

Т. А. НИКОЛЬСКАЯ, В. П. ЕРОХИН, академик Н. М. ЭМАНУЭЛЬ

КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ НОВОГО ШТАММА ЛЕЙКОЗА МЫШЕЙ

Перед экспериментальной онкологией, особенно при изыскании новых противоопухолевых препаратов, стоит актуальная задача выбора такой опухолевой модели, чтобы получаемые на ней результаты были адекватными клиническим данным. Поэтому создание новых опухолевых штаммов представляет несомненный интерес.

В настоящей работе приведена кинетическая характеристика нового штамма СL лимфолейкоза мышей, который был индуцирован введением

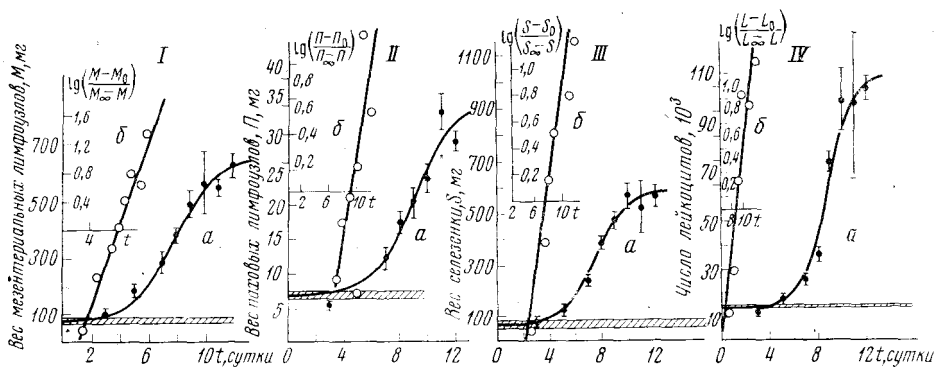


Рис. 1. Кинетические кривые изменения показателей развития лейкозного процесса (а) и их линейные анаморфозы в соответствующих координатах (б). I — вес мезентериальных лимфоузлов, II — паховых лимфоузлов, III — селезенки, IV — общее количество лейкоцитов в периферической крови

бесклеточного материала культуры клеток LL (лейкозные лимфобласты) новорожденным мышам линии С57В1/6. Линия клеток LL, а также физико-химические и морфологические характеристики продуцируемого ею вируса описаны в работах (1-4).

Внутрибрюшинное введение взрослым мышам линии С57В1 суспензии клеток селезенки и лимфоузлов заболевших лейкозом животных приводило к развитию у них лейкоза в возрасте 8-10 мес. При последующих прививках латентный период в развитии лейкозного процесса снижался, и через 5 пассажей лейкоз вызывал 100% гибель мышей на 20-25 сутки после трансплантации.

В настоящее время лимфолейкоз СL переносится на взрослых мышях линии С57В1 четырьмя миллионами клеток селезенки или лимфоузлов заболевших мышей на 8-9 день развития процесса. При развитии лейкоза наблюдается резкое увеличение селезенки, мезентериальных и паховых лимфоузлов, печени и в меньшей степени тимуса, которые замещаются злокачественными клетками. В периферической крови наблюдается увеличение общего количества лейкоцитов до $1,6-1,7 \cdot 10^5$ в 1 мм^3 крови (в терминальной стадии), 8% из них составляют лимфобласты. В костном мозге эти элементы на той же стадии составляют 43%.

Показателями развития лейкоза были вес мезентериальных и паховых лимфоузлов, селезенки, печени и общее количество лейкоцитов в периферической крови.

Для построения кинетических кривых изменения этих показателей в различные сроки после перевивки лейкоза забивали по несколько животных (9 и более) и взвешивали их лимфоузлы, селезенку и печень. Предварительно у них брали кровь и определяли общее количество лейкоцитов.

