

Про фізіологічні особливості пухлинородних вірусів¹

Б. С. Ручковський

За останні роки у вивченні пухлинної хвороби сталися істотні зрушення, що намічають деякі шляхи розв'язання цієї проблеми. Дедалі більше прихильників завойовує вірусна теорія походження пухлин. Вірусна теорія етіології пухлин з моменту її виникнення і до наших днів безперервно поповнюється все новими і новими даними, які свідчать про її правильність і обґрунтованість.

Думка про роль мікропаразитів у виникненні і розвитку злоякісних новотворів належить київському патологу В. К. Високовичу (1876). В основу ідеї Високовича були покладені його спостереження про розвиток у печінці кролика під впливом «псороспермій» своєрідних проліферацій печінкової тканини. Згодом вказівки на те, що розвиток злоякісних пухлин у тварин і людей спричиняється живими екзогенними агентами, ми знаходимо в працях М. А. Новинського (1877) і А. Щастного (1876). Останній вже розглядав лейкомію як новоутворювальний процес, зумовлений діяльністю мікропаразитів. У 90-х роках минулого сторіччя думку про роль живих екзогенних паразитів у розвитку пухлин висловлювали й інші вітчизняні вчені — В. В. Подвисоцький, І. Г. Савченко, І. І. Судакевич, І. І. Мечников, П. Ф. Боровський та ін.

Після відкриття у 1892 р. нашим видатним вченим Д. І. Івановським фільтрівного вірусу мозаїчної хвороби тютюну і наступного виявлення фільтрівних агентів — збудників ряду інфекційних захворювань була проведена різка межа між бактеріями — істотами, видимими у звичайний мікроскоп, та вірусами — також живими істотами, але невидимими при застосуванні навіть максимально можливих збільшень оптичного мікроскопа, істотами, що не піддаються культивуванню на штучних поживних середовищах і мають ряд специфічних біологічних особливостей.

На початку XX ст. визначні російські вчені В. В. Подвисоцький (1908), І. І. Мечников (1909) і М. Ф. Гамалея (1910) висловили думку про роль у виникненні пухлин невидимих у звичайні мікроскопи безкінечно малих ультрамікроскопічних утворень, причому Подвисоцький називав ці утворення «безкінечно малими ультрамікроскопічними утвореннями», а Мечников і Гамалея вже називали їх вірусами. В 1911 р. дослідженнями Борреля і Роуса була встановлена наявність пухлин-вірусної етіології у курей.

Тепер уже незаперечно доведена етіологічна роль вірусів у розвитку великої кількості злоякісних і доброякісних новотворів у тварин і деяких пухлин у людини. Так, виділено вірус з таких видів злоякісних і

¹ Доповідь на республіканській науковій конференції з проблеми «Етіологія і патогенез злоякісних новотворів, комплексне лікування, діагностика і профілактика» в лютому 1954 р.

доброякісних пухлин саркоми в качок, рака шкіри у тритона у кролика. У людей матозі. Наведені дані бувають у різних пухлин.

Велике місце в Радянському Союзі займають злоякісних пухлин належи феевський, Л. А. Зі.

Проте, незважаючи на вивчення етіології досі залишається чимало невідомого. Це повідомлення про особливості пухлин, які мають перешепну (штам Шопа), яка

Першим етапом на вірусів до впливу деяких штучно створених і виконаних вірусів умови. Зокрема (курча саркома), були факторів зовнішнього середовища 20 хв. при температурі 20°С у вакуумі протягом 20 хв. при температурі 20°С.

В наших дослідженнях створюємо вакуум 0,9·10⁻³ мм.рт.ст. розвинулась у грудному відділі тканину роздільно, тобто з неї наважку смоктувати її у пастерівську банку і наступні морозування і наступні розморожування.

Всі описані маніпуляції проводились з додержанням стерильності. Як охолоджуюча середовище вуглекислотою, таким способом пухлин зберігали в рефрижераторі при температурі -15°С. Ампули відкривали, і 1 мл вводили внутрішньовенно 10 тварин.

Після прищеплення пухлин загинули. На розтині в місці прищеплення, пухлина була великою.

