

25. Perussia B. et al. Immunol., 138, 765, 1987.
26. Powell M. B. et al. Lymphokine Res., 4, 13, 1985.
27. Ruddle N. H. Immunol. Today, 7, 8, 1986.
28. Ruddle N. H., Schmid D. S. Ann. Inst. Pasteur Immunol., 138, 314, 1987.
29. Ruddle N. H., Wahsman B. H. J. Exp. Med., 128, 1237, 1986.
30. Sorsa G. et al. Int. J. Cancer, 42, 109, 1988.
31. Sohma Y. TNF and related cytokines ed. Bonavida. Karger, 183, 1988.
32. Sugarman B. J. et al. Science, 230, 943, 1985.
33. Williamson B. D. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 80, 5397, 1983.
34. Wong G. H. W., Goeddel D. V. Nature, 323, 819, 1986.

Поступило 19.XII 1990 г.

Биолог. журн. Армении, № 2 (44) 1991 г.

УДК 6 201.7

## О ПОДАВЛЕНИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА У МЫШЕЙ ПРИВИТЫХ ОБРАБОТАННЫМИ МИТОМИЦИНОМ—С ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ

Ю. Г. АЛЕКСАНИАН, К. А. КАЗАРЯН, М. В. ТАТЬЯНИ, Э. Т. ГАСПАРЯН,  
Н. Н. МЭСРОНЯН, А. В. МОВСЕСЯН, С. А. СИМОНЯН, С. Г. ПЕТОЯН

Институт экспериментальной биологии АН Армении, Ереван

Установлено, что иммунизация мышей обработанными митомицином—С клетками опухоли МГХН<sub>1</sub> индуцирует выраженную противоопухолевую резистентность.

*Immunization of mice by mitomycin C treated MGH1 tumor cells induced pronounced antitumor resistance.*

*Immunization of mice by MGH1 tumor cells pretreated by mitomycin C induced pronounced antitumor resistance.*

*Опухолевые клетки—противоопухолевая резистентность—сенситизированные тифоциты—натуральные киллеры.*

Вопросы индукции в экспериментальных условиях резистентности к опухолям и усиления противоопухолевого иммунитета изучены все еще недостаточно [1, 5, 7, 9].

Задачей настоящей работы являлось изучение возможности использования обработанных митомицином—С опухолевых клеток для подавления у мышей опухолевого роста и индукции противоопухолевой резистентности.

**Материал и методы.** При проведении работы использованы мыши линии СЗН<sub>1</sub> полученные из питомника «Ранпелова» АМН СССР.

В качестве объекта исследования использованы клетки опухоли МГХН<sub>1</sub>, образовавшейся у мышей СЗН<sub>1</sub> после прививки длительно культивируемых клеток мезенхимной саркомы ХН<sub>1</sub>—клеток линии МГХН<sub>1</sub> [2]. В экспериментах применялись усиленные клетки, полученные с помощью общепринятого метода трипсинизации опухолевой ткани [3].

Опухолевые клетки обрабатывали митомицином—С фирмы Serva в дозах 25, 50, 100, 100 γ или 1.10<sup>6</sup> клеток. Обработанные митомицином—С опухолевые клетки прививали

Сокращения: ГЗТ—гиперчувствительность замедленного типа.

зали подкожно по  $2 \cdot 10^5$  клеток на мышь. В качестве контроля мышам прививали опухолевые клетки, не обработанные митомицином—С. Об эффективности подавления опухолевого роста и индукции противоопухолевой резистентности судили по прививаемости опухолевых клеток и срокам появления опухолей. Наблюдения за мышами с привитыми опухолевыми клетками проводились в течение 2 месяцев.

С помощью метода торможения прилипания лейкоцитов [4] у мышей привитых обработанными митомицином—С опухолевыми клетками определяли наличие сенсibilизированных лимфоцитов.

Используя описанную в литературе методику [6], изучали активность натуральных киллеров. В качестве метки использовали  $^3\text{H}$ -уридин. клетками-мишенями служили клетки человеческого миелолейкоза К 562.

Описанную в литературе методику [8] использовали для изучения ГЗТ к опухолевым клеткам. Подопытным мышам внутривенно вводили опухолевые клетки в дозах  $1 \cdot 10^3$ ,  $2 \cdot 10^4$ ,  $1 \cdot 10^5$ . На 4 сутки подкожно в подушечку задней лапы прививали опухолевые клетки в дозе  $2 \cdot 10^5$ . Выраженность замедленной гиперчувствительности оценивали по утолщению стопы с помощью микрометра МК-0,25. По разнице обхват лап судили об интенсивности реакции.

