

Т. С. ХАЧАТУРОВА, С. А. ПАПОЯН

СОВМЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИРУСОВ ГРИППА, ОСПОВАКЦИНЫ И ДМБА НА ПРОЦЕСС КОЖНОГО ОПУХОЛЕОБРАЗОВАНИЯ У БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Возрастающий удельный вес вирусов в инфекционной патологии человека стимулирует изучение тех влияний, которые они оказывают на организм как в острый период заболевания, так и после перенесения инфекции.

Существует большое число вирусов, инфицирующих человека, но не вызывающих заболевания. Длительные асимптоматические латентные инфекции имеют широкое распространение как у животных, так и у людей [12]. Различные экзогенные и эндогенные факторы могут нарушить баланс, существующий между организмом и скрытой инфекцией, и привести к заболеванию.

Исследования с аденовирусами, которые являются комменсалами человека и животных, показали онкогенные потенции некоторых типов: их [7, 12, 18, 21, 31] в опытах на животных [8, 19]. Известно также, что некоторые вирусы, инфицирующие человека, могут вызывать опухоли у животных в комбинации с химическими канцерогенами [9, 17, 18].

Рядом исследователей изучался вопрос сочетанного действия химических канцерогенов и онкогенных и неонкогенных вирусов в процессе онкогенеза. Было показано усиление неопластического действия онкогенных вирусов канцерогенными факторами и неопластического действия химических канцерогенов неонкогенными вирусами [1—7, 13—16]. Однако исследования по этому вопросу малочисленны и требуют дальнейшей разработки.

В нашей работе изучался процесс опухолеобразования у мышей, индуцируемый химическим канцерогеном в сочетании с заражением животных вирусами гриппа и осповакцины.

Вирусы гриппа и осповакцины были использованы в опытах по некоторым соображениям. После того, как были выявлены онкогенные свойства некоторых инфекционных вирусов человека [8, 19], предпринимаются интенсивные попытки с помощью различных методов выявить возможные онкогенные свойства обычных неонкогенных вирусов. С этой целью исследуется большое число вирусов человека, млекопитающих и птиц, с которыми может контактировать человек. Имеются сообщения о том, что некоторые представители миксовирусов в комбинации с химическими канцерогенами оказывают коканцерогенный эффект в опытах на животных [9, 10].

Показана злокачественная трансформация клеток под действием некоторых миксовирусов [11]. Выявление возможных онкогенных свойств обычных инфекционных вирусов целесообразно начинать с таких вирусов, которые имеют наиболее широкое распространение в человеческой популяции.

Грипп—чрезвычайно распространенная вирусная инфекция. Вирус гриппа постоянно циркулирует внутри человеческой популяции и, вероятно, невозможно обнаружить человека, не переболевшего гриппом или не перенесшего эту инфекцию в скрытой форме.

Вирус осповакцины широко используется в прививочной практике против вируса натуральной оспы. Все люди с младенческого возраста подвергаются вакцинации, а затем в течение жизни иногда не раз подвергаются ревакцинации.

Мы изучали процесс кожного канцерогенеза; а вирус осповакцины обладает тропизмом к эпителиальной ткани, поэтому этот вирус как нельзя лучше соответствовал поставленной задаче. Однако наша задача осложнялась тем, что вирус осповакцины практически апатогенен для большинства лабораторных животных (крысы, белые мыши и др.).

Для повышения восприимчивости мышей к осповакцине перед заражением вводился кортизон в дозе 1 мг на каждое животное в течение 5 дней. Исследования проводились на белых беспородных мышках 1—2-месячного возраста. Использовался канцероген 9.10-диметил-1.2-бензантрацен, 0,05%-ый раствор его в бензоле, который наносился на кожу мышей в межлопаточной области по капле через день. Каждое животное получало 20 аппликаций канцерогена.

Метод нанесения канцерогена на кожу удобен для наблюдения за различными стадиями кожного опухолеобразования, особенно ранними, и процесс образования опухоли прослеживается в динамике. Кроме того, процесс канцерогенеза может быть изучен гистологически с помощью срезов кожи, подвергаемой воздействию канцерогена и вируса.