Щоб довести вивчення заморожування і відтавання пухлин — пухлинородних вірусів кроликів (штам Броуна), природи.

В цій серії експериментів на пухлинні вузлики, прищеплення йому кроля, роздільно, старанно роздільно Рінгера і запобігати в першій серії.

Як і в першій серії експериментів кролика карциноми кролика, який спирт — сухий спирт були піддані висушуванню 15 хв. Потім ампули із

доброякісних пухлин тварин — саркоми й остеохондроми в курей, міксо-саркоми в качок, папіломатозу і фібром у гусей, рака нирки у жаб, рака шкіри у тритона, пухлини середньої кишки у городніх мух, папілом у кролика. У людини вірус виділено з бородавок і при лімфогрануломатозі. Наведені дані свідчать про те, що пухлини вірусної етіології бувають у різних представників тваринного світу.

Велике місце в розвитку вчення про етіологію пухлин зайняли в Радянському Союзі дослідження, присвячені ролі вірусів у розвитку злоякісних пухлин. Провідна роль у вивченні вірусної природи злоякісних пухлин належить тепер лабораторіям, якими керують О. Д. Тимофеевський, Л. А. Зільбер, Р. Є. Кавецький, та деяким іншим колективам.

Проте, незважаючи на істотні зрушення, які сталися за останні роки у вивченні етіологічної ролі вірусів у розвитку пухлинної хвороби, ще й досі залишається чимало невивчених питань. Зокрема, майже не досліджені фізіологічні особливості пухлинородних вірусів.

Це повідомлення присвячене саме вивченню деяких фізіологічних особливостей пухлинородних вірусів. Наведені нами нижче дані стосуються перещепної курячої саркоми (штам Роуса) і папіломи кроликів (штам Шопа), яка підпадає злоякісному переродженню.

Першим етапом наших досліджень було вивчення резистентності пухлинородних вірусів до впливу деяких факторів зовнішнього середовища. З цією метою були штучно створені і використані незвичні для існування і життєдіяльності пухлинородних вірусів умови. Зокрема, в наших дослідах пухлинна тканина, яка містить вірус (куряча саркома), була піддана одночасному діянню таких двох надзвичайних факторів зовнішнього середовища: 1) різкому охолодженню — заморожуванню протягом 20 хв. при температурі -72°C і 2) наступному висушуванню у замороженому стані у вакуумі протягом 1 год. 15 хв.

В наших дослідженнях був використаний форвакуумний насос РВН-20, який створює вакуум $0,9 \cdot 10^{-3}$. За вихідний матеріал служила перещепна саркома, що розвинулась у грудному м'язі півня через три тижні після перещеплення. Пухлинну тканину роздрібнювали, старанно розтирали в ступці з кварцовим піском і виготовляли з неї наважку в розчині Рінгера до концентрації, яка дає можливість насмоктувати її у пастерівську піпетку для заповнення ампули, в якій провадились заморожування і наступне висушування.

Всі описані маніпуляції в цій серії дослідів, як і в дальших дослідженнях, провадились з додержанням правил асептики.

Як охолоджуюча суміш була застосована суміш етилового спирту із снігоподібною вуглекислою, яка дає охолодження до -72°C . Заморожену і висушену таким способом пухлинну тканину в запаяних із збереженням вакуума ампулах зберігали в рефрижераторі при температурі від $+4$ до $+6^{\circ}\text{C}$ протягом 29 діб. Потім ампули відкривали, і їх вміст розводили фізіологічним розчином. Цей розчин по 1 мл вводили внутрім'язово в грудний м'яз дорослим півням. В досліді було 10 тварин.

Після прищеплення пухлини розвинулись у 7 півнів, які від них і загинули. На розтині, крім основного вузла пухлини, що розвинувся на місці прищеплення, були виявлені метастази в легенях, печінці, серці.

Щоб довести в порядку контролю, що пухлинні клітини під впливом заморожування і висушування гинуть, а виживає тільки агент злоякісності — пухлинородний вірус, ми провели ряд досліджень з карциномою кроликів (штам Броун — Пірс), тобто з пухлиною завідомо невірусної природи.