**Результаты и обсуждение.** В таблице представлены результаты изучения возможности торможения опухолевого роста и индукции противоопухолевой резистентности. Как видно из приведенных данных, использованные в качестве контроля необработанные митомицином—С клетки опухоли МГХХIIа на 14 день в дозе  $2 \cdot 10^5$  прививались в 100% случаев.

*Результаты торможения опухолевого роста у мышей и индукции противоопухолевой резистентности*

Количество животных в группах	Процент животных с отрицательными результатами прививки опухолевых клеток				
	дни				
	7	14	21	30	60
150	100	46	88	0	0
210	100	94	47	16	0
135	100	100	100	100	100
120	100	100	100	100	100
100	5	0	0	0	0

В то же время при прививке мышам обработанных митомицином—С опухолевых клеток регистрировалось выраженное торможение их роста. При прививке же мышам опухолевых клеток, обработанных митомицином—С в дозах 75 и 100γ, на протяжении 2 месяцев наблюдения опухоли не появлялись. В одной из серий экспериментов 15 мышам с противоопухолевой резистентностью, индуцированной обработанными митомицином—С (в дозе 75 γ) опухолевыми клетками, на 30 день повторно прививали необработанные митомицином опухолевые клетки в той же дозе— $2 \cdot 10^5$  клеток/мышь. На протяжении всего периода наблюдений после повторной прививки опухолевых клеток (2 месяца) опухоли не появились ни у одного животного.

Результаты изучения наличия сенсibilизированных лимфоцитов у мышей, привитых опухолевыми клетками, обработанными митомици-

ном—С в разных дозах, показали, что в течение 3 недель у подопытных животных с отрицательным результатом прививки опухолевых клеток с помощью метода торможения прилипания лейкоцитов обнаруживались лимфоциты, сенсибилизированные к антигенам, содержащимся в опухолевой ткани. В конце первого месяца не было отмечено достоверной разницы в содержании этих лимфоцитов между подопытными и опытными животными. Следует отметить, что не наблюдалась разницы в содержании сенсибилизированных лимфоцитов у животных, иммунизированных опухолевыми клетками, обработанными разными дозами митомина.

Как показали результаты проведенных исследований, у животных с индуцированной противоопухолевой резистентностью в описанных нами условиях эксперимента не отмечалась стимуляция активности натуральных киллеров и не регистрировалась гиперчувствительности замедленного типа к опухолевым клеткам.

Резюмируя полученные результаты, можно отметить, что трансплантация мышам опухолевых клеток, обработанных митоминном—С, сопровождается выраженным подавлением опухолевого роста. Митоминн—С ингибирует пролиферативную активность опухолевых клеток, однако при этом сохраняются их иммуногенные свойства.

Установлено, что иммунизация мышей обработанными митоминном—С клетками опухоли МГХНа индуцирует выраженную противоопухолеую резистентность.

Способность обработанных митоминном—С опухолевых клеток индуцировать у мышей противоопухолеую резистентность можно использовать в качестве модели для разработки и экспериментальных условиях различных способов формирования резистентности организма к опухолям и выяснения ее механизмов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексиян Ю. Т. Иммунология культивируемых опухолевых и гибридных клеток. Ереван, 1985.
2. Алексиян Ю. Т., Басмаджян М. Е., Мовсесян К. С., Манукян Л. А., Геворкян С. К. Бюлл. exper. биол. и мед., 73, 5, 94—95, 1972.
3. Анджапаридзе О. Т., Габорилов В. И., Семенов Б. Ф., Степанова Л. Г. Культура ткани и вирусологических исследованиях. 235, М., 1962.
4. Куртенок О. А. Лаб. дело, 1, 11—13, 1979.
5. Матв. Ж. Активная иммунотерапия, иммунопрофилактика и иммунореабилитация. М., 1980.
6. Рыкова М. П., Спириде Н. В., Зедзенидзе М. С., Ляхов В. В., Фукс Б. Б. Иммунология, 3, 88—90, 1981.
7. Baumal R., Musclow E., Farkus-Himsley H., Marks A. Cancer Res., 42, 5, 1904—1908, 1982.
8. Lagrange P. H., Macaness G. B., Miller T. E. J. Exp. Med., 139, 528—539, 1974.
9. McCune C. S., O'Donnell R. W., Horan P. K., Budd H. C., Spenachlo J. L., Chuang C., Henshaw E. C. J. Natl. Cancer, Ins., 69, 3, 647—652, 1982.

Поступило 13.XI.1990 г.