

С. Р. МАРДАШЕВ и Б. И. ШОМИН

ВЛИЯНИЕ БИОТИНА НА ПРИВИВАЕМОСТЬ И РАЗВИТИЕ САРКОМЫ КРОКЕРА

(Представлено академиком А. И. Опариным 11 II 1949)

Регуляция роста при помощи биологически активных веществ — гормонов и витаминов — имеет непосредственное значение для понимания механизма роста опухолевой ткани. Естественно, что особое внимание исследователей в этой области уже давно привлекают поиски факторов, которые могли бы затормозить или прекратить рост опухоли. Поэтому понятно, что изучение действия ростовых веществ, особенно витаминов группы В, представляет в этом отношении наибольший интерес.

Несмотря на большое количество исследований, все же четких и однозначных результатов по вопросу о влиянии витаминов на развитие опухолей в настоящее время не имеется. В частности, это относится и к биотину.

Однако работы Дю-Виньо, Барка и Винцлера (1), Клайна и др. (2) показали, что изучение влияния биотина на развитие опухолей является перспективным.

Нами была проведена экспериментальная работа по изучению влияния биотина на прививаемость и развитие саркомы Крокера белых мышей. В опыт брались самцы весом от 15 до 20 г. Всего под опытом было 220 мышей. Все они были разделены на 5 групп.

Группа А, включавшая 30 мышей, получала основной пищевой рацион. Состав основного рациона был следующий: глюкоза 73%, казеин (свободный от витаминов группы В) 15%, яичный белок (прогретый) 3%, хлопковое масло 3%, рыбий жир 2%, солевая смесь Осборн — Менделя 4%, витамины (на 100 г пищевого рациона): тиамин 1,5 мг, рибофлавин 1,0 мг, пиридоксин 0,125 мг, парааминобензойная кислота 10,0 мг, инозитол 10,0 мг, пантотеновая кислота 0,3 мг, амид никотиновой кислоты 10,0 мг, витамин К 1,5 мг.

Группа Б, имевшая в своем составе 50 мышей, получала добавочно к основному пищевому рациону 2 γ биотина в день (инъекция под кожу).

Группа В, состоявшая из 50 мышей, получала, кроме основного пищевого рациона, 0,5 единицы авидина в день (per os).

Группа Г, включавшая 40 мышей, получала основной пищевой рацион, к которому был добавлен сульфогуанидин (0,5 г сульфогуанидина на 100 г пищевого рациона).

Группа Д, имевшая в своем составе 50 мышей, получала основной рацион с добавкой 0,5% сульфогуанидина. Кроме того, каждая мышь этой группы получала 0,5 единицы авидина в день (per os).

Мыши получали основную пищу ad libitum.

После того как подопытные животные находились в течение 2 недель на указанных диетах, части из них была привита саркома Крокера, а другая часть оставлялась для контроля.

Табл. 1 показывает влияние биотина на прививаемость саркомы Крокера у белых мышей.

Таблица 1

Влияние биотина на прививаемость саркомы Крокера

Группа	Пищевой рацион	Число мышей			% прививаемости
		контрольных	с привитой опухолью	опухоли развились	
А	Основной рацион	18	12	9	75
Б	» » + биотин	27	23	23	100
В	» » + авидин	25	25	15	60
Г	» » + сульфогуанидин	23	17	7	41
Д	» » + авидин и сульфогуанидин	32	18	6	33

Как видно из табл. 1, процент прививаемости выше всего у группы мышей, получавших биотин. Прививаемость у остальных подопытных животных под влиянием авидина и сульфогуанидина (по мере исключения биотина как экзогенного, так и эндогенного происхождения) закономерно снижается.

Помимо систематического взвешивания мышей, у привитых животных определялось (путем пальпации) время появления опухоли. Спустя 27 дней после прививки мыши были забиты, опухоли взвешены и определен их объем (по вытеснению воды в градуированном цилиндрике).

В табл. 2 приведены средние данные о времени появления опухолей, а также о весе и объеме опухолей через 27 дней после прививки.

Таблица 2

Влияние биотина на развитие саркомы Крокера (средние данные)

Группа	Пищевой рацион	День появления опухоли	Вес опухоли в г	Объем опухоли в см ³
А	Основной рацион	8	2,5	2,3
Б	» » + биотин	6	2,7	2,0
В	» » + авидин	9	7,0	6,1
Г	» » + сульфогуанидин	8	2,5	2,2
Д	» » + авидин и сульфогуанидин	8	6,6	6,5

Как видно из средних данных, приведенных в табл. 2, латентный период под влиянием биотина несколько сокращается. Однако опухоли, развившиеся у мышей, получавших биотин, и по весу и по объему меньше, чем у животных, получавших авидин. Последнее, возможно, связано не с самим авидином, а с какими-либо сопутствующими факторами, содержащимися в яичном белке. Вероятно, это можно решить, если применять кристаллический авидин, а не аморфный препарат, который нами выделялся из яичного белка (по методу Уильямса и др. (3)).