В цій серії експериментів була використана для дослідження пухлинна тканина — пухлинні вузлики, що розвинулись у кролика в печінці після внутрішнього прищеплення йому кролячої карциноми. Відразу ж після взяття пухлинну масу роздрібнювали, старанно розтирали в ступці з кварцовим піском, виготовляли наважку в розчині Рінгера і заповнювали нею ампули.

Як і в першій серії дослідів, викладених вище, пробірки з пухлинною наважкою карциноми кролика були охолоджені в тій самій заморожувальній суміші (етиловий спирт — сухий сніг) також протягом 20 хв. і потім у замороженому стані були піддані висушуванню в тій самій вакуумній установці також протягом 1 год. 15 хв. Потім ампули із збереженням вакуума запаювали. На відміну від дослідів,

проведених з курячою саркомою, строк зберігання цієї пухлинної тканини у висушеному стані в рефрижераторі був скорочений до двох діб з метою ослабити шкідливий вплив факторів зовнішнього середовища.

Через дві доби ампули були відкриті, їх вміст був розведений фізіологічним розчином кухонної солі, після цього 10 кроликам внутрішньо ввели по 1 мл цього розчину.

Кролики були під наглядом понад сім місяців, і ніяких ознак розвитку пухлини у них виявлено не було. Чотири кролики з цієї групи були під нашим наглядом понад рік, потім вони були вбиті. На розтині ніяких ознак розвитку пухлини у них не знайшли.

Отже, з цієї серії дослідів можна зробити висновок, що пухлинні клітини, які не містять агента злоякісності — пухлинородного вірусу, не переносять навіть менш інтенсивного впливу незвичних агентів зовнішнього середовища (дводобове зберігання в рефрижераторі в ампулах з вакуумом).

Пухлинородні віруси виявились стійкими і щодо інших факторів зовнішнього середовища. Наприклад, пухлинородні віруси можуть зберегти свою біологічну активність також і при тривалому їх утримуванні в гліцерині. За даними нашої лабораторії, кусочок пухлинної тканини папіломи кроликів зберігався сім років у суміші гліцерину та фізіологічного розчину кухонної солі і не втратив за цей час своєї біологічної активності. Втирання у скарифіковану поверхню шкіри кроликів цього матеріалу призводило до розвитку у них папілом, типових для даного штаму пухлини. Папіломи у кроликів на шкірі починали розвиватись через три-чотири тижні після прищеплення.

Пухлинородні віруси, в наших дослідках — віруси курячої саркоми і кролячої папіломи, успішно культивувались в організмі курячих зародків. Слід відзначити, що при культивуванні на курячих зародках вірусу курячої саркоми процес малігнізації тканин являє собою своєрідну реакцію організму на пухлинородний вірус, яка залежить, згідно з нашими дослідженнями, від загальної реактивності організму курячих зародків. Так, при культивуванні курячої саркоми на алантоїсній оболонці курячих зародків (158 запліднених курячих яєць) пухлинородний вірус, який потрапляє з імплантованої пухлини в організм ембріона, викликає в його органах, особливо в печінці, альтеративно-некротичні зміни без будь-яких ознак не тільки малігнізації, але й проліферації клітинних елементів. Водночас екстракт з цих органів, введений в організм курчатка віком 14 днів і більше або курки, викликає розвиток типової пухлини — саркоми.

Отже, в результаті наших досліджень ми прийшли до висновку, що реактивність організму курей на пухлинородний вірус змінюється в процесі онтогенетичного розвитку.

Одержані нами дані відповідають положенню, яке в свій час висунув І. І. Мечников, що для розвитку хвороби потрібні певні умови в самому макроорганізмі.

«Недосить того, щоб заразне начало рака потрапило в організм зовні, треба ще, щоб воно знайшло для свого розвитку сприятливий ґрунт» (з доповіді І. І. Мечникова на Міжнародній нараді в Парижі з питання про рак, «Русское слово», 27.X 1910 р., № 247, стор. 2).

В наших дослідках з культивування вірусу папіломи Шопа на алантоїсній оболонці курячих зародків десятидобового інкубування через прокол у шкаралупі вводили туберкуліновим шприцем по 0,05 мл суміші гліцерину і фізіологічного розчину, в якому протягом понад сім років зберігався кусочок папіломи Шопа. В міру використання рідини її замінювали сумішшю цього самого складу, причому кусочок тканини лишався на своєму місці.

