

Т. А. КОРОСТЕЛОВА, К. С. МОВСЕСЯН, Ю. Т. АЛЕКСАНИЯ

ОБ УСИЛЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА С ПОМОЩЬЮ ХИМИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕНИЗАЦИИ АНТИГЕНОВ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ

Проведено изучение возможности усиления противоопухолевой резистентности мышей линии СЗНА к гепатоме XXIIa с помощью предварительной иммунизации антигенами этой опухоли, конъюгированными с сульфаниловой кислотой, в результате чего можно усилить иммунитет организма мышей-реципиентов к гепатоме XXIIa.

Экспериментальные и клинические данные, имеющиеся в литературе, свидетельствуют о том, что противоопухолевый иммунитет в организме животного с опухолью недостаточно силен для того, чтобы вызвать рассасывание опухоли [5]. Существует предположение о толерантности организма к растущей опухоли [3]. Для устранения состояния толерантности было предложено использовать иммунизацию антигенами аутологичной опухоли, измененными таким образом, чтобы они воспринимались реципиентом как антигены с увеличенной чужеродностью [4, 7, 8].

Задачей настоящей работы являлось изучение возможности усиления резистентности мышей к гепатоме XXIIa путем предварительной иммунизации их антигенами этой гепатомы, конъюгированными с сульфаниловой кислотой.

Материал и методы

Исследования проводили на мышах линии СЗНА. Объектом изучения служила гепатома XXIIa [2]. Для предварительной иммунизации мышей использовали клеточные оболочки (КО) гепатомы XXIIa и КО, конъюгированные с сульфаниловой кислотой по описанной ранее методике [4]. Часть животных иммунизировали КО, других же—КО, конъюгированными с сульфаниловой кислотой (из расчета 1,5 мг белка КО на животное). Мышей иммунизировали внутрибрюшинно, однократно. На 7-й день животных забивали для получения иммунных сывороток и лимфоцитов. Наличие антител к антигенам опухолевой ткани определяли с помощью метода пассивной гемагглютинации [6]. Изучали цитотоксическое действие иммунных лимфоцитов [1] на клетки-мишени, в качестве которых использовали длительно культивируемые клетки гепатомы XXIIa (клетки перевиваемой линии МГХХIIa). Цитотоксический

индекс высчитывали по формуле $\frac{a-b}{a}$, где a —количество живых клеток в контроле, b —количество живых клеток в опыте. На 7-й день после иммунизации как подопытным, так и контрольным животным (иммунизированные мыши были разделены на несколько групп) были введены клетки гепатомы XXIIa в количестве 10^4 и 10^5 . О состоянии противоопухолевой резистентности судили по прививаемости опухолей и по продолжительности жизни животных с привившимися опухолями.

Результаты опытов

Титр противоопухолевых антител в сыворотках мышей, иммунизированных КО, конъюгированными с сульфаниловой кислотой, на 7-й день достигал 1:256. Сыворотка интактных мышей реагировала с опухолевым экстрактом в титре 1:2.

Для изучения цитотоксического действия лимфоцитов мышей, иммунизированных КО, конъюгированными с сульфаниловой кислотой, на культивируемые клетки гепатомы XXIIa было поставлено три опыта. В каждом опыте были использованы лимфоциты от трех мышей. Цитотоксический индекс (по усредненным результатам опытов) был равен 0,37; 0,41; 0,35. Из приведенных данных следует, что лимфоциты иммунизированных мышей проявляли выраженное цитотоксическое действие на культивируемые опухолевые клетки.

Обнаружение сывороточных противоопухолевых антител и иммунных лимфоцитов свидетельствовало о наличии на 7-й день после иммунизации выраженного иммунного ответа в организме мышей-реципиентов на антигены опухолевой ткани.

Как было отмечено, на 7-й день иммунизированным и контрольным мышам были привиты клетки гепатомы XXIIa. Результаты этих опытов представлены в таблице. Как видно из таблицы, у мышей, предварительно иммунизированных клеточными оболочками, конъюгированными с сульфаниловой кислотой, наблюдалось заметное повышение противоопухолевой резистентности, что проявлялось в увеличении сроков появления опухолей и средней продолжительности жизни животных с опухолями, а также в отрицательном результате прививок опухолевых клеток в части случаев. В то же время опухоли появлялись у всех интактных мышей, которым вводились те же дозы клеток гепатомы, а также мышей, предварительно иммунизированных не связанной с сульфаниловой кислотой КО. Средняя продолжительность жизни мышей, предварительно иммунизированных оболочками клеток гепатомы (с последующим введением опухолевых клеток), почти не отличалась от средней продолжительности жизни контрольных мышей. Из приведенных данных следует, что у мышей, иммунизированных клеточными оболочками гепатомы, конъюгированными с сульфаниловой кислотой, на 7-й день после иммунизации обнаруживались в значительном титре сывороточные противоопухолевые антитела, а также регистрировалось наличие иммунных лимфоцитов, проявляющих выраженное цитотоксическое

