

Т. С. ХАЧАТРЯН

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ВИРУСА ГРИППА ТИПА А И 9.10 ДИМЕТИЛ-1,2 БЕНЗАНТРАЦЕНА НА ПРОЦЕСС ОПУХОЛЕОБРАЗОВАНИЯ У БЕЛЫХ МЫШЕЙ И КРЫС

Многие сторонники вирусной теории происхождения опухолей предполагают, что канцерогены не действуют как этиологические факторы, а только создают благоприятные условия для активации латентных опухолевых вирусов, ранее попавших в организм. При наличии в организме каких-либо инфекционных и опухолевых вирусов химические канцерогены могут активизировать эти вирусы, находящиеся в латентном состоянии, и их комбинированное, синергическое действие может привести к образованию опухолей.

Попытки вызвать неопластический процесс инфекционными вирусами в комбинации с химическими канцерогенами, а также выяснение вопроса влияния этой комбинации на процесс канцерогенеза представляют большой интерес.

Ф. Дюран-Рейналс и Бриан [3] в 1952 г. вызвали у цыплят активацию куриной оспы метилхолантrenom с последующим развитием опухолей.

Дюран-Рейналс [1] в 1957 г. исследовал комбинированное действие вируса вакцины и метилхолантрена на мышей и получил опухоль на месте введения вируса.

Н. П. Мазуренко и др. [2] в 1957 г. вызвали лейкоз у мышей линии СС₅₇ вирусом вакцины. В некоторых случаях взаимодействие вирусов и химических канцерогенов может изменить процесс образования опухоли. При наличии в организме некоторых вирусов канцерогенное действие ряда бластомогенных веществ ускоряется или замедляется, причем малигнизация завершается в более короткий или длительный срок; а также нарастает или снижается процент возникновения опухолей.

Опыты, сделанные для выяснения данного вопроса, в основном производились с опухолеродными вирусами, относительно же инфекционных вирусов в литературе имеются лишь единичные данные.

Роус исследовал комбинированное действие вируса папилломы Шопа и бензпирена на кроликах и получил увеличение процента возникновения опухолей.

Роусон, Рок и Салямен [9] исследовали взаимное действие вируса полиомы и канцерогенов 9.10 диметил—1.2 бензантрацена и 3.4 бензпирена на мышах и тоже получили увеличение процента возникновения опухолей по сравнению с контрольными животными.

Механизм действия сочетанного влияния вирусов с химическими канцерогенами остается невыясненным. Поэтому изучение комбинированного действия инфекционных и опухолеродных вирусов и химических канцерогенов представляет большой научный и практический интерес.

Нами изучалось комбинированное действие вируса гриппа и 9.10 диметил-1.2 бензантрацена на образование и рост опухолей у белых мышей и крыс.

Вирус гриппа нами был выбран в первую очередь потому, что эта инфекция широко распространена среди людей и ее комбинация с химическими канцерогенами в естественных условиях является, очевидно, наиболее вероятной.

В опыт брались белые беспородные мыши и крысы 8—10-недельного возраста, преимущественно самки.

Использовали аллантоисную культуру вируса гриппа типа А-Швец, которая поддерживается пассажами на хорион-аллантоисную оболочку куриного эмбриона. Инфекционный титр вируса равнялся 10^{-4} .

Заражение животных производилось обычным для пневмотропных вирусов методом через нос.

Животных предварительно наркотизировали эфиром, и через 1—3 мин. животные становились малоподвижными, дыхательные движения более глубокими. В таком состоянии мышам с помощью пастеровской пипетки в каждое носовое отверстие вводили по 2—3 капли жидкости, содержащей вирус. Животные заболевали после 3—4-дневной инкубации. Основными симптомами болезни были: вялость, взъерошенная шерсть, равнодушие к приему пищи.

Критерием заражаемости животных служила реакция торможения гемагглютинации—РТГА. Реакция основана на способности вируса гриппа агглютинировать куриные эритроциты. При наличии в крови переболевшего животного антигемагглютининов происходит реакция торможения гемагглютинации—РТГА.

