

МИКРОБИОЛОГИЯ

Л. А. ЗИЛЬБЕР, В. Б. ФРЕЙМАН,
И. Б. ЗБАРСКИЙ и С. С. ДЕБОВ

**О ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ЯДЕРНЫХ НУКЛЕОПРОТЕИДОВ
ОПУХОЛЕВОЙ И НОРМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ**

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

В опубликованных сообщениях (1, 2) приведены данные об обнаружении с помощью реакции связывания комплемента в клетках крысиных сарком, не перевиваемых филтратами, специфического антигена нуклеопротеидной природы, отсутствующего в нормальных клетках, и доказательства гетерогенности этого антигена для организма крысы. Поскольку реакция анафилаксии является одной из наиболее чувствительных для определения специфичности белковых антигенов, мы в настоящей работе испытали возможность ее использования для дифференциации нуклеопротеидных антигенов, выделяемых из опухолевых клеток, от нуклеопротеидов нормальных клеток.

Опыты были поставлены с крысиной саркомой 465, полученной в ЦИЭМ'е (З. Л. Байдакова) введением крысам 9,10-диметил-1,2-бензантрацена. Эта саркома не перевивается филтратами и представляет собою типичную веретенообразно-клеточную опухоль. Ядра из нормальной и опухолевой ткани получались при рН около 6 по видоизмененному методу Даунса. Далее они подвергались фракционированию, в процессе которого нуклеопротеидная фракция извлекалась 1 М раствором NaCl (3, 4).

Свинки сенсibilизировались полученными растворами путем подкожного введения и испытывались на наличие сенсibilизации введением этих растворов в сердце через промежутки времени около 3—4 недель. Результаты опытов сведены в прилагаемой табл. 1.

Насколько нам известно, сенсibilизирующая способность ядерных нуклеопротеидов опухолевых клеток была испытана только Эйлером и Скаржинским и, согласно их данным (5), эти нуклеопротеиды обладают незначительными сенсibilизирующими свойствами, не вызывают у свинки анафилактического шока и только в некоторых случаях дают при введении разрешающей дозы падение температуры.

Этим данным, однако, противоречили приведенные в указанных выше сообщениях результаты опытов, в которых опухолевые нуклеопротеиды оказались обладающими хорошо выраженными антигенными свойствами.

Учитывая вышеизложенное, прежде всего были поставлены эксперименты, имевшие целью выяснить наличие сенсibilизирующей способности у выделенных из опухоли нуклеопротеидов. В этих опытах 5 свинок были сенсibilизированы ядерным нуклеопротеидом из саркомы 465 дозами, указанными в табл. 1, и через 20 дней им был введен

Таблица 1
Опыты с ядерными нуклеопротейдами из крысиной саркомы 465 и из ядер клеток нормальной крысиной печени

№№ свинок	Антиген для сенсibilизации	Дата введения	Доза в мг	Реакция	Антиген для десенсибилизации	Дата введения	Доза в мг	Реакция	Антиген для разрешающей дозы	Дата введения	Доза в мг	Реакция
203	Нуклеопротейд саркомы 465	6 V	6	—	·	·	·	·	Нуклеопротейд из саркомы 465	26 V	8	+++
901	»	6 V	6	—	·	·	·	·	То же	26 V	4	+++
918	»	6 V	6	—	·	·	·	·	»	26 V	8	+++
621	»	29 V	12	—	·	·	·	·	»	18 VI	3	+++
404	»	29 V	12	—	·	·	·	·	»	18 VI	3	+++
38	»	19 VI	15	—	Нуклеопротейд из саркомы 465	7 VII	2,8	++	»	7 VII	6,3	+
37	»	19 VI	10	—	То же	7 VII	2,8	+++	»	7 VII	6,3	—
816	»	6 V	6	—	Нуклеопротейд из ядер печени	26 V	8	++	»	28 V	8	+++
490	»	6 V	6	—	То же	26 V	8	+++	»	28 V	8	+++
733	»	29 V	12	—	»	18 VI	9	+++	»	22 VI	12	+++
853	»	29 V	12	—	»	18 VI	12	+++	»	22 VI	12	+++
771	»	29 V	12	—	»	18 VI	6	+	»	22 VI	12	+++
32	»	10 VI	10	—	»	7 VII	4	—	»	7 VII	6,3	+++
34	»	10 VI	10	—	»	7 VII	4	—	»	7 VII	6,3	+++
31	»	10 VI	—	—	»	7 VII	4	—	»	7 VII	6,3	—
1	Нуклеопротейд из норм. печени	18 VI	12	—	Нуклеопротейд из саркомы 465	7 VII	4	++	Нуклеопротейд из норм. печени	7 VII	6	—
3	»	18 VI	12	—	То же	7 VII	4	+	То же	7 VII	6	—
4	»	18 VI	12	—	»	7 VII	4	+++	»	7 VII	6	—
8	»	18 VI	12	—	»	7 VII	4	+++	»	7 VII	6	—
9	»	18 VI	12	—	»	7 VII	4	+++	»	7 VII	6	—
2	»	18 VI	12	—	Нуклеопротейд из норм. печени	7 VII	4	—	»	7 VII	6	—
6	»	18 VI	12	—	То же	7 VII	4	+++	»	7 VII	6	—
7	»	18 VI	12	—	»	7 VII	4	+++	»	7 VII	6	—

Условные обозначения: · опыт не ставился; + только падение температуры; +++ падение температуры, почесывание, чихание, взеро- шивание шерсти; +++ то же, более резко выражено; +++ смертельный шок; — отсутствие реакции.