В опытах использовался вирус гриппа типа А, адаптированный к мышам. В качестве вирусосодержащего материала использовалась аллантоисная жидкость куриных эмбрионов с ИД_{50} 10^{-4} /мл на КЭ, с гемагглютинирующим титром 1 : 640, в разведении 1 : 8. Животные заражались введением вирусной суспензии интраназально. О патогенном действии инфекции судили по клиническим симптомам, а главным образом по нарастанию титра антигемагглютининов в сыворотке животных. Титр антигемагглютининов в сыворотке животных определялся по РТГА на 3-, 7-, 14-, 30-й день после заражения животных. В качестве материала, содержащего вирус осповакцины, использовалась осповакцина с инфекционным титром 10^{-4} ИД_{50} на КЭ, гемагглютинирующим титром 1 : 320—1 : 640 в разведении 1 : 10. Вирусная суспензия вводилась животным внутрикожно в объеме 0,1 мл. О патогенном действии вируса судили по интенсивности кожной реакции и по выявлению вируса в кожном отделяемом на 2-, 4-, 8-й день после заражения. Обнаружение вируса в кожном отделяемом производилось путем титрования его на КЭ.

Опыты проводились в двух сериях: I—с вирусом гриппа и ДМБА, II—с вирусом осповакцины и ДМБА. В зависимости от очередности воздействия на животных канцерогеном и вирусом животные были разделены на группы. В подопытных группах животные подвергались предварительному воздействию канцерогена, а затем введению вируссо-державшего материала, одновременному воздействию канцерогена и введению инфицирующего материала, предварительной иммунизации, а затем воздействию канцерогеном. В контрольных группах животные подвергались воздействию только канцерогена, вируса, инактивированной теплом вирусной суспензии, кортизона.

Наблюдение за животными продолжалось в течение 6—8 мес.

В I серии опытов с вирусом гриппа у 95% животных, зараженных вирусной инфекцией, отмечалось диагностическое нарастание титров антигемагглютининов в сыворотке крови на 7-й день после заражения, которое достигло максимума на 14-й день. Повторная иммунизация не показала диагностического прироста антигемагглютининов, что указывало на резистентность животных к повторному заражению.

Во II серии опытов с вирусом осповакцины предварительное введение животным кортизона повысило чувствительность животных к осповакцинальной инфекции, что выразилось в развитии кожной реакции у подопытных животных.

Выявление вируса в кожном отделяемом показало, что вирус обнаруживался в течение 4—8 дней после вакцинации животных, причем на 8-й день он обнаруживался только у животных с одновременным воздействием канцерогена и кортизона—осповакцины.

Опыты показали, что процесс опухолеобразования у животных, подвергнутых воздействию двух агентов (канцероген, вирус), отличается от такового у животных, подвергнутых только воздействию канцерогена. Наблюдается ускорение и учащение образования кожных папиллом и более быстрая их малигнизация. Процесс индуцирования опухолей у подопытных животных характеризовался более ранней морфологической перестройкой кожи. Макроскопически через месяц после начала аппликаций канцерогена у животных уже появилось выпячивание эпидермиса в виде узелков и сосочковых разрастаний.

У животных II серии опытов наблюдались интенсивные кожные повреждения, после заживления которых появились множественные папилломы. Через 1,5—2 мес. образовывались злокачественные опухоли с явлениями ороговения и некроза поверхностного эпителия и хорошо выраженным инфильтративным ростом. Ускорение и учащение образования доброкачественных и злокачественных опухолей лучше всего было выражено у животных с одновременным воздействием канцерогеном и вирусной инфекцией и более выражено у животных с осповакцинальным заражением.

У животных, иммунизированных к вирусной инфекции, процесс-опухолеобразования заметно не отличался от такового у животных, подвергнутых только аппликациям канцерогена.

В табл. 1 показано число мышей с папилломами и опухолями, в группах с одновременным воздействием канцерогеном и вирусом осповакцины и с воздействием только канцерогеном.

Таблица 1

Количество мышей с папилломами и опухолями в разные сроки опыта.

