

АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНЫ
ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И РАДИОБИОЛОГИИ
им. Р.В.КАВЕЦКОГО

На правах рукописи
О Р Л О В С К И Й
А Л Е К С Е Й А Р К А Д Ь Б Е В И Ч

УДК 616-006:616.921.5-084

НЕКОТОРЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОКАНЦЕРОГЕННОГО
ДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ГРИППОЗНОЙ ИНЪЕКЦИИ И НОВЫЕ ЭКСПЕ-
РИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ЕГО ПРОФИЛАКТИКЕ

14.00.14 - ОНКОЛОГИЯ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

К И Е В - 1 9 9 2



00819729 (-)

Робота виконана в Інституті
патології, онкології і радіобіології
АН України

Научні керівники:

доктор медических наук В.І. СТРУК

доктор медических наук З.Д. САВЦОВА

Офіційні опоненти:

доктор біологіческих наук Ю.П. Шмалько

доктор медических наук А.М. Шербинока

Будуще учреждение

НИИ онкологии Томского научного центра РАМН

Защита диссертации состоится " 14 " 10 " 1992 г.

в 13 часов 30 минут на заседании специализированного совета
Д 016.38.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени
доктора наук в институте экспериментальной патологии, онко-
логии и радиобиологии им. Р.В.Кявецкого АН Украины (252022,
Киев-22, ул. Васильковская, 45).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института
Автореферат разослан " _____ " _____ 1992 г.

Ученый секретарь
специализированного совета
кандидат биологических наук

Ю.В. Яниш

Актуальность проблемы. Проблема коканцерогенного действия гриппозной инфекции достаточно стара. Первые экспериментальные работы по этому вопросу появились еще в 30-е годы, почти сразу же после изоляции вируса гриппа (В.Г.Гаршин, 1939; Л.М.Шабат, 1938). В настоящее время известно, что необходимым условием коканцерогенного эффекта является пролонгированная или хроническая инфекция (А.Ф.Фролов, 1973; В.И.Струк и др., 1987). Известно также, что вирусы гриппа способны вызывать различные варианты персистентных инфекций как в культурах клеток, так и *in vivo* у животных и человека (В.И.Гаврилов, 1970; В.А.Зуев, 1973, 1988; О.Г.Анджапаридзе, 1984; А.М.Щербинокская, 1984; В.И.Струк и др., 1987, и др.). Стимуляцию опухолеобразования при гриппозной инфекции объясняли, как правило, тремя факторами: возникновением хронического воспаления, цитопролиферативным действием вируса гриппа и нарушением иммунного надзора (А.И.Абрикооров, 1947; С.С.Вайль, 1957; Н.П.Корнюшенко и др., 1977; З.Д.Савцова и др., 1984, и др.). Однако гипотезы такого рода объясняли не все наблюдаемые факты. Вместе с тем, показано, что хронические заболевания органов дыхания приводят к глубоким нейровегетативным перестройкам (Ф.Г.Углов, 1976; М.Ю.Алексеев и др., 1984). Последние же, в свете имеющихся данных (О.В.Волкова, 1978; И.П.Терещенко, А.П.Кадулина, 1983; К.П.Балицкий и др., 1978, 1987, 1991, и др.) не могут не отразиться на процессах дифференцировки клеток органов дыхания и, в частности, на их злокачественной трансформации. Вместе с тем, роль нервно-трофических нарушений в стимуляции опухолеобразования при гриппозной инфекции остается совершенно не изученной. Поэтому целью настоящей работы было:

выявить основные звенья нейровегетативной регуляции трофических функций пермиссивных и непермиссивных для вируса гриппа висцеральных органов, нарушением которых при гриппозной инфекции опосредуется коканцерогенный эффект последней.

Для достижения поставленной цели мы считали необходимым решить следующие задачи:

- 1) исследовать возможность нервно-трофической регуляции репродукции вируса гриппа в легких у животных;
- 2) выявить основные закономерности трофических перестроек в пермиссивных и непермиссивных для вируса гриппа висцеральных органах организма-хозяина при острой и хронической гриппозной инфекции;
- 3) выяснить, какая именно стадия хронической гриппозной инфек-

ции является определяющей в формировании опухолевой диспозиции зараженного организма;

4) разработать и проверить в эксперименте патогенетический подход к профилактике коканцерогенного действия хронической гриппозной инфекции путем купирования нервно-трофических нарушений, выявленных при решении задач 2 и 3.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. В. Кавецкого АН Украины (бывш. Института проблем онкологии им. Р. В. Кавецкого АН УССР):

тема "Установить степень зависимости спонтанных и индуцированных химическими канцерогенами опухолей экспериментальных животных от характера инфекции, вызванной различными штаммами вируса гриппа, с целью выяснения механизмов вирус-химического коканцерогенеза", № государственной регистрации 7901130, шифр 00.69.02.04.01.H2;

тема "Изучить механизмы вирусного коканцерогенеза", № государственной регистрации 01824029469, шифр 07.69.02.01.02.H1.