Після операції інкубування яєць продовжували. Через п'ять діб з моменту

інокуляції яйця були асептики алантоїсна оболонка дослідження з метою метою роздільно ала яких культивували вір стані піддані висушуванню у вакуумі в замках дами був збільшений доторі при температурі і розчином кухонної солі шкіри.

На місці введення винували типові папіл тього — на початку

Отже, дослід пухлинним щодо організму в організмі курячих зародків на зробити висновок: вірус курячої саркоми злоякісного переродження ливостей. Зокрема, вивчення — заморожування в умовах вакууму іригання в умовах вакууму бластомогенних якостей

Пухлинородні віруси при тривалому (протити) умовах не зберігають активності в тканині організму. І в певних умовах в організмі зародка, що розвивається

Боровский П. Ч. № 22, 1897.

Высокович В. К. ваний, Журн. для норм. октябрь), 1876.

Гамалея Н. Ф.,

Зильбер Л. А.,

Экологические новообр.

К.—Х., 1945.

Зильбер Л. А.,

Медгиз, 1946.

Зильбер Л. А.,

т. VIII, № 1, 1947.

Зильбер Л. А.,

Сов. мед., № 8, 1947.

Зильбер Л. А.,

лезни, М., 1947.

Иоффе В. И., Л.

ская Э. Я., О природе

Вопросы онкологии, в. 18

Кавецкий Р. Е.

в. 2, 1950.

Кавецкий Р. Е.,

патол., т. XIII, в. 5, 1951.

Мечников И. И.,

Русское слово, № 247, 27

Новинский М.,

СПб., 1877.

Подвысоцкий В.

с вопросом об этиологии

інокуляції яйця були розкриті. Як і під час інокуляції, з додержанням правил асептики алянтоїсна оболонка й алянтоїсна рідина були використані для дальшого дослідження з метою виявлення наявності в них пухлинородного вірусу. З цією метою роздрібнена алянтоїсна оболонка й алянтоїсна рідина курячих зародків, на яких культивували вірусний матеріал, були розлиті по ампулах і в замороженому стані піддані висушуванню у вакуумі за описаною вище методикою. Строк висушування у вакуумі в замороженому стані, у порівнянні з нашими попередніми дослідженнями був збільшений до 17 год. 15 хв. Після дводобового зберігання в рефрижераторі при температурі від +4 до +6° С вміст ампул був розведений фізіологічним розчином кухонної солі і шляхом втирання внесений на скарифіковану поверхню шкіри.

На місці введення цього матеріалу у шести дорослих кроликів розвинулись типові папіломи. Вони почали розвиватися наприкінці третього — на початку четвертого тижня.

Отже, досліди показали, що вірус папіломи кроликів, який є гетерогенним щодо організму курячого зародка, можна з успіхом культивувати в організмі курячих зародків, що розвиваються. З наведених даних можна зробити висновок, що пухлинородні віруси (в наших дослідженнях вірус курячої саркоми і вірус папіломи Шопа) пухлини, що зазнає злоякісного переродження, мають ряд властивих їм фізіологічних особливостей. Зокрема, вони резистентні щодо факторів зовнішнього середовища — заморожування при дуже низькій температурі і тривалого зберігання в умовах вакуума. При цьому вони не втрачають властивих їм бластомогенних якостей.

Пухлинородні віруси зберігають свою біологічну активність також при тривалому (протягом багатьох років) перебуванні в гліцерині. В цих умовах не зберігають своєї життєдіяльності пухлинні клітини і нормальні тканини організму. Пухлинородні віруси можна з успіхом культивувати в певних умовах в гетерогенному організмі, зокрема в організмі курячого зародка, що розвивається.

