

И. Ю. ВИДЕЛЕЦ, Е. В. ГРУНТЕНКО, академик Д. К. БЕЛЯЕВ

**ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ
ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО В МИЛЛИПОРИСТОЙ КАМЕРЕ
ТИМУСА НА РАЗВИТИЕ СИНГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Нами было показано, что мыши с различной наследственной предрасположенностью к развитию опухолей молочной железы различаются по весу тимуса. Наиболее низкий вес тимуса имеют мыши высококорковых линий СЗН/Не и А/НеJ. У мышей низкоракковой линии С57BL/6J и у беспородных мышей относительный и абсолютный вес тимуса в два раза больше, чем у высококорковых мышей ⁽¹⁾. Кроме того, нами установлено, что у мышей F₁ (СЗН/Не × С57BL/6J) замена тимуса на 5 день после рождения тимусом низкоракковой линии С57BL/6J оказывает тормозящее действие на развитие трансплантированной опухоли молочной железы линии СЗН/Не по сравнению с интактным контролем. Замена гибридного тимуса тимусом высококорковой линии СЗН/Не не изменяет темпа роста опухолей по сравнению с контролем. С другой стороны, подсадка под кожу интактным взрослым гибридам F₁ (СЗН/Не × С57BL/6J) двух тимусов линии СЗН/Не вызывает ускорение темпа роста трансплантированной опухоли молочной железы линии СЗН/Не, а подсадка двух тимусов линии С57BL/6J не оказывает влияния на рост опухоли ⁽²⁾.

Эти данные свидетельствуют в пользу существования генетически детерминированных различий в морфологических и функциональных свойствах тимуса высоко- и низкоракковых линий.

В настоящей работе ставилась задача проверить, связано ли различное влияние тимусов высоко- и низкоракковых линий на развитие опухоли молочной железы с продукцией гуморальных факторов или же необходимо присутствие самих клеток тимуса.

Работа выполнена на мышах линии СЗН/Не. Тимэктомия проводилась на 5—6 дней после рождения по методике, описанной Мартинезом ⁽³⁾. Тимусы для трансплантации брались от 1,5-месячных доноров линии СЗН/Не, С57BL/6J и А/НеJ. Диффузионные камеры готовились из миллипористых фильтров с диаметром пор, равным 0,3 м, т. е. были непроницаемы для клеток. Камеры предварительно готовились и стерилизовались по методике, описанной ⁽⁴⁾. Тимусы доноров в стерильных условиях помещались в диффузионные камеры и затем внутривентрально трансплантировались тимэктомизированным мышам линии СЗН/Не. Каждой подопытной мыши было трансплантировано по одному тимусу. Возраст мышей в момент трансплантации им тимуса составил в первой серии опыта 2,5—3,5 мес., во второй серии 3—5—4,5 мес.

Через 1 мес. после трансплантации тимусов всем мышам было перевито под кожу спины по 0,2 мл 20% взвеси опухолевых клеток, приготовленных из спонтанно возникших опухолей молочной железы самок линии СЗН/Не. Появление опухолей регистрировалось каждые 4 дня, начиная с 12 дня после перевивки. На 30 день после перевивки животных забивали, взвешивали опухоли и тело мышей, проверяли полноту тимэктомии, герметичность камер и состояние трансплантатов. При подсчете результатов животные с неполностью удаленным тимусом и с испорченными

ми камерами не учитывались. Достоверность результатов подсчитывалась по Стьюденту.

Результаты первой серии опыта представлены в табл. 1. Как и в предыдущих экспериментах ⁽⁵⁾, у тимэктомированных мышей по сравнению с интактным контролем наблюдается снижение темпа роста трансплантационной опухоли молочной железы. Подсадка тимэктомированным мышам тимуса СЗН/Не в диффузионной камере не только привела к полному восстановлению темпа роста опухоли, но даже несколько усилила его по сравнению с контролем.

Таблица 1

Влияние трансплантации в миллипористой камере тимуса линий СЗН/Не и С57BL/6J на развитие сингенной опухоли молочной железы у тимэктомированных мышей линии СЗН/Не

Группы	Число мышей в группе	Средний вес тела без опухоли, г	Латентный период, дни		Бес опухоли, г		
			среднее значение	разница между группами	среднее значение	разница между группами	
Тимус СЗН/Не и тимус С57BL/6J							
1. Контроль, интактные	29	26,0±0,6	17,9±0,7	$D_{2-1}=3,8\pm1,4$ 1 — P = 0,990	0,61±0,09	$D_{1-2}=0,24\pm0,13$ 1 — P = 0,927	
2. Тимэктомия на 5 день	20	25,2±0,9	21,7±1,2	$D_{2-3}=4,6\pm1,4$ 1 — P = 0,990	0,37±0,09	$D_{3-2}=0,55\pm0,17$ 1 — P = 0,999	
3. Тимэктомия на 5 день + тимус СЗН/Не	19	27,1±0,9	17,1±0,7	$D_{4-3}=0,9\pm1,1$ 1 — P = 0,576	0,92±0,15		
4. Тимэктомия на 5 день + тимус С57BL/6J	20	27,9±0,9	18,0±0,8		0,45±0,08	$D_{3-4}=0,47\pm0,17$ 1 — P = 0,990	
Тимус А/HeJ и тимус С57BL/6J							
1. Контроль	22	25,1±0,8	22,4±1,0	—	2,10±0,26	$D_{1-2}=0,73\pm0,40$ 1 — P = 0,928	
2. Тимэктомия на 6 день + тимус А/HeJ	25	25,2±0,7	21,7±1,1	$D_{3-2}=3,7\pm2,4$ 1 — P = 0,874	2,83±0,33	$D_{2-3}=1,23\pm0,39$ 1 — P = 0,990	
3. Тимэктомия на 6 день + тимус С57BL/6J	23	24,8±0,4	25,4±2,1	—	1,60±0,22	$D_{1-3}=0,50\pm0,39$ 1 — P = 0,822	