Тема работы утверждена Ученым советом ИЭПОР им. Р. В. Кавецкого АН Украины (бывш. ИПО им. Р. В. Кавецкого АН УССР)
22 июня 1983 года (протокол № 15).

Научная новизна и практическая значимость работы. Основным итогом выполнения работы является выяснение фундаментальных патофизиологических закономерностей возникновения коканцерогенного эффекта гриппозной инфекции (ГИ):

- впервые показано, что репродукция вируса гриппа поддается нервной регуляции, в частности, получено полное подавление репродукции вируса гриппа у мышей при использовании специально разработанной схемы лазероакупунктуры;

- впервые показано, что необходимым патофизиологическим механизмом коканцерогенного действия ГИ является нейродистрофические изменения висцеральных органов, обусловленные формированием порочного круга в системе М-холинергической парасимпатической иннервации последних при хронической гриппозной пневмонии, установлена зависимость между уровнем чувствительности животных различных инбредных линий к коканцерогенному действию ГИ и динамикой трофических перестроек в их висцеральных органах в течение хронической ГИ;

- впервые показано, что развитие трофических перестроек в висцеральных органах при острой и хронической ГИ носит в основном неопецифический характер и подчиняется закону оптимума и пессимума

силы раздражения, открытому Н.В.Введенским; при острой ГИ характер трофических перестроек определяется в первую очередь концентрацией внеклеточных вирусных частиц в крови и межклеточной жидкости, при хронической — нейрорефлекторными влияниями с легких.

Работа носит экспериментально-теоретический характер. Тем не менее, выявление нейромедиаторной специфичности коканцерогенного действия ГИ дает реальное основание для целенаправленного подбора мягких немедикаментозных методов (в первую очередь методов рефлексотерапии), пригодных для профилактики коканцерогенных эффектов в клинической пульмонологии. Кроме того, в процессе выполнения работы разработан ряд новых методов экспериментального исследования, которые внедрены в ИЭПОР им.Р.В.Кавецкого АН Украины и могут найти широкое применение в практике медико-биологических лабораторий различного профиля.

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 3 статьи в межведомственных сборниках, 11 статей в журналах и 1 монография.

Апробация работы. Основные положения работы были представлены на конференциях молодых ученых и отчетных научных конференциях Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им.Р.В.Кавецкого АН Украины (бывш. Института проблем онкологии им. Р.В.Кавецкого АН УССР) (Киев, 1981, 1983, 1985), заседаниях Киевского городского научного общества патофизиологов (Киев, 1985, 1990), Всесоюзной конференции "Новые методы морфологического исследования в теоретической и практической онкологии" (Тбилиси, 1983), Всесоюзном семинаре по электронной микроскопии (Тернополь, 1985), симпозиуме МАИР "Роль канцерогенов и промоторов в экспериментальном канцерогенезе и развитии опухолей у человека" (Будапешт, 1983), 4-м Всесоюзном съезде онкологов (Ленинград, 1986), Европейском конгрессе вирусологов (Берлин, 1990), XXIII Всемирном конгрессе по альтернативной медицине (Москва, 1991). В последнем случае, за исследования по рефлексотерапии ГИ, автору Советом директоров международной медицинской ассоциации "*Medicina Alternativa International*" и Открытого международного университета комплементарной медицины присуждена почетная ученая степень "*Doctor of Science*" и вручен соответствующий диплом.

Работа была апробирована 07 мая 1992г на заседании экспертного совета Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.В.Кавецкого АН Украины.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 87 стр. машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов и 4 глав собственных исследований, заключения, выводов. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 2 рисунками. Библиографический указатель включает 110 источников на русском и иностранных языках.