в сердце тот же нуклеопротеид. Как видно из табл. 1, все они реагировали развернутой вполне характерной картиной шока, в одном случае даже кончившимся смертью. Двум из оправившихся после шока свинкам был через 2 часа введен этот же антиген, не вызвавший в этом случае никакой реакции.

Эти опыты показали нам, что опухолевые нуклеопротеиды обладают ясным сенсibiliзирующим действием.

В следующей серии опытов было изучено отношение сенсibiliзированных опухолевым нуклеопротеидом свинок к нуклеопротеиду из ядер клеток печени здоровых крыс. В половине случаев эти свинки также дали картину шока. Это свидетельствовало о том, что в опухолевом антигене, которым они были сенсibiliзированы, имеются и компоненты нормальных нуклеопротеидов. Можно было предположить, что в опухолевом нуклеопротеиде имеется два антигена — специфический, свойственный опухолевой клетке, и другой, свойственный нормальной. Доказательством правильности этого предположения явились опыты на свинках, сенсibiliзированных опухолевыми нуклеопротеидами, которым через 2 часа и 2—4 дня после введения нормальных нуклеопротеидов были введены опухолевые. Все они, кроме двух, не реагировавших и на введение нормальных нуклеопротеидов, дали вполне отчетливую картину анафилаксии.

Таким образом, свинки, сенсibiliзированные опухолевым нуклеопротеидом и десенсибилизированные нормальным, сохраняют сенсibiliзацию к опухолевому нуклеопротеиду, что дает возможность дифференциации опухолевых и нормальных нуклеопротеидов. Наличие в опухолевом нуклеопротеиде двух антигенов было обнаружено и в следующей серии опытов, в которых свинкам, сенсibiliзированным нуклеопротеидами из ядер нормальной печени, вводились нуклеопротеиды из опухоли.

Как видно из табл. 1, эти свинки дали хотя и несколько менее резкую, но достаточно выраженную реакцию анафилаксии и оказались десенсибилизированными к последующему введению нуклеопротеидов из нормальных клеток, равно как и свинки, десенсибилизированные этими последними.

В данной серии сенсibiliзация велась нуклеопротеидом, в котором имелся только один антиген, присущий нормальной ткани, и поэтому полная десенсибилизация достигалась введением как нуклеопротеида нормальной ткани, так и нуклеопротеида опухолевой, содержащей и компонент нормального нуклеопротеида. В вышеизложенных же опытах, в которых сенсibiliзация велась нуклеопротеидом, полученным из опухолевых клеток, содержащих опухолевый и нормальный антиген, десенсибилизация нормальным сохраняла сенсibiliзацию к опухолевому.

Наличие в нуклеопротеиде из опухолевой саркоматозной ткани антигенных компонентов клетки нормальной печени того же вида животных делает вполне убедительными взятый нами контроль и снимает предположение о том, что изложенные результаты могут быть объяснены тканевой специфичностью, присущей различным тканям одного и того же вида животных.

Таким образом, впервые устанавливается возможность дифференциации нуклеопротеидов опухолевой и нормальных клеток с помощью реакции анафилаксии.

Можно думать, что в дальнейшем удастся получить нуклеопротеиды опухолевых клеток, вполне очищенные от нормальных компонентов клетки, хотя задача эта является весьма сложной, поскольку даже инфекционные вирусы животных, бесспорно являющиеся чужеродными для организма субстратами, не удается выделить свободными от компонентов нормальной клетки. Но и сейчас реакция анафилаксии дает воз-

возможность дифференциации нуклеопротеидов опухолевой и нормальной клеток.

Изложенные данные подтверждают установленный в работе (1) факт наличия в опухолевой клетке специфического антигена, отсутствующего в нормальной клетке, и устанавливают возможность его обнаружения реакцией анафилаксии.

Центральный онкологический институт
им. П. А. Герцена

Поступило
10 IX 1948

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Л. А. Зильбер, Н. В. Нарциссов, Т. Л. Ривкинди и З. Л. Байдакова. Вестник АМН, 3, 36 (1948). ² Л. А. Зильбер и Н. В. Нарциссов, ДАН, 64, № 6 (1949). ³ И. Б. Збарский и К. А. Перевощикова, ДАН, 60, 27 (1948). ⁴ И. Б. Збарский и С. С. Дебов, ДАН, 62, № 6 (1948). ⁵ H. Euler and B. Skarzynski. Ark. f. kemi, miner. och geologi, 23 A, 4 (1946).