Реакция ставилась до и после заражения животных гриппом. Кровь для постановки реакции бралась из хвостовой вены. Путем центрифугирования получали сыворотку и готовили из нее последовательные разведения. Конечное разведение испытуемой сыворотки, задерживающее гемагглютинацию, соответствовало титру антигемагглютининов.

Реакция ставилась на 5 мышах и 3 крысах из каждой группы и оказалась отрицательной у 2 мышей и у 1 крысы, у остальных животных была положительной. Использовался 0,05%-ный раствор 9.10 диметил-1.2 бензантрацена в бензоле. Мышам на предварительно выбритый участок кожи между лопатками наносили каплю канцерогена через день. Крысам был введен подкожно раствор 9.10 диметил-1.2 бензантрацена в персиковом масле из расчета 2 мг канцерогена на животное.

В опыт было взято 120 белых мышей и 40 крыс. Животные были разделены на 4 группы (три подопытные и одна контрольная) по 30 мышей и 10 крыс в каждой.

I группа. Животные инфицировались вирусом, а через 15 дней, к моменту выработки иммунитета, подвергались действию канцерогена.

II группа. Животные инфицировались вирусом и одновременно подвергались действию канцерогена.

III группа. Животные подвергались действию канцерогена, а затем мыши после 15 смазываний канцерогеном, а крысы через 1 мес. после введения канцерогена инфицировались вирусом.

IV группа. Контрольные животные подвергались действию только канцерогена.

Мыши получили 45 смазываний канцерогеном. Животные наблюдались в течение 5 мес., а затем оставшиеся в живых животные забивались и исследовались гистологически.

Целью работы было сравнение процесса индуцирования опухолей у животных, подвергавшихся совместному действию гриппозной инфекции и канцерогена, с животными, подвергавшимися действию только канцерогена, а также выяснение влияния времени инфицирования животных вирусом на индукцию опухолей. Обращалось внимание на скорость и течение процесса канцерогенеза, процент выхода опухолей и выживаемость животных.



Рис. 1. Крупная папиллома.

Отмечается большая частота кожных опухолей в подопытных группах по сравнению с контрольной.

Опухоли появлялись и росли быстрее у животных, которым предварительно вводился вирус, а затем наносился канцероген на кожу, по сравнению с животными, которые сначала подвергались действию канцерогена, а затем инфицировались вирусом.

При наблюдении за процессом канцерогенеза поэтапно обращалось внимание на скорость появления предраковых изменений и на переход их в раковое образование. Раньше и чаще папилломы появлялись в груп-

пе животных, где вирус вводился предварительно по сравнению с группой животных, которые подвергались действию канцерогена с последующим введением вируса.

В группе с одновременным введением вируса и канцерогена, а также в контрольной группе папилломы появлялись несколько позже и у меньшего количества животных. Переход папиллом в злокачественные опухоли происходил быстрее в подопытных группах.

