

С. Я. ЗАЛКИНД

ВИДОВАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ РАКОВОГО ТУШИТЕЛЯ

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 3 X 1952)

Систематическое введение в организм здорового животного (мышь) ракового тушителя приводит после нескольких инъекций к появлению антитушителя, инактивирующего тушитель в организме и *in vitro* и обладающего рядом свойств, присущих антителам.

Эта реакция со стороны организма на воздействие тушителя дает основание провести некоторую аналогию между последним и антигеном. В частности, возникает важный вопрос о видовой специфичности тушителя. Изучение этого вопроса возможно путем введения в организм чужеродного тушителя и выяснения его последующей судьбы. В соответствии с этим в первой серии опытов исследовался гетерогенный тушитель после введения его в организм.

Опыты по изучению тушителя в организме чужого вида. Тушитель был получен из крови мышей (аденокарцинома Эрлиха) и крыс (саркома М-1). В качестве реципиентов для подкожных инъекций тушителя использованы были здоровые крысы и мыши, кровь которых через разное время после инъекции исследовалась на наличие тушителя. Необходимо было вводить животным обоих видов сравнимое количество тушителя; оно исчислялось из расчета 1 см³ на 15—20 г веса животного. Однако введение относительно большого количества гликокола (около 10 см³), являющегося обычной средой для тушителя, в организм крыс (вес 185—200 г) могло само по себе оказать неблагоприятное воздействие на организм. Поэтому переносы тушителя в гликоколе подвергались диализу в коллодийном мешочке против большого количества воды. Через 24 часа к содержимому мешочка (вода и тушитель) добавлялся NaCl (0,9%), и приготовленный «физиологический раствор тушителя» вводился в указанных выше пропорциях животным. У последних в различные сроки бралась кровь из хвоста, и перенос гемолизированной крови в гликокол испытывался в обычном опыте на наличие тушителя. Результаты нескольких серий приведены в табл. 1*. В табл. 2 и всех последующих приведен средний эффект из указанного в таблицах числа опытов.

Рассмотрение данных табл. 1 показывает, что в организме чужого

* Испытание на наличие тушителя в этих опытах, как и в последующих, производилось путем добавления испытуемой жидкости к источнику излучения (облученному гликоколу). Прекращение излучения этого источника — отсутствие митогенетического эффекта на твердой дрожжевой культуре — рассматривалось как доказательство наличия тушителя. Митогенетический эффект выражается в процентах увеличения интенсивности размножения подвергнутого облучению участка дрожжевой культуры по отношению к контрольному ее участку. Величины в 20% и выше говорят о наличии митогенетического эффекта, ниже 20% — об его отсутствии.

вида тушител не обнаруживается. Эти результаты заставили поставить вопрос о причинах, препятствующих развитию тушителя в организме чужого вида *. Ответ на этот вопрос легче всего было получить в модельных опытах *in vitro*. Поэтому следовало изучить судьбу тушителя в гетерогенной среде вне организма. Такой средой в первую очередь могла явиться сыворотка крови, однако у нас отсутствовали данные о том, может ли тушител сохраняться и размножаться в сыворотке своего вида.

Таблица 1

Тушител в организме чужого вида (в %)

Время после инъекции в час.	Тушител мыши		
	Кровь мыши	Кровь крысы	
До инъекции	46; 47; 39	51	
24	—1; 0; —5; 8	36; 40; 30; 47	
48	5; —6; —8	84; 25; 43; 29	
	Тушител крысы		
	Кровь крысы	Кровь мыши с тушителем	
		от крысы	от мыши
16	7	48; 47	—4
24	—	22; 29	2
44	—	70	—13
72	—4	31	—8
96	—1	40; 48	—9
120	—13	31	—8

Выяснению указанных выше вопросов посвящены были следующие серии опытов.

Тушител в сыворотке своего и чужого вида. Вторая серия опытов посвящена выяснению возможности сохранения и размножения тушителя вне организма, при помещении его в сыворотку своего вида. Тушител, содержащийся в гемолизированной крови раковых мышей (асцитная форма аденокарциномы), очищенный путем последовательных переносов в однопроцентный гликокол, вводился в сыворотку нормальных мышей в отношении 1 : 10. Сыворотка исследовалась на наличие в ней тушителя как немедленно, так и спустя 30 мин., т. е. по истечении времени, необходимого для увеличения концентрации вещества.

Результаты этих опытов оказались совпадающими с неоднократно описанными в работах, где в качестве среды использован был раствор гликокола. При немедленном испытании тушител отсутствовал, через 30 мин. он обнаруживался. Таким образом, обогащение концентрации тушителя как будто может происходить и в сыворотке.

Однако дальнейшее развитие работы обнаружило здесь значительное своеобразие. Как известно, одним из основных свойств тушителя, помещенного в гликокол, является его способность к самовоспроизведению в ряде последовательных порций гликокола, т. е. к неограниченно большому числу переносов. Совершенно иные результаты получены были в случае применения сыворотки для последовательных переносов. Оказалось, что во второй и третьей порциях сыворотки (т. е. при номинальном разведении в 100 и 1000 раз) тушител уже не обнаруживается, так как он теряет, по видимому, свою способность к самовоспроизведению. Сказанное иллюстрируется табл. 2.

Полученные результаты давали основание для предположения, что тушител для размножения нуждается в некотором количестве свободной аминокислоты. Обнаружение тушителя в первом переносе связано с тем, что внося в сыворотку «затравку» тушителя в отношении 1 : 10, мы вносим и некоторое количество гликокола.

Наоборот, невозможность дальнейших переносов вызвана тратой гли-

* Находящийся в организме тушител выводится с мочей, поэтому обнаружение его в крови через несколько суток после однократной инъекции (1) может быть объяснено только размножением тушителя в организме.