ЛІТЕРАТУРА

- Боровский П. Ф., К вопросу о чужеродных в опухолях, «Врач», т. XVIII, № 22, 1897.
- Высокович В. К., Узлы псороспермий как причина некоторых новообразований, Журн. для норм. и патологич. гистол. и клинич. медицины (сентябрь — октябрь), 1876.
- Гамалея Н. Ф., Пути излечения рака, М., 1946.
- Зильбер Л. А., Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей; Злокачественные новообразования, Acta medica, в. 1, прилож. к журн. «Врач. дело», К.—Х., 1945.
- Зильбер Л. А., Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей, Медгиз, 1946.
- Зильбер Л. А., Вирусная теория происхождения рака, Журн. общ. биол., т. VIII, № 1, 1947.
- Зильбер Л. А., О роли вирусов в происхождении злокачественных опухолей, Сов. мед., № 8, 1947.
- Зильбер Л. А., Вирусы и опухоли, Новости медицины, в. IV, Вирусные болезни, М., 1947.
- Иоффе В. И., Ларионов Л. Ф., Розенталь К. М. и Смойловская Э. Я., О природе так называемого «фактора молока», Новости медицины; Вопросы онкологии, в. 18, 1950.
- Кавецкий Р. Е., Организм і пухлина, Мед. журн. АН УРСР, т. XX, в. 2, 1950.
- Кавецкий Р. Е., Проблемы онкологии в свете учения И. П. Павлова, Арх. патол., т. XIII, в. 5, 1951.
- Мечников И. И., Международное совещание в Париже по вопросу о раке, Русское слово, № 247, 27 октября 1910 г.
- Новинский М., К вопросу о прививании злокачественных новообразований, СПб, 1877.
- Подвысоцкий В. В., О присутствии кокцидий в куриных яйцах в связи с вопросом об этиологии псороспермоза, «Врач», № 1, 1890.

Подвысоцкий В. В., Новые исследования о споровиковых чужеродных, Университ. изв., К., 1893.

Подвысоцкий В. В., Прогресс в вопросе о чужеродных в раках и других опухолях, Русск. архив патол., клинич. мед. и бактериол., т. 1, в. 1, 1876.

Подвысоцкий В. В., Новые точки зрения для обоснования теории раздражения при происхождении раков и других злокачественных опухолей, Русский врач, т. VII, № 22, 1908.

Подвысоцкий В. В. и Савченко И. Г., О паразитизме в раковых опухолях в связи с описанием некоторых споровиковых чужеродных в раковых клеточках, «Врач», т. XIII, № 7, 1892.

Ручковский Б. С., Возрастная реакция организма кур на опухолеродный вирус, Труды конф. по возрастным изменениям обмена веществ и реактивности организма, Изд-во АН УССР, К., 1951.

Савченко И. Г., Дальнейшие исследования над споровиковыми чужеродными в раковых опухолях, «Врач», т. XIII, № 17 и 18, 1892.

Савченко И. Г., Спориковые чужеродные в злокачественных опухолях, Университ. изв., № 4, К., 1895.

Судакевич И. И., О паразитизме при раке, «Врач», т. XIV, № 6, 1893.

Тимофеевский О. Д., Спирні питания етіології пухлин, Мед. журн. АН УРСР, т. XXII, в. 4, 1952.

Тимофеевский О. Д. і Беневоленська С. В., Досліди малігнізації сполучної тканини в експлантатах, Мед. журн. АН УРСР, т. XX, в. 2, 1950.

Щастный А., Материалы для патологической анатомии лейкомии, Журн. для норм. и патолог. гистолог. и клинич. мед. (май — июнь), 1876.

Borrel A., Le problème du cancer., Bull. de l'Inst. Pasteur, T. V, № 12, 13, 14 et 15, 1907.

Rous P., An experimental comparison of transplanted tumor and a transplanted normal tissue capable of growth, J. experim. Med., t. XII, № 3, 1910.

Rous P., Transmission of a malignant new growth by means of a cellfree filtrate, «Jama», v. LVI, № 3, 1911.

Институт фізіології ім О. О. Богомольця
Академії наук УРСР, лабораторія захисних і
компенсаторних функцій.

физиологических свойствах опухолеродных вирусов

Б. С. Ручковский

Резюме

За последние годы в изучении опухолевой болезни произошли существенные сдвиги, намечающие некоторые пути разрешения этой весьма актуальной проблемы. Все большее и большее число сторонников завоевывает вирусная теория происхождения опухолей. Вирусная теория этиологии опухолей с момента ее возникновения и до настоящего времени непрерывно пополняется все новыми и новыми данными, свидетельствующими о ее обоснованности. Опухоли вирусной этиологии описаны у различных представителей животного мира.