Исходя из данных об изменении белков органов и тканей в процессе развития опухолей (4-6), интересно было использовать имеющийся у

нас материал для изучения его и в этом направлении. С этой целью мы исследовали устойчивость белков кожи и печени мышей при развитии саркомы Крокера. На 41-й день опыта нормальные мыши и мыши с опухолями (27-й день развития опухоли) забивались. Кожа освобождалась от шерсти. 250 мг кожи измельчались ножницами, растирались со стеклянным порошком и переводились в бюксу, куда прибавлялось 1,5 см³ цитратного буфера рН 4,5, 0,5 см³ глицеринового экстракта печени здорового кролика и 3 см³ дистиллированной воды. В качестве антисептика прибавлялся тимол. Смесь ставилась на 24 часа в термостат при 37—38° С. В начале опыта и через 24 часа производилось определение степени протеолиза титрованием по Сёренсену. В табл. 3 приведены средние данные, характеризующие степень протеолиза кожи, выраженную в приросте аминокислоты в мг на 1 г свежей кожи.

Таблица 3

Протеолиз белков кожи при развитии саркомы Крокера

Группа	Пищевой рацион	Прирост аминокислоты в мг на 1 г свежей кожи	
		здоровые мыши	саркоматозные мыши
А	Основной рацион	1,2* (0,6—2,6)**	0,6 (0,3—1,2)
Б	» » + биотин	1,6 (1,3—2,2)	0,9 (0,1—1,5)
В	» » + авидин	1,2 (0,6—1,8)	1,2 (0,2—3,2)
Г	» » + сульфогуанидин	1,2 (1,1—1,3)	1,3 (1,2—1,4)
Д	» » + авидин и сульфогуанидин	0,8 (0,2—1,2)	2,0 (1,1—2,9)

* Средние цифры. ** Пределы колебаний у отдельных животных.

При рассмотрении данных, приведенных в табл. 3, видно, что на 27-й день развития саркомы Крокера у мышей групп А и Б имело место повышение устойчивости белков кожи по сравнению со здоровыми животными. Таким образом, в этот период развития саркомы уменьшается расщепляемость белка кожи у мышей как группы А, так и группы Б; это значит, что биотин не оказывает влияния. Авидин и сульфогуанидин в тот же период развития опухоли, взятые отдельно, видимым образом не влияют на расщепляемость белков, а при совместном воздействии усиливают ее. Но если принять во внимание, что саркома уменьшает расщепляемость, то можно считать, что как авидин, так и сульфогуанидин повышают расщепляемость белков кожи. Исследования протеолиза белков кожи, проведенные в различные периоды развития опухоли, показали, что интенсивность его является величиной переменной, зависящей от возраста опухоли, что совпадает с данными, полученными В. Н. Ореховичем на других штаммах опухолей.

Нами исследовался также протеолиз белков печени. Опыт проводился так же, как это описано при изучении протеолиза кожи. Полученные средние данные приведены в табл. 4.

Из табл. 4 следует, что на 27-й день развития опухоли отмечается торможение протеолиза лишь в группе В. Исследования протеолиза белков печени, произведенные в разные периоды развития саркомы Крокера, показали, что и в этом случае, как и при протеолизе кожи,

Таблица 4

Протеолиз белков печени при развитии саркомы Крокера

Группа	Пищевой рацион	Прирост аминокислота в мг на 1 г свежей печени	
		здоровые мышцы	саркоматозные мышцы
А	Основной рацион	1,2 (0,6—3,1)	1,3 (0,4—1,8)
Б	» » + биотин	0,7 (0,3—1,1)	0,8 (0,1—1,2)
В	» » + авидин	1,0 (0,5—1,8)	0,3 (0,1—0,7)
Г	» » + сульфогуанидин	2,1 (2,0—2,2)	1,8 (1,7—1,9)
Д	» » + авидин и сульфогуанидин .	0,5 (0,4—0,6)	0,7 (0,5—1,0)

степень протеолиза зависит от возраста опухоли и является величиной переменной.

Полученные нами предварительные данные позволяют заключить, что биотин влияет на прививаемость саркомы Крокера и несколько ускоряет момент появления опухоли. Вопрос о тормозящем действии авидина на прививаемость саркомы Крокера и усиление роста уже образовавшихся опухолей требует дальнейших исследований. Наблюдавшиеся нами изменения устойчивости белков кожи против протеолитических ферментов, повидимому, свидетельствуют о том, что в процессе развития опухолей белки кожи претерпевают определенные изменения. Предположение о том, что понижение скорости протеолиза белков кожи при саркоме обусловлено появлением каких-то тормозящих веществ, кажется нам менее вероятным.

Первый московский
медицинский институт

Поступило
10 II 1949

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ D. Burk and R. J. Winzler, *Ann. Rev. of Biochem.*, **13**, 487 (1944).
² V. E. Kline, J. A. Miller and H. P. Rusch, *Cancer Research*, **5**, 641 (1946).
³ R. E. Eakin, E. E. Snell and R. J. Williams, *J. Biol. Chem.*, **140**, 535 (1941).
⁴ Б. И. Збарский, *Врачебное дело*, **2—3**, 97 (1947). ⁵ Б. И. Збарский, И. Б. Збарский и С. Р. Мардашев, *Биохимия*, **9**, 161 (1944). ⁶ В. Н. Орехович, *Биохимия*, **5**, 331 (1940).