Автор выражает благодарность за проведение совместных экспериментов и обсуждение результатов к.м.н. В.М.Андреанову, д.б.н. А.Л.Воронцовой, И.М.Воейковой, к.м.н. Л.Н.Горбань, к.б.н. Ю.И.Кудрявцу, к.б.н. А.П.Кузьменко, д.м.н., проф. В.С.Моисенко, к.б.н. Н.Л.Новиченко, академику АН Украины В.Г.Пинчуку, д.м.н. З.Д.Савцовой, к.м.н. М.И.Смелковой, д.м.н. В.И.Струку, к.б.н. И.Н.Тодору, академику АН Украины В.В.Фролькису, В.А.Хмаре, к.м.н. И.Н.Шевченко, д.м.н. В.А.Шляховенко, к.м.н. В.М.Юдину, к.б.н. О.Ю.Юдиной.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Для проявления коканцерогенного действия ГИ принципиально важное значение имеют нейродистрофические перестройки висцеральных органов хозяина.

2. Трофические перестройки в висцеральных органах организма-хозяина, возникающие под влиянием острой и хронической ГИ, несут неспецифический характер и подчиняются закону оптимума и пессимума силы раздражения.

3. Компонента нейродистрофических реакций, ответственная за коканцерогенное действие хронической ГИ, является М-холинергической и организована по принципу порочного круга. Прерывание такого порочного круга приводит к устранению коканцерогенного действия хронической ГИ.

4. Решающее значение для формирования опухолевой диспозиции организма при хронической ГИ имеет стадия вторичного усиления репродукции вируса гриппа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все оригинальные методические моменты, имеющие принципиальное значение для аранжировки собственных экспериментов, включены в описание соответствующих опытов. В данном разделе указаны лишь широко известные базовые методы.

Эксперименты проводили на мышах линии СС₅₇W, С₃H/Sn, ВаЛь/с и С₅₇BL/6. Эффективное число животных составило 1490.

В работе использована аллантоисная культура вируса гриппа А/PR/8/34 с исходным инфекционным титром $10^{7,5} - 10^{9,5}$ ЭИД₅₀/0,2 мл.

Титрование вирусосодержащих материалов выполняли, заражая 10-дневные куриные эмбрионы в аллантоисную полость серийными разведениями материала с коэффициентом 10. При титровании нестерильных материалов разведения готовили с добавлением канамицина или мономицина в концентрации 1000ед/мл. Титр вычисляли по методу Рида и менча.

Инстилляцию вируса мышам производили интраназально под легким эфирным наркозом, приготавливая разведения аллантоисной культуры вируса на изотоническом растворе хлорида натрия с добавлением антибиотиков (см. предыдущий пункт), что давало возможность предотвратить бактериальное заражение легких носовыми выделениями.

Очистку вируса гриппа осуществляли центрифугированием в линейном градиенте плотности сахарозы (20 - 60 %W/V), приготовлен-

ном на фосфатном буфере, при 25 000 об/мин в роторе SW-28 Spinco.

Выделение микросомальных фракций для измерения продукции ион-радикалов супероксида осуществляли стандартным методом дифференциального центрифугирования, т.е. постмитохондриальный супернатант центрифугировали 90 минут при 100 000 g.

Выделение микросомальных фракций для определения инфекционности внутриклеточного вирусного материала проводили низкоскоростным коагуляционным методом Kamath *et al.* (1971).

Измерение продукции супероксидных радикалов микросомами производили спектрофотометрическим адренохромовым методом (В.В.Ляхович, В.М.Мишин, А.Г.Покровский, 1977).

Регистрацию спектров электронного парамагнитного резонанса выполняли на радиоспектрометре РЗ-1307 (СССР) при температуре жидкого азота и стандартных для исследования легких и печени параметрах магнитных полей (Н.И.Ажипа, 1983).

Гексеналовую пробу осуществляли по модифицированной методике, подробно описанной в монографии В.И.Струка и др. (1987).

Определение экспрессии белка р30 эндогенных ретровирусов мышей проводили методом конкурентного радиоиммунного анализа в системе ^{125}I -р30 Ми LV -анти-р30 Ми LV (З.Д.Савцова, 1981).

Радиоавтографические исследования выполняли общепринятым методом (О.И.Впифанова, В.В.Терских, 1977).

Гистологические исследования выполняли на стандартных гематоксилин-эозиновых препаратах. Диагностика выполнена к.м.н.И.Н.Шевченко и к.м.н.М.И.Смелковой.

Ультраструктурные исследования выполнены совместно с к.м.н. В.М.Андреановым на электронном микроскопе JEM-100B (Япония). Основную массу препаратов контрастировали по методу Рейнольдса. Для изучения липо- или гликопротеидных компонентов мембран, гликокаликса и сурфактанта применяли фиксацию в присутствии, соответственно, хлористого лантана или рутениевого красного.

