

Н. В. НАРЦИССОВ и Л. А. ЗИЛЬБЕР

**ОБ АНТИТЕЛАХ К СПЕЦИФИЧЕСКОМУ АНТИГЕНУ
У ЖИВОТНЫХ, ИМЕЮЩИХ ОПУХОЛИ**

(Представлено академиком Н. Н. Анчиковым 14 XII 1948)

В работах (1-3) сообщалось об обнаружении специфического антигена в саркомах крыс, непереживаемых фильтратами. Этот антиген отсутствовал в тканях здоровых, не имеющих опухолей крыс, и специфически реагировал с сыворотками животных, иммунизированных опухолевой тканью (1). Его специфичность обнаруживалась также в реакциях анафилаксии (3). Химическое исследование указало на нуклеопротеидную природу этого специфического антигена. Весьма существенным для дальнейшего изучения его был вопрос о том, образует ли организм, в котором растет опухоль, антитела к этому антигену. В одном из предыдущих сообщений (1) были приведены некоторые материалы, позволяющие думать, что этот процесс имеет место.

В настоящей работе мы приводим данные сравнительного изучения более чем 300 сывороток крыс, позволяющие сделать определенное заключение по этому вопросу.

Были подвергнуты изучению сыворотки следующих групп животных: 1) Сыворотки крыс, имеющих опухоли 35 и 465. Обе эти опухоли получены внутрибрюшинным введением крысам 9,10-диметил-1,2-бензантрацена и в дальнейшем трансплантировались подкожно. По своему гистологическому строению опухоль 35 является круглоклеточной саркомой, а опухоль 465 — веретенообразноклеточной саркомой с примесью круглых клеток.

2) Сыворотки крыс, имеющих опухоли 16 и М-1. Опухоль 16 получена введением крысам подкожно 9,10-диметил-1,2-бензантрацена, а опухоль М-1 — введением 3, 4, 8, 9-дибензпирена*. Обе эти опухоли представляют собой веретенообразноклеточные саркомы с большей или меньшей примесью круглых клеток.

3) Сыворотки здоровых крыс, не имевших опухолей.

Антигены готовились из ткани опухолей методикой, обычно применяемой для получения нуклеопротеидов (обработка слабой щелочью с последующим осаждением белка в кислой зоне уксусной кислотой).

Сыворотки испытывались в реакции связывания комплемента. Первая фаза реакции проводилась в рефрижераторе (18—20 час.). Опыт ставился с двумя различными дозами комплемента. Результаты учитывались как положительные (4+ и 3+), слабо положительные (2+ и +) и отрицательные (—).

Табл. 1 дает общую картину полученных результатов. Как видно из этой таблицы, сыворотки крыс с опухолями 35 и 465 в значительном проценте случаев дают положительные результаты, причем сыворотки крыс с опухолью 35 чаще, чем сыворотки крыс с опухолью 465 (соответственно, 67,5 и 46,2%). Сыворотки крыс с опухолями 16 и М-1 с испытанным антигеном (из опухоли 35) не дали ни одного положительного

* Штамм любезно предоставлен нам Л. М. Шабалом.

результата. Из 58 сывороток здоровых крыс 2 (3,4%) реагировали положительно.

Эти данные позволяют думать, что организм, в котором растет опухоль, действительно образует антитела к тому специфическому антигену, который имеется в опухолевой ткани. Наличие столь большого процента положительных результатов (от 46,2 до 67,5%) с сыворотками крыс, имеющих опухоли, вряд ли может быть объяснено иначе.

Таблица 1

Реакция связывания комплемента (РСК) с сыворотками крыс и антигеном из опухоли 35

Сыворотки крыс		Результаты РСК			Процент	
с опухолями	к-во сывороток	4+ и 3+	2+ и +	—	положит.	отрицат.
35	114	56	21	37	67,5	32,5
465	104	27	21	56	46,2	53,8
16	20	0	0	20	0	100,0
М-1	6	0	0	6	0	100,0
Без опухоли	58	1	1	56	3,4	96,6

Необходимо учесть, что в табл. 1 представлены суммарные данные опытов, и среди исследованных сывороток были и сыворотки крыс, взятые сравнительно скоро после имплантации опухоли (до 20-го дня), когда антитела образуются в небольшом проценте случаев (см. ниже).

Отмеченные нами 2 положительных результата, полученные с сыворотками здоровых крыс при повторных исследованиях, по всей вероятности, являются неспецифическими. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения вопроса о том, зависят ли они от наличия специфического антигена в организме здоровых крыс или от контакта животного с этим антигеном.

Весьма существенным представлялся вопрос о зависимости между временем, прошедшим с момента имплантации опухоли, и появлением антитела в сыворотке животного, а также вопрос о соотношении размеров опухоли и количества антител.

В табл. 2 представлены соответствующие данные, полученные при изучении крыс, имевших опухоль 35.

Как видно из табл. 2, процент положительных результатов неуклонно возрастает по мере роста опухоли. Хотя исследованные группы крыс количественно неоднородны, все же эта закономерность выражена вполне отчетливо. Сыворотки крыс, которым была имплантирована опухоль 35 за 19 и менее дней до взятия крови, дали 46% положительных результатов. Сыворотки крыс через 20—29 дней после имплантации дали 70% положительных результатов, а из 14 крыс, которым опухоль была имплантирована за 30 и более дней и не рассосалась, 13 дали положительные результаты.