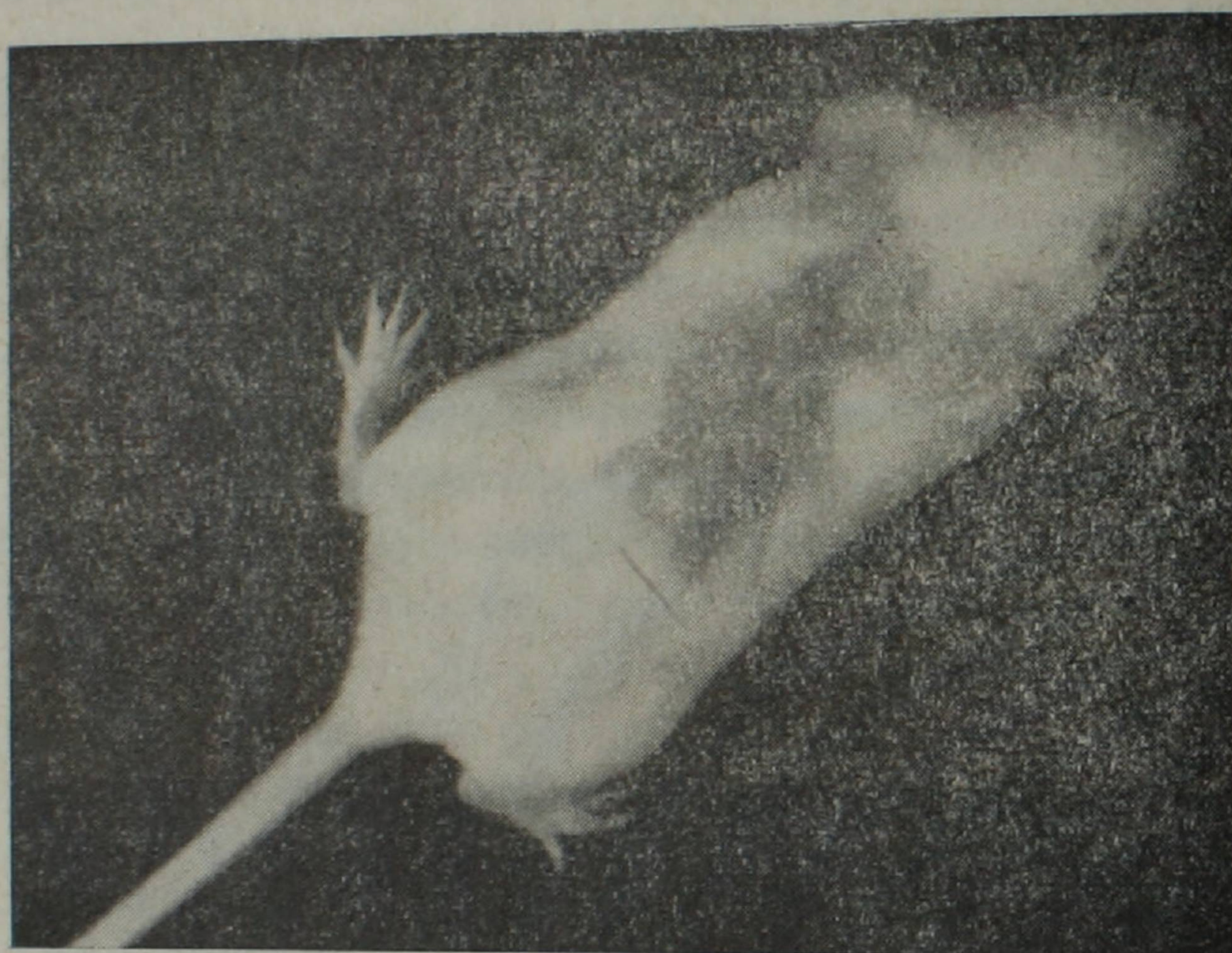


Рис. 2. Несколько небольших папиллом, расположенных рядом.