Ингаляцию мышей металлосодержащим аэрозолям СВ08Х20НГ7Т в заправочных камерах Киевского института гигиены труда и профзаболеваний МЗ УССР проводили в течение 2 недель по 4 часа в день при концентрации аэрозоля в камере 15 мг/м³.

Статистическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента или (в случае дискретных величин) по методу Вилкоксона-Манн-Уитни.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения первой задачи был предпринят следующий опыт.

Мышей линии CС57W, зараженных вирусом A/PR/8/34 в дозе 10^2 ЭИД₅₀ на мыш, подвергали лазероакупунктурному воздействию по двум схемам на разных стадиях репродуктивного цикла вируса. При воздействии на рефлексогенные зоны легких на фоне актиномицин-Д-зависимой стадии (через 2 часа после заражения) отмечено полное подавление репродукции вируса. Это, видимо, обусловлено тем, что, как известно, именно на этой стадии в синтез вирусных белков включаются связанные полисомы. Значительно менее чувствительной к рефлексотерапии оказалась стадия ранних вирусных белков, синтезируемых на свободных полисомах (30 минут после заражения). При воздействии на более поздних стадиях и/или по другой схеме (воздействие на рефлексогенные зоны тимуса и гипоталамуса) подавление репродукции не отмечалось. Однако и в этих случаях все же наблюдалась устойчивая иммунокоррекция и коррекция электрического потенциала точек акупунктуры. Таким образом, было показано, что как функциональные проявления ГИ, так и самая репродукция вируса поддается нейрорефлекторной регуляции.

В отношении трофических сдвигов в органах хозяина выяснилось следующее (таблица I). По результатам измерения на интактных мышках четырех линий были вычислены средневидовые нормы длительности гексеналового наркоза ($26,3 \pm 2,3$ мин), адреналиноксидазной активности микросом легких ($20,0 \pm 1,5$ нм адrenoхрома на 1 мг белка микросом в минуту) и печени ($33,7 \pm 3,7$ тех же единиц), содержания белка р30 эндогенных ретровирусов мышей в ткани легких ($0,51 \pm 0,14$ мкг р30 на грамм сырого веса ткани) и селезенки ($2,78 \pm 0,79$ тех же единиц). У мышей CС57BL при острой ГИ достоверные сдвиги этих параметров отсутствовали. У мышей линий CС57W, ВаГв/с и C3H в тех случаях, когда исходный уровень параметра был не ниже средневидовой нормы, на пике виремии наблюдалось его снижение. Если же исходный уровень был ниже нормы, то на пике виремии он возрастал. При этом, хотя инфекционные титры микросомальной фракции легких оказались практически одинаковыми у всех четырех линий животных, титры экстрактов межклеточного вещества легких и титры цитратной крови у мышей CС57BL были значительно ниже, чем у остальных трех линий.

После этого стало очевидно, что наблюдаемые метаболические сдвиги носят характер неспецифического ответа клеток на внешний раздражитель и подчиняются закону оптимума и пессимума силы раздражения. В качестве раздражителя, видимо, выступают внеклеточные

Таблица 1.

Влияние острой гриппозной инфекции на активность субклеточных функциональных систем
в различных органах мышей, $M \pm m$

Линия	Доза вируса гриппа ИЗМД ₅₀	р30 нг/мг ткани		Интенсивность продукции O_2 нм/мг белка x мин		Продолжительность гексиналового наркоза, мин
		легкие	селезенка	легкие	печень	
С ₅₇ BL	Контроль	1,04±0,2	1,48±0,1	24,6	49,8	19,1±0,7
	10 ^{3,5}	1,02±0,1***	1,46±0,1***	28,8	44,8	20,2±0,5*** P = 0,14
С ₃ H	-	0,09±0,01	0,82±0,1	32,5	70,0	36,4±1,0
	10 ^{4,0}	0,25±0,07*	2,40±0,2*	22,0	54,0	34,4±2,2 P > 0,1
BALB/c	-	0,06±0,002	2,40±0,2	10,2	31,3	19,0±2,0
	10 ^{4,0}	0,10±0,01*	1,20±0,03*	14,9	61,3	25,5±3,0 P = 0,002
С ₅₇ W	-	1,20±0,1	4,00±0,2	26,5	30,9	29,6±0,6
	10 ^{4,0}	0,70±0,1*	1,30±0,13*	17,5	59,0	23,3±0,6 P < 0,001
средневи- двая норма		0,60±0,3	2,17±0,69	23,5±4,73	45,4±9,28	26,15±4,26

Примечание. * - P < 0,05 ; ** - P = 0,05 ; *** - P > 0,05.