Группа животных с одновременным воздействием ДМБА и вируса осповакцины

Сроки в месяцах	Общее количество животных, выжив. к дан. сроку	Количество мышей с папилломами		Количество мышей с опухолями		Количество мышей с папилломами							
		всего в %		всего в %		большие		средние		мелкие		множественные	
						всего	в %	всего	в %	всего	в %	всего	в %
1	108	13	12,0	—	—	—	—	—	—	4	31,0	9	69,0
2	103	32	31,0	—	—	7	22,0	9	28,0	—	—	16	50,0
3	97	44	45,0	9	1,0	11	25,0	6	13,0	2	5,0	25	56,0
4	89	57	64,0	20	22,0	13	23,0	9	16,0	9	16,0	26	45,0
5	83	45	54,0	28	33,0	12	27,0	2	4,0	9	20,0	22	49,0
6	74	36	49,0	32	43,0	12	33,0	—	—	6	17,0	18	50,0

Группа животных с воздействием только ДМБА

1	53	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	51	6	12,0	—	—	—	—	—	—	6	100,0	—	—
3	48	15	30,0	—	—	4	27,0	3	20,0	6	40,0	2	13,0
4	46	17	32,0	4	9,0	4	23,5	6	35,0	4	23,5	3	18,0
5	43	13	30,0	4	9,0	4	30,0	2	15,5	2	15,5	5	38,0
6	40	9	22,5	6	15,0	4	44,5	—	—	—	—	5	55,5

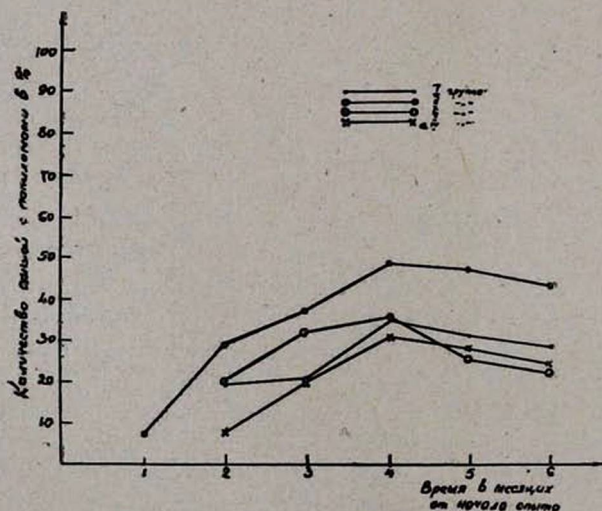


Рис. 1. Ускорение и учащение образования кожных папиллом при совместном действии вируса гриппа и ДМБА по сравнению с действием только ДМБА.

На рис. 1 и 2 показано ускорение и учащение образования кожных папиллом у животных, на которых воздействовали вирусной инфекцией

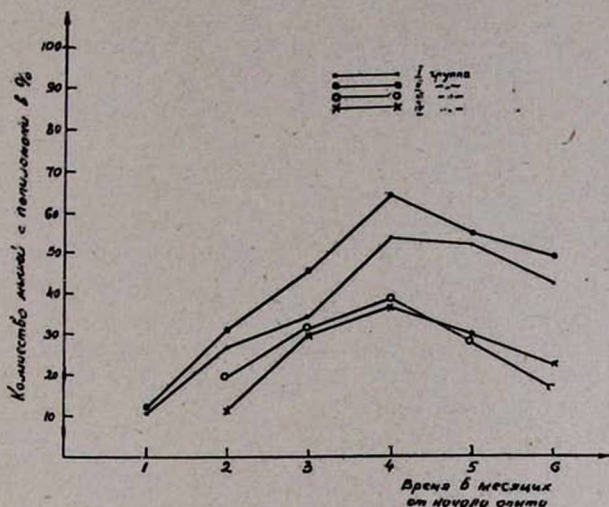


Рис. 2. Ускорение и учащение образования кожных папиллом при совместном действии вируса осповакцины и ДМБА по сравнению с действием только ДМБА.

и канцерогеном, по сравнению с животными, получившими только канцероген.

