

Изобретение относится к медицине, а именно, к онкологии и может быть использовано как модель опухолевого роста для изучения опухоль-специфических иммунных реакций, для скрининга противоопухолевых иммуномодуляторов, определения индивидуальной чувствительности иммунной системы организма к ним и ее противоопухолевой активности по отношению к злокачественным новообразованиям различного гистогенеза.

В экспериментальной онкологии известны различные способы прививки опухолей: подкожный, внутривенный, внутрибрюшинный, трансбронхиальный, в ткань яичка, а также в иммунологически резистентные зоны, как-то в переднюю камеру глаза, под капсулу почки, в головной мозг. Все экспериментальные опухоли прививались: лейкозы - клеточной взвесью, асцитные формы опухолей - асцитической жидкостью, солидные опухоли, в том числе и

индуцированные химическими канцерогенами, - клеточными суспензиями.

В качестве прототипа выбран способ прививки опухолей под капсулу почки в эксперименте, описанный Стеттоном с соавторами в 1984 году, и используемый в клинике для отбора противоопухолевых химиотерапевтических препаратов и изучения индивидуальной чувствительности к ним опухолей различного гистогенеза.

Способ осуществляется следующим образом: у животных (мыши) проводится лапаротомия и под капсулу почки имплантируется фрагмент гомологичной опухоли объемом 2-4 мм<sup>3</sup>. Предварительное тотальное облучение мышей в дозе 4 ГР позволяет имплантировать под капсулу почки такой же объем опухоли человека.

Недостатками способа прививки опухолей под капсулу почки являются:

1) этот способ не пригоден для изучения состояния иммунной системы, так как прививка опухолей производится в иммунологически привилегированную зону, рост в которой даже гомологичных опухолевых клеток не зависит от состояния гуморальных и клеточных механизмов иммунной защиты;

2) предшествующее прививке под капсулу почки тотальное облучение, позволяющее имплантировать гетерогенные опухоли, дополнительно, кроме факторов самой опухоли, создает иммунодепрессивное состояние, на фоне которого объективная оценка иммунного статуса затруднена.

Задачей изобретения является разработка экспериментальной модели прививки опухолей, пригодной для исследования опухоль-специфических иммунных реакций и скрининга средств, влияющих на иммунологическую реактивность организма-опухоленосителя,

Для этого предложена модель прививки опухолевых трансплантатов в ткань селезенки - один из центральных органов иммунной системы, отличающийся полиморфным составом иммунокомпетентных клеток, включающим различные типы лимфоцитов, супрессорные клетки, естественные киллеры, стромальные элементы, эндотелий сосудов и синусов, элементы крови. В этом способе предложено использовать в качестве прививочного материала не суспензию опухолевых клеток, обычно применяемую при других способах перевивки, а фрагмент жизнеспособной опухолевой ткани, что позволяет добиться качественно нового результата - приживания опухолевого трансплантата в селезенке и его роста.

Способ осуществляют следующим образом:

Под наркозом (эфирным, гексаналовым и др.) после соответствующей обработки кожи беспородных крыс производится верхняя лапаротомия и мобилизуется селезенка. В средней части органа (место максимальной толщины его) браншей глазного пинцета прокалывают ткань селезенки глубиной 2-3 мм, канал расширяется и тем же пинцетом в него помещают фрагмент опухолевой ткани объемом 1-1,5 мм. Гемостаз, орошение брюшной полости раствором антибиотика, швы на брюшную стенку. Асептическая повязка на рану.

Этот способ прививки дает возможность создать однотипные (местные) условия для роста опухолевых трансплантатов.

Оценка способа прививки опухолей в селезенку осуществлена на макропрепаратах в динамике роста опухолевых трансплантатов в ткани селезенки, а также приготовленных гистопрепаратах, взятых из различных ни и границы ее с тканью селезенки и окрашенных гематоксилином и эозином.