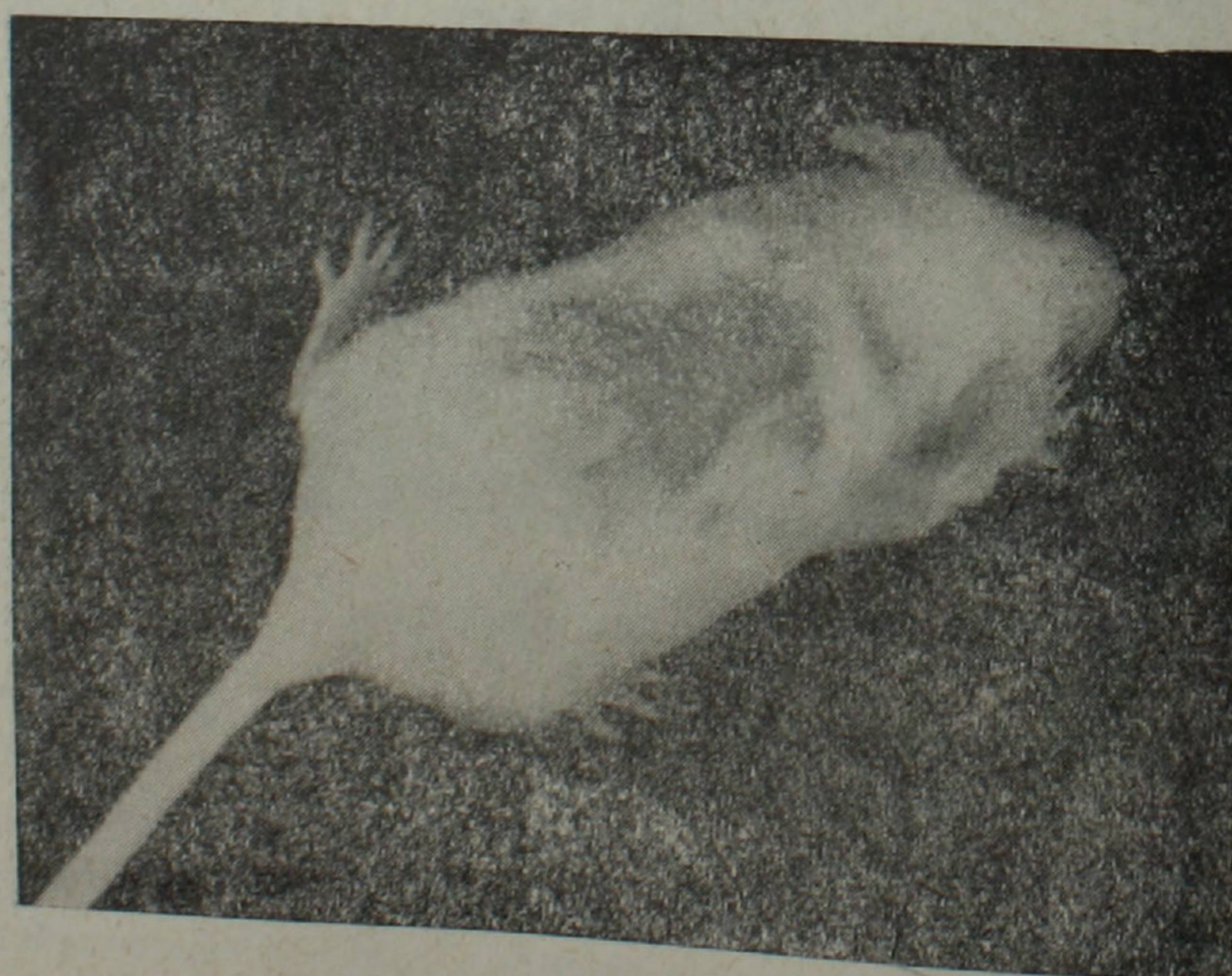


Рис. 3. Облысение смазанного канцерогеном участка кожи с уплотнением.

При наблюдении за течением процесса канцерогенеза наиболее сильные поражения отмечались в группе, где вирус и канцероген вводился

одновременно, хотя процесс перехода предраковых изменений в опухоли в этой группе был более медленным, чем в I группе.

Среди животных с предварительным введением вируса было много с крупными папилломами (рис. 1), в контрольной группе в большинстве случаев наблюдались множественные папилломы (рис. 2), а в группе с последующим после смазывания канцерогеном введением вируса большинство животных было с явлениями уплотнения, с едва появившимися папилломами (рис. 3).

Изъязвление, секвестрирование папиллом и переход их в опухоли начались через 2,5—3 мес. после начала смазываний. Этот процесс начался раньше в I группе, затем в III и лишь потом в остальных двух группах (табл. 1).

К концу опыта больше всего животных погибло в I и II группах (табл. 2).

Таблица 1

Возникновение опухолей у мышей по группам

Группа животных	Всего животных	Количество животных после перенесения гриппозной инфекции и действия канцерогена	Количество животных с опухолями
I	30	25	23
II	30	27	20
III	30	29	24
IV	30	29	20

Таблица 2

Выживаемость животных

Группа животных	Всего животных	Количество животных после перенесения гриппозной инфекции и действия канцерогена	Количество животных, оставшихся в живых к концу опыта
I	30	25	12
II	30	27	13
III	30	29	16
IV	30	29	19

Крысы также были разделены на IV группы в зависимости от времени инфицирования вирусом и наблюдались в течение 4 мес., а затем были забиты. Опухоли вылучены, взвешены, гистологически исследованы.