Приведены значения средневидовых норм, полученные в данной серии опытов. Окончательные значения, уточненные в последующих экспериментах, даны в тексте.

вирусные частицы, нейраминидаза которых, отщепляя от клеточных мембран отрицательно заряженные остатки сигналов кислот, гиперполяризует мембрану. Однако предположение о роли внеклеточных вирусных частиц - слишком серьезно, чтобы его можно было принять без прямого доказательства.

Поэтому был поставлен проверочный опыт. Мышам ВаГв/с вводили непермиссивным путем (в/б) возрастающие дозы ~~матрицы~~ вируса гриппа и после этого измеряли длительность гексеналового наркоза. Сказалось (таблица 2), что, начиная с определенного уровня, дальнейшее увеличение дозы вируса приводит сначала к снижению индукции, а затем и к угнетению детоксицирующих ферментов печени, что соответствует закону оптимума и пессимума силы раздражения. Тем самым проверяемое предположение было доказано.

Совершенно аналогичная связь между исходным уровнем экспрессии клеточных белков, ее изменениями у зараженных животных и величиной средневидовой нормы была обнаружена при хронической инфекции. Однако здесь вирусия отсутствует, и поэтому внеклеточный вирусный материал не может быть фактором, вызывающим наблюдаемые изменения. Поскольку было уже известно (Ю.И.Кудрявец и др., 1937), что подобные эффекты может вызывать интерферон, первоначально предположили, что причина сдвигов, наблюдаемых при хронической ГИ, состоит в индукции интерферона. Эту гипотезу пришлось отбросить, т.к.

у мышей с хронической ГИ в наших опытах не были выявлены достоверно определяемые титры интерферона в сыворотке крови.

Вместе с тем, в тот же период нами была разработана методика (В.И.Струк и др., 1937) применения гексеналовой пробы для определения соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. С помощью этой методики было установлено, что для животных с острой ГИ после развития пневмонии, с хронической ГИ, а также с макроскопическими метастазами карциномы Льюис в легкие, характерен относительный гипертонус парасимпатикуса. Одновременно были обнаружены (Ю.И.Кудрявец и др., 1937; А.А.Орловский и др., 1939) метаболические сдвиги нервно-трофического характера в печени при первичном и метастатическом опухолевом росте в легких. На основании этих данных была сформулирована следующая гипотетическая схема.

При хронической гриппозной пневмонии происходит длительная гипертимуляция ирритантных рецепторов легких. В результате является синаптическое прерывание на афферентных парасимпатических путях и функциональная деафферентация выходящих структур, отвечающих

Таблица 2.

Длительность гексеналового наркоза у мышей BALB/c при непермиссивном введении вируса гриппа.

Номер группы	Доза вируса, ЭИД ₅₀		Продолжительность наркоза, мин	P
	I введение	II введение		
I	$10^{5,5}$	10^6	$15,0 \pm 1,0$	$< 0,02$
II	10^6	$10^{6,5}$	$18,8 \pm 3,3$	$< 0,02$
III	$10^{6,5}$	10^7	$38,4 \pm 4,4$	$< 0,05$
Контроль	-	-	$28,3 \pm 2,0$	-

контроль активности парасимпатикуса. Эти структуры приходят в тормозное состояние и не могут осуществлять адекватный тормозный контроль над нижележащими центрами эфферентной парасимпатической активности - в первую очередь, дорзальным ядром вагуса. Гиперактивность парасимпатических эфферентов приводит к обструкции бронхов и ателектазу, усиливая тем самым воспалительный процесс в легких, что ведет вновь к гиперстимуляции ирритантных рецепторов и т.д., порочный круг замыкается. Одновременно гиперактивность парасимпатических эфферентов ведет к функциональному перенапряжению клеток паренхимы висцеральных органов. Следует отметить, что ультраструктурные признаки такого перенапряжения были обнаружены нами в паренхиме печени и в еще большей степени - в альвеолярном эпителии мышей с хронической ГИ. Если такое перенапряжение достаточно велико и длительно, то оно приведет к срыву клеточных компенсаторных механизмов, дисдифференцировке клеток и к облегчению их злокачественной трансформации.