Способ прививки опухолей в селезенку разработан с использованием в качестве прививочного материала опухолей эпителиального (карцинома Герена) и мезенхимального (саркома-45) генеза. Для сравнения такого же размера фрагменты тех же опухолей имплантировали под капсулу почки. Опухолевые имплантаты карциномы и саркомы в ткани селезенки растут медленно, принципиально не отличались по скорости роста от имплантатов под капсулой почки (фиг. 1), причем в отличие от последних уже в ранний срок (на 7-е сутки роста) росли инфильтративно, проникая в ткань селезенки (фиг. 2). Размеры опухолевых трансплантатов были одинаковыми и на 14-е сутки роста (фиг. 3), однако опухоли в селезенке росли более инфильтративно, глубоко проникали в ткань, в сравнении с ростом трансплантатов под капсулой почки (фиг. 4).

Особенностью опухолевых трансплантатов в селезенке является выраженная способность к инфильтративному росту с разрушением ткани селезенки и отсутствие некрозов (фиг. 2а и фиг. 4а).

Заметный рост трансплантатов в селезенке с замещением большей половины площади органа, в сравнении с ростом под капсулой почки, отмечался на 21-е сутки (фиг. 5). В этот срок в опухолевых трансплантатах также отсутствовали некрозы или встречались отдельные микроочаги деструкции опухолевой ткани.

Манифестированный опухолевый рост с полным замещением ткани селезенки (в некоторых случаях ткань сохранялась в виде узкой прерывистой полоски лимфоидной ткани по периферии опухолевых узлов) отмечался на 30-е сутки роста.

Гибель животных с имплантированными в селезенку карциномой Герена и саркомой-45 отмечалась, начиная с 28-х суток роста с максимумом на 35-37 сутки роста и обусловлена генерализацией процесса с рассеиванием имплантатов по брюшине.

Таким образом, рост опухолевых трансплантатов в селезенке с выраженными инфильтративными свойствами и разрушением ее ткани, длительное отсутствие некрозов, как факторов неспецифического раздражения иммунной системы, имеющего место при любом распаде тканей (абсцесс, флегмона и т.п.),

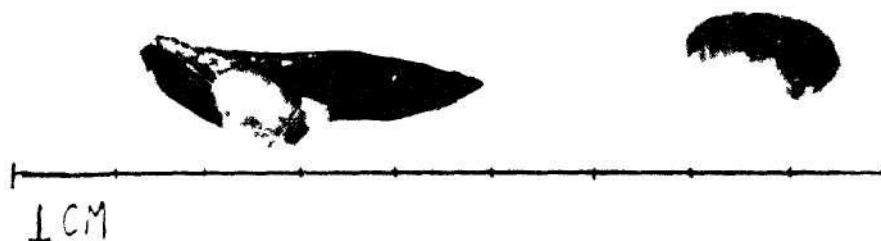
увеличение продолжительности жизни животных-опухоленосителей до 35-37 суток роста опухолей, несмотря на полное замещение ими ткани селезенки, является адекватной моделью опухолевого роста, которая может быть использована в лабораторных условиях для изучения цитологических и функциональных (иммунологических) особенностей иммунокомпетентных клеток в селезенке, в лимфатических узлах и в крови в динамике роста опухоли - опухоль-специфических механизмов формирования иммунного ответа и влияния на них противоопухолевых препаратов с иммуно-модулирующими свойствами.



Фиг. 1. Карцинома Герена. Рост трансплантатов в ткани селезенки (а) и под капсулой почки (б) крысы на 7-е сутки



Фиг. 2. Поперечный срез селезенки (а) и почки (б) с трансплантатами карциномы Герена на 7-е сутки роста



Фиг. 3. Саркома-45. Одинаковые размеры трансплантатов опухоли на 14-е сутки роста их в ткани селезенки (а) и под капсулой почки (б) крысы.



Фиг. 4. Поперечный срез селезенки (а) и почки (б) крысы. Выраженный инфильтративный рост опухоли в селезенке в сравнении с ростом той же опухоли (саркомы-45) под капсулой почки на 14-е сутки после имплантации



Фиг. 5. Саркома-45. Замещение опухолевой тканью большей половины площади селезенки (а), в сравнении с опухолевым узлом под капсулой почки (б) на 21-е сутки роста