При наблюдении за крысами мы получили следующие результаты. В первых трех группах опухоли появлялись раньше и чаще, чем в IV группе. Небольшая разница отмечалась между I и II группой. Во II группе опухоли росли быстрее и достигали большей величины, чем в I группе. В III группе процесс образования опухолей отставал от I и II групп и опухоли индуцировались у меньшего количества животных (табл. 3).

Таблица 3

Возникновение опухоли у крыс по группам

Группа животных	Количество подопытных животных	Количество животных с опухолями
I	8	5
II	9	6
III	10	6
IV	10	5

Животные, которые были инфицированы вирусом, оказались более чувствительными к действию канцерогена по сравнению с контрольными животными.

Процент индуцирования опухолей в подопытных группах протекал более интенсивно и тяжело, чем в контрольной группе.

В ы в о д ы

1. При введении вируса в организм животных до начала действия канцерогена неопластический эффект химического канцерогена несколько усиливается и ускоряется по сравнению с контрольными животными.

2. Неопластический эффект ускоряется больше у животных, которые сначала инфицировались вирусом, а затем подвергались действию канцерогена, чем у животных, которые сначала подвергались действию канцерогена и затем вируса.

3. При сочетанном действии гриппозной инфекции и химического канцерогена на организм белых крыс действие канцерогена незначительно усиливается.

Институт
рентгено-радиологии и онкологии
АМН СССР

Поступило 12/IV 1964 г.

Տ. Ս. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ

Ա ՏԻՊԻ ԳՐԻՊԱՅԻՆ ՎԻՐՈՒՄԻ ԵՎ 9.10 ԴԻՄԵՏԻԼ-1.2 ԲԵՆԶԱՆՏՐԱՑԵՆԻ
ԿՈՄԲԻՆԱՅՎԱԾ ԳՈՐԾՈՂՈՒԹՅԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՌՈՒՑՔԱԱՌԱԶԱՑՄԱՆ
ՊՐՈՑԵՍԻ ՎՐԱ ՍՊԻՏԱԿ ՄԿՆԵՐԻ ԵՎ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ն փ ն լ մ

Փորձը դրված է 120 սպիտակ մկան և 40 առնետի վրա:

Գրիպային ինֆեկցիայի և բիմիական կանցերոզների զուգահեռ գործողության ժամանակ նկատվում է հետևյալը՝

ա) երբ վիրուսը ներմուծվում է կենդանիների օրգանիզմի մեջ մինչև կանցերոզների ազդեցության սկիզբը, բիմիական կանցերոզների նեոպլաստիկ էֆեկտը փորձարկվող կենդանիների մոտ, համեմատած կոնտրոլ կենդանիների հետ, փոքր ինչ ուժեղանում է և արագանում:

բ) նեոպլաստիկ էֆեկտը մեծ մասամբ ավելի արագանում է այն կենդանիների մոտ, որոնց սկզբում բավում է կանցերոզներ և հետո ներմուծվում վիրուսը:

գ) գրիպային ինֆեկցիայի և բիմիական կանցերոզների, զուգավորված ազդեցության դեպքում սպիտակ առնետների օրգանիզմի վրա, կանցերոզների ազդեցությունը փոքր-ինչ ուժեղանում է:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Дюран-Рейналс Ф. Роль вирусов в возникновении опухолей. М., 1953.
2. Мазуренко Н. П. Роль вирусов в этиологии лейкозов. Киев, 1952.

3. Duran-Reynals F. Texas Rep. Biol. Med., 1952, 15.
4. Duran-Reynals F. Texas Rep. Biol. Med., 1957, 15, 754.
5. Duran-Reynals F., Duran-Reynals M. Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1958, 2, 293.
6. Duran-Reynals M. Fed. Proc. 1961, 20, 444.
7. Duran-Reynals M. J. of the National Cancer Inst., 1962, 29, 4.
8. Rous P. and Kidd J. Exp. Med. 1938, 67, 399 a 1944, 79, 511.
9. Rouson, Roc a Salaman. Nature 1961, 191, 893.