

Т. А. ГОРЮХИНА

**АКТИВНОСТЬ ДЕЗАМИНАЗЫ ГИСТИДИНА И УРОКАНИНАЗЫ  
В ПЕЧЕНИ КРОЛИКОВ ПРИ РАЗВИТИИ ОПУХОЛИ  
БРОУН — ПИРС**

*(Представлено академиком К. М. Быковым 19 XI 1952)*

В предыдущем сообщении были представлены важные данные, отсутствовавшие до сих пор в отечественной и зарубежной литературе, об обнаружении специфических биохимических особенностей обмена веществ в организме животных при развитии злокачественных новообразований<sup>(1)</sup>.

Как видно из указанной работы, при прививке кроликам карциномы Броун — Пирс происходит резкое уменьшение общего количества карнозина и ансерина в мышечной ткани и в то же время наблюдается значительная активация ферментов печени — дезаминазы гистидина и уроканиназы. Простое сопоставление этих наблюдений естественно позволило сделать допущение, что вследствие активации ферментов печени гистидиндезаминазы и уроканиназы, участвующих в расщеплении гистидина в организме животных и человека, один из компонентов молекулы карнозина и ансерина, подвергаясь усиленному распаду, не может быть использован для их синтеза, чем и обуславливается содержание обоих указанных дипептидов в мускулатуре кроликов при развитии опухоли Броун — Пирс. Такого рода трактовка полученных результатов нашла подтверждение и в других наших опытах, в которых при подкожном введении гистидина кроликам, пораженным опухолью Броун — Пирс, наблюдалось увеличение карнозина и ансерина до нормального их содержания в мышечной ткани.

Учитывая то обстоятельство, что обнаружение специфических особенностей обмена веществ при развитии blastom является необходимым условием для выяснения этиологии и патогенеза, разработки рациональных методов лечения и диагностики рака, и имея также в виду большое биохимическое значение подобных исследований, мы сочли нужным представить в настоящей работе новые и более подробные результаты относительно изменения активности гистидиндезаминазы и уроканиназы, а равно и синтеза карнозина и ансерина в организме кроликов при прививке опухоли Броун — Пирс.

Постановка наших опытов заключалась в следующем. Как и в предыдущей работе<sup>(1)</sup>, в мышечной ткани нормальных и опухолевых кроликов производилось определение общего содержания карнозина и ансерина энзиматическим методом<sup>(2)</sup>, а в экстрактах печени этих же животных изучалась активность гистидиндезаминазы и уроканиназы.

Для получения экстрактов печень, взятая от свежеебитых кроликов, измельчалась ножницами, затем растиралась в ступке с мелким стеклом и экстрагировалась трехкратным количеством 0,1 М фосфатного буфера при рН 8; спустя 10 мин. экстракт центрифугировался.

Опухолевыми животными служили кролики с карциномой Броун — Пирс и с индуцированными метилхолантреном опухолями костей. Опухоль Броун — Пирс прививалась в яичко кролика.

Активность дезаминазы измерялась количеством аммиака (определявшегося по Фолину при вытеснении содой), которое освобождалось под влиянием фермента из добавленного гистидина за определенное время. Действие же уроканиназы учитывалось по разнице между количеством аммиака, вытесняемого едким натром и содой.

Помимо этого, для общей оценки процесса ферментативного распада гистидина определялся аминокислотный азот по ван-Слайку, проводилась качественно и количественно диазореакция, а также качественно бромная проба. Для установления ферментативной активности в отдельный опыт бралось 7,5 мл экстракта печени, 8,5 мл 0,1 М фосфатного буфера рН 8, содержащего в большинстве случаев 20 мг гистидина. Контрольные пробы не содержали гистидина. Колбочки ставились в термостат при 38° и вынимались оттуда в известные сроки для анализа. В качестве антисептика во все пробы добавлялся хлороформ. Белки осаждались 4 мл 20% трихлоруксусной кислоты.

Таблица 1

Экстракт печени	Дни развития опухоли	Гистидин, мг		N — NH <sub>2</sub> , мг		Общее колич. карнозина и ансерина в мг%
		взято	найде-но	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NaOH	
Нормальный кролик . . . . .	—	20	15	0,45	0,56	510
Голодный кролик (10 дней голод.) . . . . .	—	20	11	1,08	1,20	430
Кролик с опухолью Броун — Пирс . . . . .	10	20	0	2,04	3,11	79
То же * . . . . .	30	20	0	1,90	3,50	52
* . . . . .	30	20	0	1,91	3,20	60
Кролик с опухолью, индуцир. метилхолантреном . . . . .	180	20	13,4	0,69	1,07	550

\* Метастазы во всех органах.

В табл. 1 представлены результаты отдельных опытов относительно активности гистидиндезаминазы и уроканиназы печени нормальных и опухолевых животных после стояния проб в термостате в течение 24 час., а также о содержании карнозина и ансерина в мышечной ткани.