Таким образом, у мышей СЗН/Не восстановление темпа роста опухоли молочной железы, сниженного тимэктомией, происходит под действием тимусного гуморального фактора, продуцируемого внутрибрюшинным трансплантатом тимуса в миллипористой камере. При аналогичной трансплантации тимэктомированным реципиентам тимуса С57BL/6J подобного восстановления темпа роста опухоли не только не происходит, но и видна тенденция к торможению роста опухоли по сравнению с контролем. Средний вес опухоли у мышей с трансплантатом тимуса С57BL/6J оказывается ниже, чем средний вес опухоли в контрольной группе. Различия по среднему весу опухоли между группами мышей с трансплантатами тимуса СЗН/Не и С57BL/6J статистически достоверны. Эти различия могут быть обусловлены тем, что СЗН/Не принадлежит высокоракковой линии, а тимус С57BL/6J принадлежит низкоракковой линии и их гуморальные факторы могут по-разному влиять на темп роста опухоли. Но, поскольку при трансплантации мышам СЗН/Не тимус СЗН/Не является сингенным, а тимус С57BL/6J — аллогенным для реципиента, отсутствие восстановления темпа роста опухоли в четвертой группе могло быть так-

же связано с угнетением функции аллогенного тимуса антителами хозяина.

Во второй серии опыта тимэктомированным мышам линии СЗН/Не были трансплантированы чужеродные тимусы, каждый из которых отличался от реципиента по Н-2-локусу гистосовместимости. Мышам одной подопытной группы подсаживался в камеру трансплантат тимуса низкораковой линии С57BL/6J (Н-2^b), мышам второй подопытной группы — трансплантат тимуса высокораковой линии А/HeJ (Н-2^a). В качестве контроля использовались интактные мыши СЗН/Не(Н-2^k), которым подсаживалась пустая камера. Результаты второй серии эксперимента представлены в табл. 1.

У тимэктомированных мышей с трансплантатом тимуса линии А/HeJ наблюдается ускорение темпа роста опухоли молочной железы по сравнению с контролем. У мышей с трансплантатом тимуса линии С57BL/6J темп роста опухоли ниже, чем в контрольной группе. Различия по весу опухоли между второй и третьей группами статистически достоверны.

Таким образом, в первой и второй сериях опыта отмечено различное действие трансплантатов тимуса высокораковых линий СЗН/Не и А/HeJ и низкораковой линии С57BL/6J на развитие трансплантированной сингенной опухоли молочной железы у мышей линии СЗН/Не. Это различное действие обусловлено гуморальными факторами тимусов и не связано, по-видимому, с наличием антигенного различия между тимусным трансплантатом и хозяином. И сингенный, и аллогенный тимусы высокораковых линий мышей стимулируют рост опухоли у тимэктомированных реципиентов, а тимус мышей низкораковой линии не оказывает такого эффекта. Гуморальный фактор продуцируется, вероятно, ретикуло-эпителиальными клетками тимуса, так как показано, что трансплантат тимуса, находящийся в миллипористой камере, состоит из ретикуло-эпителиальных клеток (⁶, ⁷).

Следует отметить, что механизм влияния тимуса на развитие опухоли молочной железы и на развитие лейкозов различен. Хотя ранняя тимэктомия тормозит как развитие опухоли молочной железы, так и развитие лейкозов, подсадка сингенного тимуса в камеру приводит к восстановлению темпа роста опухоли молочной железы у мышей СЗН/Не и не вызывает восстановления уровня лимфом у мышей F₁ (AKR × СЗН/Не) (⁸).

Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Академии наук СССР
Новосибирск

Поступило
12 II 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Д. К. Беляев, Е. В. Грунтенко, И. Ю. Виделец, Генетика, 6, № 1, 64 (1970). ² Д. К. Беляев, Е. В. Грунтенко, И. Ю. Виделец, Генетика, 6, № 2, 62 (1970). ³ C. Martinez, Nature, 203, 4949 (1964). ⁴ D. Osoba, J. F. Miller, J. Exp. Med., 119, 191 (1964). ⁵ Е. В. Грунтенко, И. Ю. Виделец, Д. К. Беляев, ДАН, 186, № 5, 1217 (1969). ⁶ Е. А. Лурия, А. Я. Фриденштейн, Усп. совр. биол., 57, 2, 269 (1964). ⁷ D. Osoba, J. Exp. Med., 122, 3, 633 (1965). ⁸ D. Metcalf, M. Wiadrowski, R. Bradley, Conf. Murine Leukemia, Philadelphia, 1965, 1966, p. 571.