Таблица

Характер роста гепатомы XXIIa у мышей, предварительно иммунизированных гетерогенизированными антигенами опухолевой ткани

Группы животных	Антигены, использованные для иммунизации	Прививка опухолевых клеток	Кол-ч. животных в группе	Кол-ч. животных с отрицательным результатом прививок опухолей	Средние сроки появления опухолей (в днях)	Средняя продолжительность жизни животных с опухолями (в днях)	Кол-ч. живых мышей после 100% гибели в контроле (спустя 1 месяц после прививки опухолевых клеток)
1	—	10 ⁵ клеток геп. XXIIa	10	0	10	24	0
2	КО	"	10	0	12	25	0
3	КО+СК	"	30	3	18	32	6
4	—	10 ⁴ клеток геп. XXIIa	10	0	12	25	0
5	КО	"	10	0	12	27	0
6	КО+СК	"	30	5	20	35	9

Примечание. КО—клеточные оболочки гепатомы XXIIa; СК—сульфаниловая кислота.

действие на клетки-мишени (культивируемые клетки гепатомы XXIIa). Следовательно, в день прививки клеток гепатомы в организме мышей-реципиентов уже имелись клеточные и гуморальные факторы противоопухолевого иммунитета. Этим, по-видимому, следует объяснить усиление противоопухолевой резистентности мышей, предварительно иммунизированных оболочками клеток гепатомы, конъюгированными с сульфаниловой кислотой. Эти данные находятся в соответствии с результатами, полученными на другой экспериментальной модели. Ранее было показано, что иммунизация химически гетерогенизированными оболочками перевиваемой асцитной опухоли яичника (штамм ОЯ) вызывает достоверное снижение прививаемости этой опухоли у крыс [4].

На основании проведенных экспериментов можно сделать заключение о возможности снятия состояния толерантности организма к прививаемой опухоли с помощью предварительной иммунизации животных оболочками клеток опухоли, конъюгированными с сульфаниловой кислотой.

Институт экспериментальной биологии АН Арм. ССР,
Ленинградский НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова
МЗ СССР

Поступила 30/V 1973 г.

Տ. Ա. ԿՈՐՈՍՏԵԼԵՎԱ, Կ. Ս. ՄՈՎՍԵՅԱՆ, Յ. Թ. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ

ՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐԻ ՀԱԿԱՄԻՆՆԵՐԻ ՔԻՄԻԱԿԱՆ
ՀԵՏԵՐՈԳԵՆԵԻՋԱՑԻԱՅԻ ՕԳՆՈՒԹՅԱՄԲ ՀԱԿԱՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ԻՄՈՆՈՒՑՆԵՏԻ
ՈՒՃԵՂԱՑՄԱՆ ԿԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Կատարված է գծային ՇՀԱ մկների մոտ հակառուցքային իմունիտետի ուժեղացման հնարավորության ուսումնասիրումը շՁա հեպատոմայի հանդեպ, սուլֆանիլային թթվի հետ կոնյուգացված այդ հեպատոմայի հակաժինների նախնական իմունիզացիայի օգնությամբ:

Ցույց է տրված, որ կենդանիներին սուլֆանիլային թթվի հետ կոնյուգացված ուռուցքի բջջային թաղանթներով նախնական իմունիզացիայի ենթարկելով, հնարավոր է ուժեղացնել մկների իմունիտետը պատվաստվող շՁա հեպատոմայի հանդեպ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Брондэ Б. Д. Вопр. онкологии, 1964, 8, стр. 64.
2. Гельштейн В. И. Цитология, 1971, 1, стр. 3.
3. Иммунотерапия рака, Женева, ВОЗ, 1967.
4. Коростелева Т. А., Засыпка А. Т., Орлов А. Б. Вопр. онкологии, 1970, 7, стр. 62.
5. Радзиховская Р. М. Некоторые закономерности противоопухолевого иммунитета. М., 1971.
6. Boyden S. V. J. Exp. Med., 1951, 93, 2, 107.
7. De Barbieri A., Tassi J. C. Boll. Inst. Sieroter, Milan, 1971, 50, 4, 243.
8. Czajkowski N. P., Rosenblatt M., Wolf P. Z., Vazguer J. Lancet, 1967, 7522, 905.