

В. П. НИКОЛИН, Н. А. МАТИЕНКО, академик Д. К. БЕЛЯЕВ

### ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА РНК НА ИММУНИТЕТ К СПОНТАННОЙ ОПУХОЛИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ СЗН/He

В настоящее время не вызывает сомнений наличие у животных иммунологической реакции на развивающуюся сингенную или аутохтонную опухоль. Однако эта реакция недостаточна для того, чтобы вызвать обратное развитие опухоли. Специфическая иммунизация животного против опухоли эффективна лишь до прививки. Иммунизация опухоленосителя почти всегда неэффективна и зачастую вызывает усиление роста опухоли (<sup>1-2</sup>). Попытки повышения эффективности иммунизации опухоленосителя, особенно против спонтанной опухоли, представляют не только теоретический интерес, но и являются важными с точки зрения возможности иммунотерапевтического воздействия на опухоли человека. Одним из путей повышения противоопухолевого иммунитета является создание в опухолевых клетках дополнительных антигенных детерминант (<sup>3</sup>). Основываясь на литературных данных о способности экзогенной РНК индуцировать в опухолевых и нормальных клетках синтез несвойственных этим клеткам белков или антигенов (<sup>4-9</sup>), мы предположили, что для изменения антигенной специфичности опухоли могут быть использованы препараты РНК.

Целью настоящей работы явилась попытка на основе указанного предположения повлиять на иммунитет к спонтанной опухоли с помощью препарата гетерологичной РНК.

Препарат РНК получали по модифицированной методике Кирби (<sup>10</sup>) из печени крупного рогатого скота на полупроизводственной установке в Институте цитологии и генетики СО АН СССР. В опытах использовали лиофильно высушенный препарат, содержащий до 80% РНК, 0,9% ДНК, 1% белка, 10% связанной воды и около 8% полисахаридов и других неидентифицированных примесей.

Опыты проводили на мышах высококорактовой линии СЗН/He. У мышей-самок под эфирным наркозом удаляли хирургическим путем спонтанно возникшие опухоли молочной железы, достигшие 0,8 см в диаметре, и всех оперированных мышей разбивали на 6 групп. В день операции мышей 1-й и 2-й групп иммунизировали путем инокуляции под кожу хвоста 0,05 мл 40% взвеси опухолевых клеток, приготовленной из удаленных опухолей. При этом мышам 1-й группы вводили взвесь, предварительно инкубированную в физиологическом растворе в течение 3,5 час при 37°, а мышам 2-й группы такую же взвесь, инкубированную в физиологическом растворе с добавлением препарата РНК (5 мг/мл). Мышей 3-й и 4-й групп иммунизировали 40% взвесью (после инкубации с РНК), приготовленной из аллогенной опухоли (гепатомы, индуцированной ортоаминоазотолуолом у мышей-самцов линии А). Мышей 5-й и 6-й групп не иммунизировали. Через 7 дней мышам 1-й, 2-й, 3-й и 5-й групп ежедневно в течение 10 дней вводили внутривнутрибрюшинно по 10 мг препарата РНК в 0,5 мл физиологического раствора. Остальным мышам вводили только физиологический раствор. В дальнейшем мышей следили за появлением вторичных спонтанных опухолей и за темпом их роста. На 50-й день после операции всех мы-

шей забивали и определяли вес опухолей индивидуально у каждой мыши. Статистическую обработку данных проводили по Фишеру — Стюденту.

Результаты опыта представлены в табл. 1. Из таблицы видно, что введение мышам препарата РНК без предварительной иммунизации не оказывало существенного влияния на возникновение и рост вторичных спонтанных опухолей (группа 5). Иммунизация неопработанными клетками сингенной опухоли (группа 1) приводила к стимуляции злокачественного роста («феномен усиления роста опухоли»). Однако, если иммунизация осуществлялась клетками сингенной опухоли, инкубированными с препаратом РНК, то последующее введение РНК приводило к существенному

Таблица 1

Влияние иммунизации и последующего введения препарата РНК на возникновение и рост вторичных опухолевых узлов после удаления первичных опухолей у мышей СЗН/Не