Если эта гипотеза оправдана, то прерывание порочного круга, (например, введением небольших доз периферических холиноблокаторов) должно привести к резкому снижению коканцерогенного эффекта. В силу длительности изучаемого процесса, очевидно, что профилактические воздействия следует проводить лишь на ключевых стадиях развития хронической ГИ. Для выявления таких стадий, в свою очередь, следовало решить задачу 3 настоящей работы.

На основании имеющихся литературных и собственных данных мы предположили, что решающую роль в формировании опухолевой диспозиции может играть стадия вторичного усиления репродукции вируса гриппа, наблюдаемая у мышей через 5 - 6 месяцев после заражения. Это предположение нуждалось в прямой проверке.

Для этого мышам ВаГв/с вводили ингаляционным путем электроосварочный аэрозоль с доказанной ранее (В.И. Струк и др., 1985) коканцерогенной активностью. Одна из групп животных получала этот аэрозоль непосредственно перед началом стадии вторичного усиления, другая - сразу же после ее окончания. Естественно, для второй из этих групп промежутки времени от окончания ингаляции до забоя были значительно меньше. Кроме того, у этих животных лучше происходила элиминация пылевых частиц из легких. Так что суммарная экспозиция легких к частицам аэрозоля у второй группы была примерно в 3,5 раза меньше, чем у первой. Однако стимуляция опухолеобразования в

легких (35,4% и 32,1% животных с опухолями, соответственно), по сравнению с контролями вируса, аэрозоля и интактным (24,3%; 15,7% и 15,7%, соответственно), у обеих групп оказалась практически одинаковой. То есть чувствительность к дополнительному коканцерогенному фактору у мышей, прошедших стадию вторичного усиления, более чем втрое превосходила таковую у мышей, не прошедших эту стадию. Тем самым была доказана решающая роль стадии вторичного усиления в формировании опухолевой диспозиции зараженного организма.

Итак, вопрос о сроках введения холинблокаторов был решен. В следующем опыте, завершающем настоящее исследование, мышам-самкам линии СЗН с хронической ГИ проводили 2 курса по 6 инъекций малых доз Н-холинблокатора - ганглерона (5 мг/кг на инъекцию) или М-холинблокатора - атропина (0,1 мг/кг на инъекцию). Первый курс проводили через 1,5 месяца после заражения (на стадии формирования хронической ГИ), второй - через 4,5 месяца после заражения (перед началом стадии вторичного усиления). Параллельно исследовали 4 контрольных группы - контроли интактный (группа 6), вируса (группа 5), ганглерона (группа 4) и атропина (группа 3). Выбор линии и пола животных обеспечивал возможность регистрировать выход опухолей не только периссивного для вируса гриппа органа - легких, но и непери-ссивного - молочной железы.

Как видно из таблицы 3, по влиянию на образование опухолей обеих локализаций атропин и ГИ оказались совершенными антагонистами. Атропин полностью устранил (группа 1) стимуляцию эпителиальных опухолей легких, вызванную ГИ; в свою очередь, ГИ, не вызвав сама по себе достоверного изменения выхода опухолей молочной железы, полностью устранила резкое повышение выхода таких опухолей, отмеченное в контроле атропина. В группе 2 с сочетанным действием ГИ и ганглерона подобный антагонизм не наблюдался. Тем самым была установлена Н-холинергическая природа нервно-трофической компоненты коканцерогенного действия ГИ и доказана возможность полного устранения такого ее действия путем разрыва порочного круга парасимпатической иннервации.

Таблица 3

Выход морфологических изменений в легких и МЖ мышцах с хронической гриппозной инфекцией под воздействием холиноблокаторов, %

№ группы	! Без измене- ! ний	! Воспалительные ! реакции	! Злокачественные (по гистологическим критериям) ! ОЛ	! ОМЖ	
				! 6 месяцев	! 8 месяцев
6	100	0	0	II	33
5	32	32	36	IV	37
4	33	52	15	37	47
3	29	68	3	4I	54
2	0	67	33	26	45
I	27	68	5	II	22

Примечание. Опухоли легких у животных, получавших атропин (группы I и 3) относились к соединительнотканным и мезенхимальным гистологическим типам, тогда как во всех остальных группах отмечались лишь эпителиальные опухоли легких.

ВЫВОДЫ

1. Репродукция вируса гриппа, подобно собственным биосинтетическим процессам клетки-хозяина, поддается нейровегетативной регуляции.

2. Решающее значение для формирования опухолевой диспозиции организма-хозяина при хронической гриппозной инфекции имеет стадия вторичного усиления репродукции вируса гриппа, наблюдаемая у мышей с хронической инфекцией через 5 - 6 месяцев после заражения.

