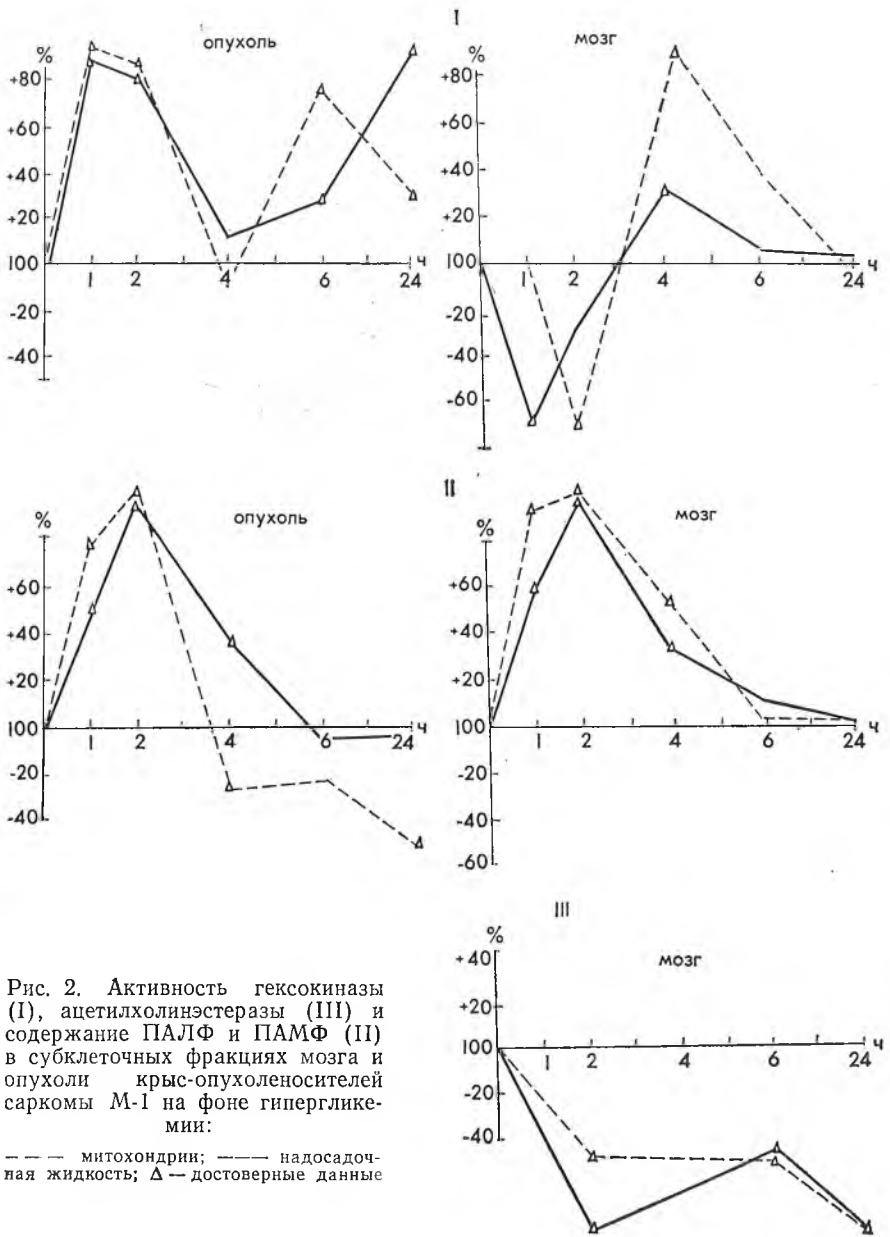


Рис. 2. Активность гексокиназы (I), ацетилхолинэстеразы (III) и содержание ПАЛФ и ПАМФ (II) в субклеточных фракциях мозга и опухоли крыс-опухоленосителей саркомы М-1 на фоне гипергликемии:
 --- митохондрии; — надсосудочная жидкость; Δ — достоверные данные

Таким образом, резкие, зависящие от уровня глюкозы колебания гексокиназной активности позволяют считать эти условия состоянием повышенной чувствительности, и воздействие в этом случае, например, рентгеновскими лучами может быть более эффективным с точки зрения разрушения опухоли.

Список литературы

1. Мещерикова В. В., Волошина Е. И. // Мед. радиология. 1983. Т. 28. № 7. С. 13.
2. Рудерман А. И. // Вопр. онкологии. 1982. Т. 28. № 5. С. 45.
3. Таги-Заде С. В. // Там же. 1971. Т. 17. № 11. С. 75.
4. Шапот В. С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М., 1975. С. 9.
5. Погосянец Е. Е. // Вопр. онкологии. 1976. Т. 22. № 8. С. 75.
6. Samogui J., Fonyo L., Vincze J. // Acta physiol. 1962. V. 21. P. 295.
7. Long O. H., Rosbrough N. et all. // J. Biol. Chem. 1951. V. 193. P. 265.
8. Hestrin S. // J. Biol. Chem. 1949. V. 180. № 1. P. 249.
9. Горяченкова Е. В. и др. // Биохимия. 1983. Т. 28. № 3. С. 565.
10. Райнис А. Б., Устинова А. О. // Лабораторное дело. 1965. № 1. С. 17.
11. Рокитский П. Ф. Биологическая статистика. Минск, 1973. С. 170.