Особняком стоят животные со спонтанно рассасывающимися опухолями. Как было отмечено ранее (1), процесс рассасывания может сопровождаться исчезновением уже появившихся антител, что, разумеется, снижает процент положительных результатов при исследовании сывороток крыс с регрессирующими опухолями. Возможно, что здесь имеет место связывание антител освобождающимся в большом количестве при рассасывании опухолевой ткани антигеном. Этот вопрос требует специального изучения на большем материале.

Данные табл. 2 позволяют также сделать заключение, что образование антител идет более значительно при более интенсивном росте опухоли. Это можно видеть при рассмотрении каждой группы животных, представленных в таблице.

Таблица 2

Зависимость между сроком взятия крови при опухолях 35 и их размерами и результатами РСК с антигеном из опухоли 35

Дни после имплантации	Количество сывороток	Размеры опухоли	Результаты РСК			Процент	
			4+ и 3+	2+ и +	—	положит.	отрицат.
До 19	26 { 18 8	Большие Средние и малые	7	3	8	46	54
			1	1	6		
20—29	65 { 35 30	Большие Средние и малые	22	5	8	70	30
			13	5	12		
30 и более	14 { 12 2	Большие Средние и малые	9	2	1	93	7
			2	—	—		
	9 9	Регрессир.	2	5	2	78	22
Всего	114	—	56	21	37	67,5	32,5

Примечание. К большим опухолям в табл. 2 (так же как и в табл. 3) отнесены опухоли весом 20 и более граммов, к средним от 10 до 20 г и к малым — меньше 10 г.

При изучении сывороток крыс, имевших опухоль 465, наблюдались те же закономерности, что и описанные выше, но с некоторыми отклонениями. Прежде всего, общий процент положительных результатов был заметно ниже (46,2% вместо 68% у крыс с опухолью 35) (табл. 3). Далее, сыворотки крыс, которым были имплантированы опухоли 465 за 30 и более дней до взятия крови, не только не обнаружили накопления антител в большем проценте в сравнении с сыворотками крыс, которым имплантировали опухоли за 20—29 дней до взятия крови, но реагировали в меньшем проценте случаев, причем сыворотки крыс со средними и малыми опухолями вообще дали отрицательные результаты. Все же процент положительных результатов, полученный с сыворотками крыс, которым были имплантированы опухоли 465 за 19 дней до взятия крови, значительно меньше, чем с сыворотками крыс, у которых исследование производилось позже этого срока.

Таблица 3

Зависимость между сроком взятия крови при опухолях 465 и их размерами и результатами РСК с антигеном из опухоли 35

Дни после имплантации	Количество сывороток	Размеры опухоли	Результаты РСК			Процент	
			4+ и 3+	2+ и +	—	положит.	отрицат.
До 19	13 { 8 5	Большие Средние и малые	—	3	5	30,8	69,2
			1	—	4		
20—29	71 { — 41 30	Большие Средние и малые	1	—	—	52,0	48,0
			10	12	19		
30 и более	18 { 13 5	Большие Средние и малые	11	4	15	33,0	67,0
			4	2	7		
	1 1	Регрессир.	—	—	1		
Всего	104	—	27	21	56	46,2	53,8

Таким образом, опыты с опухолью 465 также показывают, что по мере роста опухоли возрастает, по меньшей мере в течение определенного срока, процент сывороток, дающих положительный результат со специфическим антигеном.

При рассмотрении отдельных граф табл. 3 можно отметить и несколько больший процент положительных результатов у животных, имевших большие опухоли, что отмечалось и при изучении опухоли 35.

Вышеизложенные результаты, обнаружившие несколько различную реактивность сывороток крыс, имевших опухоли 35 и 465, побудили нас сравнительно изучить получавшиеся из них антигены. Для этой цели реакция связывания комплемента ставилась с сыворотками крыс, имевших опухоли 465, и антигенами из опухолей 35 и 465. Антигены получались по одинаковой методике и содержали одно и то же количество белка в 1 мл.

Таблица 4

Реакция связывания комплемента сывороток крыс, имеющих опухоли 465, с антигенами из опухолей 35 и 465

Число сывороток крыс с опухолью 465	Антигены из опухоли	Результаты РСК			% положит. результатов
		4+ и 3+	2+ и +	—	
60	465	4	11	45	25
	35	19	12	29	51,6

Как видно из данных, приведенных в табл. 4, антиген из опухоли 35 давал вдвое большее количество положительных результатов. Весьма вероятно, что в опухоли 35 специфический антиген содержится в большем количестве, чем в опухоли 465, в силу чего крысы, имеющие опухоль 35, дают большее образование антител.

Возможно, что это обстоятельство обуславливает и большую реактивность сывороток крыс, имевших опухоль 465, с антигеном из опухоли 35, так как большее его количество в опухоли дает возможность иметь его в большей концентрации в том белковом субстрате, который идет в реакцию. Этот вопрос может быть разрешен при получении более очищенных препаратов, чем те, с которыми мы работаем в настоящее время.

Но независимо от решения этого вопроса представляется очевидным, что специфический антиген, содержащийся в трансплантируемых опухолях крыс, переносимых филтрататами, вызывает образование антител при росте имплантированной ткани, и интенсивность этого процесса возрастает по мере роста опухоли.

Данные настоящей работы дают также дополнительные доказательства чужеродности специфического антигена исследованных опухолей для организма крысы.

Поступило
5 XI 1948

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ Л. А. Зильбер, Н. В. Нарциссов, Т. Л. Ривкинд и З. Л. Байдакова, Вестн. АМН СССР, № 3 (1948). ² Л. А. Зильбер и Н. В. Нарциссов, ДАН, 64, № 6 (1949). ³ Л. А. Зильбер, Б. В. Фрейман, И. Б. Збарский и С. С. Дебов, ДАН, 65, № 1 (1949).