3. Влияние хронической гриппозной инфекции на малигнизацию клеток легких у животных опосредовано М-холинергическими процессами и носит, в основном, неспецифический характер.

4. Нейрорефлекторная компонента коканцерогенного действия хронической гриппозной инфекции организована по типу порочного круга, специфическое прерывание которого М-холиноблокатором приводит к устранению коканцерогенного эффекта.

СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Роль взаимодействия онковирусов с инфекционными вирусами и химическими канцерогенами в развитии экспериментальных опухолей // Вирусы рака и лейкоза.-М., 1980.- С.92-96 / соавт. В.И.Струк, Е.П.Силорик, З.Д.Савнова, О.Ю.Денисенко, О.Р.Мельников, Ю.П.Гриневич, С.Д.Шербан.

2. Некоторые подходы к изучению взаимодействия вируса гриппа и индукторов микросомальных оксидаз при вирус-химическом коканцерогенезе // Вирусы рака и лейкоза.-М., 1981.- С.193-195 / соавт. В.И.Струк, В.А.Шляховенко, А.М.Тараховский.

3. Активация и депрессия субклеточных функциональных систем при острой гриппозной инфекции у мышей // Докл. АН УССР.- Сер.Б.- 1984.- №1.- С.73-75 / соавт. З.Д.Савнова, В.И.Струк, В.Г.Пинчук.

4. Изменения экспрессии некоторых клеточных белков при хронической гриппозной инфекции у мышей // Докл. АН УССР.- Сер.Б.- 1984.- №10.- С.78-80 / соавт. З.Д.Савнова, В.И.Струк, В.Г.Пинчук.

5. Опыт морфофункционального подхода к исследованию природы экзогенной физиологической регуляции клеточных функций в норме и при канцерогенезе // Эксперим. онкология.- 1984.- т.6.- №6.- С.73 / соавтор В.М.Андрианов. Рукопись деп. в ВИНТИ 15.05.1984, № 3071-84, Юс.

6. Некоторые закономерности коканцерогенного действия аэрозолей металлов // Гигиена труда. Вып.21.- Киев: Здоров'я, 1985.- С.59-63 / соавт. В.И.Струк, Л.Н.Горбань, З.Д.Савнова, Г.П.Потебня, И.Н.Шевченко, Н.Л.Новиченко.

7. Опыт рефлексотерапии экспериментального гриппа у мышей // Пат. физиология и эксперим. терапия.-1986.- №5.- С.60-62 / соавтор В.Н.Залесский.

8. Инфекционные вирусы и канцерогенез.- Киев: наукова думка, 1987.- 256 с. / соавт. В.И.Струк, Т.И.Тихоненко, З.Д.Савнова, Г.П.Потебня, Б.С.Народицкий, Т.И.Пономарева, И.Н.Шевченко, в.З. Гольберг, Н.Л.Новиченко, В.М.Андрианов.

9. Возникновение опухолей легких у мышей при хронической гриппозной инфекции и ингаляции металлосодержащего аэрозоля // Эксперим. онкология.- 1987.- №2.- С.71-73 / соавт. И.Н.Шевченко, В.И.Струк.

10. Нормализующее действие интерферона на систему многоцепочечных оксидаз печени животных с карциномой Льюис // Эксперим. онкология. 1987.- №6.- С.58-61 / соавт. Ю.И.Кудрявец, А.Л.Воронцова, Ф.П.Пелькис, В.Ф.Чехун.

11. Вторичное усиление репродукции вируса гриппа и развитие опухолей легких у мышей // Вопр. онкол.- 1989.- №2.- С.215-220 / соавт. И.Н.Шевченко, В.И.Струк.

12. Иммунокорректирующий эффект лазерной рефлексотерапии при экспериментальной гриппозной инфекции // ЖМЭИ.- 1990.- №1.- С.75-80 / соавт. З.Д.Савцова, В.Н.Залесский.

13. *Fiber optic Laser Acupuncture for Virus Reproduction Control // Lasers in the Life Science.- 1990.- 3, №3.- P.149-153 / соавт. V.M. Zelessky, G.V. Frolov.*

14. Влияние периферических холиноблокаторов на кокансероогенное действие экспериментальной хронической гриппозной инфекции // Вопр. онкол.- В печати / соавт. В.Н.Залесский, М.И.Смелкова.