Мысль о роли микропаразитов в развитии злокачественных новообразований принадлежит киевскому патологу В. К. Высоковичу (1876). В дальнейшем указания на то, что развитие злокачественных опухолей у животных и человека обуславливается живыми экзогенными агентами, встречаются в работах М. А. Новинского и А. Щастного. В начале XX века выдающиеся русские ученые В. В. Подвысоцкий (1908), И. И. Мечников (1909) и Н. Ф. Гамалея (1910) высказали взгляд о роли в возникновении опухолей невидимых в обычные микроскопы бесконечно малых ультрамикроскопических образований, причем Подвысоцкий называл эти агенты «бесконечно малыми ультрамикроскопическими образованиями», а Мечников и Гамалея называли их уже вирусами.

Крупное место в развитии учения об этиологии опухолей в СССР

занимают исследова

тии злокачественных

Ведущая роль

лей в настоящее вре

Л. А. Зильбера, Р.

Однако, несмотр

последние годы в из

холевой болезни, ост

почти не изучены св

Настоящее сообщ

ских особенностей с

касаются перевивной

зований, которые по

Первым этапом

опухолеродных вир

внешней среды. В ча

тора внешней среды

следующим высуши

мороженном состоян

этого, подвергались

ях вакуума. Получе

вирусы устойчивы по

среды и не утрачива

Опухолеродные

также при длительн

ва, например, в сме

ной соли (по данны

Опухолеродные

кроличьей папиллом

ных зародышей. Ин

низме зародышей ви

представляет собой с

вирус, находящуюся

общей реактивности

пришли к заключени

ный вирус изменяетс

Культивирование

показало, что этот о

жет развиваться в ч

занимают исследования, посвященные изучению роли вирусов в развитии злокачественных опухолей.

Ведущая роль в изучении вирусной природы злокачественных опухолей в настоящее время принадлежит лабораториям А. Д. Тимофеевского, Л. А. Зильбера, Р. Е. Кавецкого и некоторым другим.

Однако, несмотря на существенные сдвиги, которые произошли за последние годы в изучении этиологической роли вирусов в развитии опухолевой болезни, остается еще много неизученных вопросов. В частности, почти не изучены свойства опухолеродных вирусов.

Настоящее сообщение посвящено изучению некоторых физиологических особенностей опухолеродных вирусов. Приводимые нами данные касаются перевивной куриной саркомы и папилломы кролика, новообразований, которые подвергаются злокачественному перерождению.

Первым этапом наших исследований было изучение устойчивости опухолеродных вирусов к влияниям некоторых необычных факторов внешней среды. В частности, были одновременно использованы два фактора внешней среды — замораживание (при температуре -72°C) с последующим высушиванием (при этом создавался вакуум $0,9 \cdot 10^{-3}$) в замороженном состоянии. В ряде опытов опухолеродные вирусы, помимо этого, подвергались длительному (до 29 суток) выдерживанию в условиях вакуума. Полученные данные указывают на то, что опухолеродные вирусы устойчивы по отношению к воздействиям этих факторов внешней среды и не утрачивают присущих им бластомогенных свойств.

Опухолеродные вирусы сохраняют свою биологическую активность также при длительном хранении их в жидкой среде определенного состава, например, в смеси глицерина с физиологическим раствором поваренной соли (по данным нашей лаборатории, свыше семи лет).

Опухолеродные вирусы (в наших опытах вирусы куриной саркомы и кроличьей папилломы) с успехом культивировались в организме куриных зародышей. Интересно отметить, что при культивировании в организме зародышей вируса куриной саркомы процесс малигнизации тканей представляет собой своеобразную реакцию организма на опухолеродный вирус, находящуюся в зависимости, как показали наши исследования, от общей реактивности организма куриных зародышей. Таким образом, мы пришли к заключению, что реактивность организма кур на опухолеродный вирус изменяется в процессе онтогенетического развития.

Культивирование вируса папилломы кролика на куриных зародышах показало, что этот опухолеродный вирус при определенных условиях может развиваться в чужеродном для него организме.