кокола и отсутствием в сыворотке нужного субстрата для развития тушителя. Высказанное предположение допускает экспериментальную проверку в нескольких направлениях.

1) При внесении в сыворотку тушителя в отношении 1 : 100 размножение последнего будет отсутствовать, так как недостаточно количество внесенного при этом гликокола.

2) В смеси сыворотки с гликоколом (в различной пропорции) тушитель должен обнаруживаться в последующих переносах.

3) Добавление (в отношении 1 : 20) гликокола ко второму переносу тушителя в сыворотке также должно привести к тому, что тушитель, благодаря наличию некоторого количества этой аминокислоты, получит способность к размножению.

Результаты опытов, приведенные в табл. 3, подтверждают правильность высказанных выше предположений.

Доказательством того, что это изменение свойств сыворотки связано

Таблица 3

Размножение тушителя при добавлении к сыворотке гликокола

	Число опытов	Эффект в %	Тушитель
Тушитель в сыворотке 1:100	3	32,0	—
" в смеси сыворотка + гликокол	6	3,3	+
Тушитель в гликоколе + сыворотка 1:1, 2-й перенос . .	2	2,0	+
То же, 3-й перенос	3	3,0	+
2-й перенос тушителя в сыворотке + гликокол (20:1). . .	4	3,5	+

с внесением в нее гликокола, служат опыты, в которых сыворотка разбавляется не гликоколом, а физиологическим раствором. В этом случае тушитель в сыворотке в последующих (2-м и 3-м) переносах не размножается.

Если таким образом, необходимость свободной аминокислоты (в данном случае гликокола) для развития тушителя может считаться доказанной, вопрос о том, почему тушитель не развивается в цельной сыворотке, остается пока невыясненным. Интересные результаты дало сравнение свойств свежевыпущенной из организма и стоявшей на холоду в течение 2—7 суток сыворотки. Выяснилось, что в последнем случае сыворотка, даже без добавления гликокола, является подходящей средой для развития тушителя.

Все сказанное выше показывает, что при наличии в сыворотке подходящего субстрата (в виде добавленных извне аминокислот или продуктов аутолиза сыворотки, содержащих, как показал митогенетический спектральный анализ, свободные функциональные группы NH₂) тушитель своего вида может беспрепятственно размножаться.

Таблица 2

Размножение тушителя мышив сыворотке крови того же вида

	Число опытов	Эффект в %	Тушитель
Немедленно после внесения в сыворотку	7	28,0	—
Через 30 мин. после внесения в сыворотку	12	0,8	+
Через 30 мин после 2-го переноса в сыворотку	7	29,0	—
Через 30 мин. после 3-го переноса в сыворотку	8	38,0	—

с внесением в нее гликокола, служат опыты, в которых сыворотка разбавляется не гликоколом, а физиологическим раствором. В этом случае тушитель в сыворотке в последующих (2-м и 3-м) переносах не размножается.

Если таким образом, необходимость свободной аминокислоты (в данном случае гликокола) для развития тушителя может считаться доказанной, вопрос о том, почему ту-

Таблица 4

	Число опытов	Эффект в %	Тушитель
Разбавл. сыворотки физиологич. раствором, 2-й и 3-й переносы	8	23,0	—

Только что приведенные данные явились основой для постановки аналогичных опытов с гетерогенной сывороткой.

Основные опыты были поставлены с тушителем мыши в гликоколе, помещенным в сыворотку кролика или морской свинки (через несколько часов после извлечения из организма). Полученные результаты иллюстрируются табл. 6.

Таким образом, в противоположность сыворотке своего вида, гетерогенная сыворотка является средой, не подходящей для обогащения тушителя.

Мы отмечали выше, что в смеси сыворотки с гликоколом тушитель сохраняется и оказывается способным к переносам. В противоположность этому, в смеси 1% гликокола с сывороткой мыши тушитель крысы оказался инактивированным. Точно так же внесение тушителя в сохраняющуюся несколько суток на холоду («старую») сыворотку мыши, в которой тушитель своего вида размножается, показало, что и в этих условиях развитие гетерогенного тушителя невозможно.

Изложенные данные показывают тормозящее воздействие гетерогенной сыворотки на размножение тушителя.

Таблица 5

	Число опытов	Эффект в %	Тушитель
Размножение тушителя в «старой» сыворотке	10	-1,2	+

Таблица 6

Гетерогенный тушитель в сыворотке

	Число опытов	Эффект в %	Тушитель
Тушитель мыши:			
а) в сыворотке мыши . . .	8	2,4	+
б) " " кролика . . .	7	25,0	-
в) " " морской свинки . . .	4	28,0	-

Таблица 7

Гетерогенный тушитель в разбавленной и «старой» сыворотке

	Число опытов	Эффект в %	Тушитель
Тушитель крысы:			
а) в 1% гликоколе + сыворотка мыши 1:1	4	28,0	-
б) в «старой» сыворотке мыши	4	39,0	-
Тушитель мыши:			
а) в «старой» сыворотке мыши	4	-2,5	+

Задачей дальнейших исследований явился анализ этого тормозящего вещества сыворотки. В настоящее время установлено, что оно активно уже в незначительной концентрации 1:20 (33% — 3 опыта). Нам известно также, что речь идет о сравнительно высокомолекулярном веществе, так как после диализа сыворотки барана в течение 24 час. последующее испытание показало тормозящее действие содержимого коллоидного мешочка на тушитель мыши (32% — 3 опыта).

Поступило
5 IV 1952

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ А. А. Букатина, Бюлл. эксп. биол. и мед., 7, в. 5, 398 (1939).