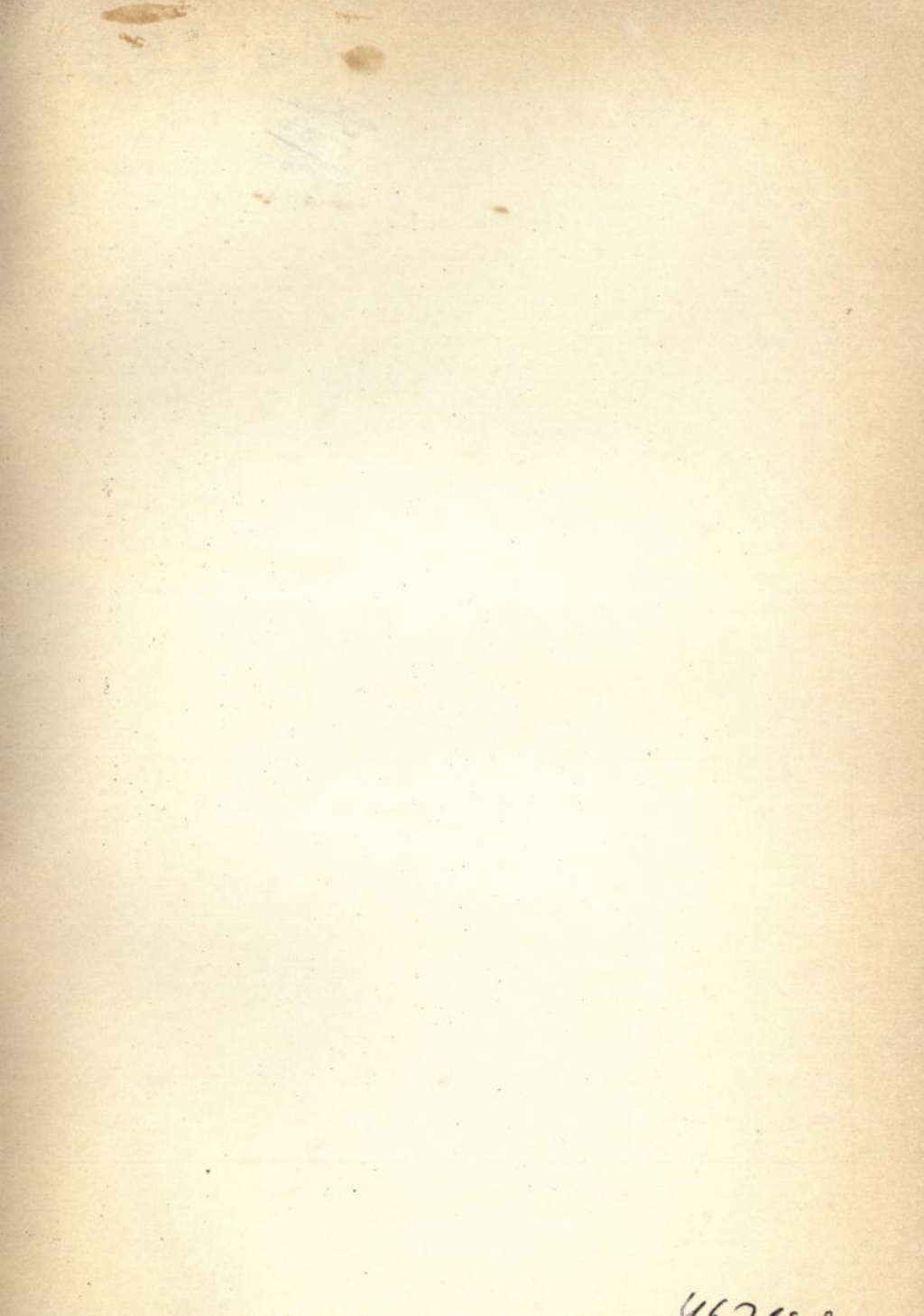
15. Противовирусное действие аминокислот при острой гриппозной инфекции в эксперименте // Докл.АН УССР.- 1991.- № 1.- С.154 - 157 / соавт. В.В.Федуров, А.В.Алистратов, В.А.Солоденко, Г.Н.Кашева, О.М.Колодяжный, В.П.Кухарь

Подп. к печ. 10.6.91. Формат 60x84/16. Бумага *оберт.* печ. офс.

Усл. печ. л. 0,83 Уч. изд. л. 0,66 Тираж 120.

Зак. 1-3884 Бесплатно

Киевская книжная типография научной книги. Киев, Реппина, 4.



42

AB 25.581

[Handwritten signature]