Приведенные данные показывают, что при прививке кроликам карциномы Броун — Пирс активность ферментов печени, расщепляющих гистидин, увеличивается в 4—5 раз по сравнению с нормальными животными. У голодных кроликов и кроликов с индуцированными метилхолантреном опухолями повышение активности дезаминазы гистидина и уроканиназы выражено лишь в незначительной степени. Этот факт позволяет заметить, что мы не можем согласиться с наблюдениями Л. А. Цейтлин, согласно которым у крыс при неполноценном белковом питании активность гистидазы снижается (3).

С целью более точного установления различия в активации обоих названных ферментов у нормальных и опухолевых животных нами про-

водились одновременно параллельные опыты, в которых расщепление гистидина учитывалось через каждые 2 часа. Результаты этих исследований (табл. 2) в еще более убедительной и наглядной форме подтверждают резкое повышение активности гистидиндеаминазы и уроканиназы в печени кроликов с опухолью Броун — Пирс.

Таблица 2

Экстракт печени	2 часа		4 часа		6 час.		8 час.		16 час.	
	N — NH <sub>2</sub> в миллиграммах									
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NaOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NaOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NaOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NaOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NaOH
Нормальный кролик . . . . .	0,07	0,118	0,07	0,12	0,12	0,17	0,14	0,21	0,35	0,45
Голодный кролик (9 дней голод.)	0,03	0,03	0,31	0,38	0,24	0,60	0,58	0,84	0,67	0,90
Кролик с опухолью, индуцир. метилхолантrenom . . . . .	0,05	0,05	0,09	0,09	0,10	0,10	0,12	0,12	0,40	0,80
Кролик с опухолью Броун — Пирс (20 дней)	0,37	0,38	0,63	0,73	0,73	1,30	1,00	1,67	1,34	2,58

Как выше было указано, сильное активирование гистидиндеаминазы и уроканиназы естественно наводило на мысль, что благодаря этому обстоятельству в организме кроликов с опухолью Броун — Пирс наступает резкий дефицит в гистидине, чем обуславливается уменьшение образования карнозина и ансерина. Чтобы подтвердить такое предположение, нами были поставлены другие исследования, в которых кроликам, начиная с момента прививки опухоли Броун — Пирс и до конца опыта, ежедневно вводилось подкожно по 1 г гистидина. Только в некоторые дни доза вводимого гистидина снижалась до 0,5 г. Мы надеялись также, что добавочное введение гистидина может оказать и лечебный эффект на развитие опухоли.

Таблица 3

Дни развития опухоли	Колич. введенного гистидина в г	Содерж. карнозина и ансерина в мг%	Бромн. проба	Примечания
20	0	46	+	Множественные метастазы во всех органах То же
23	0	0	—	
24	0	92	+	
19	18,0	524	+	Метастазы в легких и диафрагме
20	19,5	526	+	Опухоль в яичнике рассосалась. В органах метастазов нет
20	20,0	385	+	Метастазы в легких
22	20,0	327	+	Метастазы во всех органах
23	18,5	411	+	То же
27	25,5	416	+	Опухоль в яичке рассосалась. В органах метастазов нет

Как видно из табл. 3, наше предположение о причине уменьшения карнозина и ансерина в мышечной ткани кроликов с опухолью Броун — Пирс вполне оправдалось. При ежедневном введении гистидина опухолевым животным содержание карнозина и ансерина в их мускулатуре достигает нормы. Следовательно, исчезание карнозина и ансерина из мышц кроликов с опухолью Броун — Пирс зависит не от нарушения син-

теза пептидной связи, а вызывается недостаточностью гистидина в организме таких животных. Одновременно эти опыты очень убедительно подтвердили прямую связь между обменом гистидина, карнозина и ансерина. Приведенные данные явились также указанием о синтезе карнозина и ансерина в печени, что в дальнейшем было подтверждено нами экспериментально.

В то же время считаем уместным отметить, что введение гистидина не оказывает заметного действия на развитие опухоли Броун — Пирс.

Таким образом, приведенные здесь факты и накопившиеся в нашей лаборатории данные по биохимии других злокачественных новообразований человека и животных дают достаточные основания признать повышенное энзиматическое расщепление гистидина специфической особенностью обмена веществ в организме кроликов при развитии опухоли Броун — Пирс.

Сделанное заключение хорошо согласуется с представлениями, развиваемыми А. Н. Паршиным, об особой роли незаменимых аминокислот при развитии рака. В частности, явление раковой кахексии, которое, по современным данным, нельзя рассматривать как следствие интоксикации, находит свое удовлетворительное объяснение в нарушении обмена той или иной незаменимой аминокислоты.

В заключение считаю своим долгом принести глубокую признательность А. Н. Паршину за советы и указания при выполнении настоящей работы.

Институт онкологии  
Академии медицинских наук СССР

Поступило  
29 II 1952

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

<sup>1</sup> А. Н. Паршин, Т. А. Горюхина, ДАН, 77, 665 (1951). <sup>2</sup> А. Н. Паршин, Биохимия, 4, 555 (1939). <sup>3</sup> Л. А. Цейтлин, Бюлл. эксп. биол. и мед., 25, 380 (1948).