Выводы

1. Сочетанное действие вирусов гриппа, осповакцины и ДМБА на белых мышей приводит к ускорению и учащению образования кожных папиллом и опухолей по сравнению с животными, на которых воздействовали только канцерогеном.

2. Ускорение и учащение опухолеобразования у мышей более выражено при комбинации ДМБА с вирусом осповакцины, чем при комбинации ДМБА с вирусом гриппа.

Лаборатория экспериментальной онкологии,
Лаборатория морфологии Армянского института
рентгенологии и онкологии

Поступило 10/XII 1968 г.

S. A. ԽԱՉԱՏՈՒՐՈՎԱ, Ս. Ա. ՊԱՊՈՅԱՆ

ԳՐԻՊԻ ՄԱՂԿԻ ՎԱԿՑԻՆԱՅԻ ՎԻՐՈՒՄՆԵՐԻ ԵՎ ԴՄԲԱ ԿԱՆՑԵՐՈԳԵՆԻ
ԶՈՒԳԱԿՑՎԱԾ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՊԵՏԱԿ ՄԿՆԵՐԻ ՄԱՇԿԻ
ՈՒՌՈՒՅՔՆԵՐԻ ԱՌԱՋԱՑՄԱՆ ՊՐՈՑԵՍԻ ՎՐԱ

Ա Վ Փ Ն Փ Ն Վ

Գրիպի, ծաղկի վակցինայի վիրուսների և ԴՄԲԱ-ի զուգակցված ազդեցությամբ մկների մաշկի վրա, բացահայտում է մաշկի ուռուցքների առա-

շացման պրոցեսի փոփոխում: Այն կենդանիների մոտ, որոնք կրել են այդ երկու ազնեանների ազդեցությունը, նկատվում է մաշկային պապիլոմաների և չարորակ ուռուցքների առաջացման արագացում և հաճախացում, համեմատած այն կենդանիների հետ, որոնց մաշկը մշակվել է միայն կանցերոգենով: Այդ էֆեկտը ավելի արտահայտված է ծաղկի վակցինայի վիրուսի զուգակցությամբ: Բացի այդ, նկատվում է վիրուսի և կանցերոգենի ազդեցության հաշորդականություն: Ավելի էֆեկտիվ է վիրուսի և կանցերոգենի միաժամանակյա ազդեցությունը կենդանիների վրա:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Carr J. Brit. J. exp. Path., 1942, 23, 221.
2. Duran-Reynals F. Yale J. Biol. Med., 1940, 13, 77.
3. Duran-Reynals F. Amer. J. Med., 1950, 8, 490.
4. Duran-Reynals F. Texas rep. Biol. Med., 1957, 15, 754.
5. Duran-Reynals M. L. Nat. Cancer Inst. 1962, 29, 4.
6. Duran-Reynals M. L. Progr. exp. Tumor res., 1963, 3, 148.
7. Duran-Reynals M. L. Nat. Cancer Inst. Monogr., 1966, New-York, 396.
8. Huebner R., Rowe W., Lane W. Proc. Nat. Acad. Sci., 1962, Wash.
9. Kotin P. and Wiseley D. Progr. in exp. Tumor Res., 1962, 3, 180.
10. Leuchtenberger C., Leuchtenberger E., Ruch F., Tanaka K. and Tanaka T. Cancer Res. 1963, 23, 555.
11. Marcus P. Cold Spring Harbor Symposia, 1962, 27, 351.
12. Melnick J. Science, 1962, 135, 1128.
13. Rous P. and Kidd J. Science, 1935, 13, 488.
14. Rous P. and Kidd J. J. exp. Med., 1938, 67, 399.
15. Rous P. and Kidd J. J. exp. Med., 1940, 71, 787.
16. Rowson R., Roe F., Ball J., Salaman M. Nature, 1961, 191, 893.
17. Tanaka S. and Southam Ch. J. Nat. Cancer Inst., 1962, 29, 711.
18. Tanaka S. and Southam Ch. J. Nat. Cancer Inst., 1965, 34, 441.
19. Trentin J., Yabe Y., Taylor G. Science, 1962, 137, 835.