Группа	Иммунизация	Воздействие	Возникновение опухолей		Средний вес опухолей, г
			число животных	средний латентный период	
1	ОМЖ	РНК	13/13	28,3±1,2	3,2±0,67
2	ОМЖ + РНК	РНК	10/16 *	37,6±2,2 *	0,3±0,06 *
3	КГ + РНК	РНК	9/16 *	32,8±3,3	0,4±0,14 *
4	КГ + РНК	Физ. раствор	9/11	25,9±2,7	1,0±0,22
5	—	РНК	14/16	27,7±3,4	1,8±0,45
6	—	Физ. раствор	37/40	27,3±1,8	1,1±0,18

Примечание. Слева от черты — число животных с возникшими опухолями, справа от черты — общее число животных. ОМЖ + РНК — взвесь опухоли молочной железы, инкубированная с РНК. КГ + РНК — взвесь клеток гепатомы, инкубированная с РНК.

\* Различия с контролем статистически достоверны.

удлинению латентного периода появления опухолей и торможению их роста (группа 2). Повышение резистентности животных к опухоли было получено также при иммунизации обработанными РНК клетками аллогенной опухоли, но при условии, если мышам после иммунизации вводили РНК (группа 3). Подобная иммунизация без последующего введения РНК была неэффективна (группа 4). Отсутствие эффекта от введения РНК без предварительной иммунизации свидетельствует против возможного токсического действия препарата как причины противоопухолевого эффекта, наблюдаемого во 2-й и 3-й группах животных. Таким образом, торможение опухолевого роста обусловлено, очевидно, в основном усилением иммунологической реакции на опухоль.

Приведенные данные о повышении резистентности мышей к спонтанной опухоли в результате воздействия препаратом РНК представляется возможным интерпретировать в плане изменения антигенной специфичности опухолевых клеток<sup>(11)</sup> или неспецифического усиления противоопухолевого иммунитета. С этих позиций можно также объяснить ранее полученные нами данные о противоопухолевом эффекте РНК<sup>(12-13)</sup>.

Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Академии наук СССР  
Новосибирск

Поступило  
24 XII 1973

## ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Г. В. Красковский, Иммунологическая реакция на опухоль как результат иммунологической несовместимости между опухолью и организмом. Сборн. Генетика опухолевого роста, Минск, 1967. <sup>2</sup> Р. М. Радзиговская, Некоторые закономерности противоопухолевого иммунитета, М., 1971. <sup>3</sup> Г. Я. Свет-Молдавский, В. П. Гамбург, Бюлл. эксп. биол. и мед., № 9, 85 (1965). <sup>4</sup> В. С. Шапот, С. Я. Давыдова, Г. А. Дроздова, Вopr. мед. хим., т. 9, № 4, 102 (1963). <sup>5</sup> Н. Н. Аксенова, Т. Н. Копылова-Свиридова и др., Цитология, т. 9, № 7, 828 (1967). <sup>6</sup> В. К. Залцмане, В сборн. Морфологические и химические изменения в процессе развития клетки, Рига 1967, стр. 35. <sup>7</sup> Н. Amos, K. E. Kearns, Nature, v. 195, № 25, 806 (1962). <sup>8</sup> M. C. Niu, C. C. Cordova, L. C. Niu, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., v. 47, № 10, 1698 (1961). <sup>9</sup> E. M. Zimmerman, F. Turba, Biochem. J., № 339, 53 (1963). <sup>10</sup> K. S. Kirby, Biochem. J., № 64, 405 (1956). <sup>11</sup> В. П. Николин, Изв. СО АН СССР, сер. биол. наук, в. 2, № 10, 143 (1973). <sup>12</sup> Д. К. Беляев, Р. П. Маргынова и др., ДАН, т. 169, № 3, 728 (1966). <sup>13</sup> Н. А. Матиенко, Г. М. Роничевская и др., Изв. СО АН СССР, сер. биол. наук, в. 1, № 5, 102 (1970).