Таблица 1

Значения кинетических констант в уравнениях, описывающих изменения показателей развития данного штамма лейкоза

Показатель развития лейкозного процесса	Φ_0	Φ_∞	x_0	φ
Вес мезентериальных лимфоузлов, мг	80,4	650	$5,76 \cdot 10^3$	0,665
Вес паховых лимфоузлов, мг	7,1	35	$2,20 \cdot 10^3$	0,69
Вес селезенки, мг	71,8	600	$3,49 \cdot 10^3$	0,76
Количество лейкоцитов в периферической крови, тыс. в 1 мм^3	14 475	110 000	$2,64 \cdot 10^4$	0,94

Примечание. Закон автокатализа первого порядка $\Phi = \frac{x_0 [e^{(1+x_0)\varphi t} - 1]}{1 + x_0 e^{(1+x_0)\varphi t}}$

$$\text{при } x = \frac{\Phi - (\Phi_0 + \Delta)}{\Phi_\infty - \Phi}, \quad x_0 = \frac{\Delta}{\Phi_\infty - (\Phi_0 + \Delta)},$$

где Φ — значение рассматриваемого показателя развития лейкоза ко времени t , Φ_0 — значение данного показателя в норме, Δ — величина, пропорциональная количеству привившихся злокачественных клеток, φ — фактор самоускорения процесса (константа скорости), Φ_∞ — максимальное (асимптотическое) значение данного показателя при развитии данного штамма лейкоза.

Как видно из рис. 1, кинетические кривые изменения веса лимфоузлов, как мезентериальных (рис. 1, I), так и паховых (рис. 1, II), веса селезенки (рис. 1, III), а также общего количества лейкоцитов (рис. 1, IV) имеют S-образный характер. Их удается описать кинетическими уравнениями автокаталитических реакций первого порядка (логистической функцией) (8). Следует сказать, что удовлетворительную аппроксимацию этих кинетических кривых могли бы дать и другие функциональные зависимости, графики которых имеют S-образный характер, например функция Гомпертца (6).

Значения кинетических констант, входящих в уравнение, рассчитывались методом наименьших квадратов (табл. 1).

На рис. 1 приведены линейные анаморфозы (прямые б) этих кинетических кривых в координатах $\left[\lg \left(\frac{\Phi - \Phi_0}{\Phi_\infty - \Phi} \right), t \right]$.

Изменение веса печени при развитии лейкоза CL происходит по степенному закону $P = 1043,8 + 6,3 t^{2,14}$ (в мг). Однако в более общем случае изменение во времени и этого показателя будет, по-видимому, иметь S-образный характер. Интересно, что изменение количества лейкоцитов в периферической крови значительное время (до 10 суток) происходит по экспоненциальной кривой.

Следует отметить, что гематологические показатели и, в частности, количество лейкоцитов в периферической крови при развитии различных экспериментальных лейкозов, как правило, на всем протяжении опухолевого роста хорошо аппроксимируются экспоненциальной функцией (5-7). В случае экспоненциального роста злокачественного новообразования влияние на него того или иного агента может быть оценено кинетическим

коэффициентом торможения (⁵, ⁸). Четкие закономерности развития данного штамма и его быстрое течение позволят использовать его в качестве удобной модели для определения эффективности противоопухолевых препаратов.

Институт химической физики
Академии наук СССР
Москва

Поступило
3 I 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ Т. А. Никольская, Л. П. Липчина и др., Цитология, т. 9, 4 (1969). ² Т. А. Никольская, Л. П. Липчина, ДАН, т. 182, № 5 (1968). ³ Т. А. Никольская, Л. П. Липчина и др., Вирусологические аспекты изучения этиологии лейкоза, Тез. докл. Всесоюз. конфер., Рига, 1973. ⁴ М. И. Парфанович, Т. А. Никольская и др., там же. ⁵ Н. М. Эмануэль, Н. П. Коновалова, Л. М. Дронова, ДАН, т. 143, № 3 (1962). ⁶ Л. М. Дронова, Е. И. Белич и др., Изв. АН СССР, сер. биол., № 5 (1966). ⁷ Е. И. Белич, В. Н. Ерохин, Н. М. Эмануэль, Изв. АН СССР, сер. биол., № 2 (1972). ⁸ Н. М. Эмануэль, В кн.: Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов, в. 2, М., 1967.