

Про роль печінки в розвитку індукованих бетанафтиламином пухлин сечового міхура у собак

А. Г. Мартиненко і О. М. Горева

Лабораторія компенсаторних і захисних функцій Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР, Київ
Лабораторія експериментальної терапії рака Київського науково-дослідного рентгено-радіологічного та онкологічного інституту

Статистичні дані останніх років вказують на збільшення в ряді країн кількості захворювань на злоякісні пухлини. Висловлюється припущення (Девіс, 1943; Редінг, 1954; Давидовський, 1959; Шабад, 1959, та ін.), що ріст захворюваності на рак пов'язаний з розвитком промисловості, широким застосуванням у виробництві великої кількості різноманітних хімічних речовин, частина яких має канцерогенні властивості, із забрудненням середовища радіоактивними речовинами.

В зв'язку з цим, вивчення так званих професійних шкідливостей набуває особливого значення.

Одним з професійних захворювань, яке становить великий теоретичний і практичний інтерес, є рак сечового міхура у робітників анілінового виробництва.

Американські дослідники (Хюпер та інші, 1938) довели, що одним з хімічних агентів, які спричиняють професійні пухлини сечового міхура, є бетанафтиламін. Ці дані пізніше підтвердили Бонсер (1943) і в Радянському Союзі Нейман із співавторами (1954).

Бетанафтиламін може проникати в організм різними шляхами: через шкіру, легені, шлунково-кишковий тракт. При цьому пухлинним процесом уражується тільки сечовий міхур. В місцях проникнення речовини в організм пухлини не виникають. Це послужило підставою для припущення, що канцерогенна властивість має не сам бетанафтиламін, а продукти його перетворення в організмі.

Дослідами Енгеля (1920, 1921), Вайля (1938), Добрінера (1941), Менсона та Юнга (1950), Бонсер із співавторами (1951) була підтверджена обґрунтованість цього припущення. При дослідженні метаболітів бетанафтиламіну, що виділяються із сечею, найбільшу увагу привернув 2-аміно-1-нафтол. При введенні мишам у сечовий міхур хірургічним шляхом парафіно-воскових кульок з 2-аміно-1-нафтолом і з бетанафтиламином було встановлено, що у тварин, яким вводили кульки з 2-аміно-1-нафтолом, розвинулись пухлини сечового міхура, а кульки з бетанафтиламином канцерогенної дії не виявили.

Досліди Мак-Дональда і Лунда (1954), Скотта і Бойда (1953) показали, що необхідною умовою розвитку пухлин сечового міхура у собак при введенні їм бетанафтиламіну є контакт слизової оболонки сечового міхура з цією речовиною. Без такого контакту пухлини не розвиваються.

Про ро

Отже, до
знає метаболі
церогенні реч
причиною роз
мабуть, основ

Бетанафт
ретворень. Вв
вену у печінк
ланцюгу скла
до деякої мір
(Мартиненко

При введ
вміст уробілі
печінки і зна
танафтилами

Для з'ясув
чінки шляхом
передбачає ств
ступною перев
При такому сп
у загальне кол
нафтилами та

Порушенн
тального крово

В досліді
жили контроле
Екком — Павл

Техніка о
на була прооп
операції була

Всі твари
будь-яких ускл

Як піддо
Через пів

почато введенн

Канцерог

лювали на 1

ваги. Ми змуш

танафтиламін

через рік доза

30 мг/кг, що ст

В перш

тварин не в

гальна в'ял

у них з'явил

лись від їж

лись під ча

Лікува

результатів

На роз

шена, дуже

вим переро

Щоб н

канцероген

не адаптац

печінки час

Після

ло відновл

ними. Доз

Отже, доведено, що бетанафтиламін, потрапляючи в організм, зазнає метаболічних перетворень, внаслідок яких утворюються нові канцерогенні речовини, які виділяються із сечею і служать безпосередньою причиною розвитку пухлин сечового міхура. Однією з таких речовин і, мабуть, основною є 2-аміно-1-нафтол.

Бетанафтиламін проходить в організмі довгий і складний шлях перетворень. Введений через рот, він з кишечника надходить через ворітну вену у печінку. Тому можна припустити, що однією з основних ланок у ланцюгу складних перетворень цієї речовини є печінка. Це припущення до деякої міри підтверджується нашими раніше проведеними дослідями (Мартиненко, 1960).

При введенні собакам бетанафтиламіну у них в сечі збільшувався вміст уробіліну і білірубину. Тому ми спробували дослідити у них роль печінки і значення її функціонального стану в процесі індукування бетанафтиламином пухлин сечового міхура.

Для з'ясування цього питання була застосована методика порушення функції печінки шляхом накладення портокавального анастомозу за Екком — Павловим. Операція передбачає створення сполучення між нижньою порожнистою і ворітною венами з наступною перев'язкою ворітної вени вище сполучення з нижньою порожнистою веною. При такому сполученні двох вен кров, що відтікає від шлунка і кишечника, надходить у загальне коло кровообігу, мінаючи печінку. Таким чином, введений перорально бетанафтиламін також зразу надходить у загальне коло кровообігу, мінаючи печінку.

Порушення бар'єрної функції печінки поглиблюється також порушенням портокавального кровообігу.

В досліді було всього десять собак-самок вагою від 14 до 28 кг, з них три служили контролем, а у семи була зроблена операція портокавального анастомозу за Екком — Павловим.

Техніка операції була нами запозичена у проф. Є. В. Колпакова, і перша тварина була прооперована при його безпосередній консультації. Пізніше модифікація цієї операції була ним опублікована (Є. В. Колпаков, 1960).

Всі тварини перенесли операцію добре. Післяопераційний період пройшов без будь-яких ускладнень.

Як піддослідних, так і контрольних собак утримували на молочно-рослинній дієті. Через півтора місяці після операції була зроблена контрольна цистоскопія і розпочато введення бетанафтиламіну.

Канцерогенну речовину вводили в желатинових капсулах через рот. Дози обчислювали на 1 кг ваги тварини. Розпочали введення з дуже малих доз — 5 мг на 1 кг ваги. Ми змушені були протягом тривалого часу обмежуватись малими дозами, бо бетанафтиламін виявився дуже токсичним для собак з фістулою Екка—Павлова. Лише через рік доза була збільшена до 10 мг/кг і в кінці періоду спостережень доведена до 30 мг/кг, що становило 400—500 мг речовини на добу для кожної тварини.

В перші дні введення канцерогену видимих змін загального стану тварин не відзначалось. Потім у двох собак, Зети і Люми, виникла загальна в'ялість, спостерігалось часте блювання. На п'ятий-шостий день у них з'явилися ознаки гострої загальної інтоксикації: собаки відмовлялись від їжі, весь час лежали, внаслідок погіршення зору наштовхувались під час руху на різні предмети.

Лікування і припинення введення канцерогену не дали будь-яких результатів, і тварини швидко загинули.

На розтині виявлені великі зміни печінки: вона була значно зменшена, дуже тверда, жовтуватого кольору, що було викликано її жировим переродженням.

Щоб не допустити загибелі інших піддослідних тварин, введення канцерогену було припинене. Ми вважали, що через деякий час настає адаптація організму до змінених умов кровообігу і порушені функції печінки частково відновляться.

Після двомісячної перерви (через чотири місяці після операції) було відновлено введення канцерогену восьми собакам, які лишилися живими. Дозували бетанафтиламін ще обережніше, ніж раніше. Почали

з 5 мг/кг через день, і лише через два місяці цю кількість почали вводити щодня. Через 10 місяців почали поступово далі збільшувати дозу і в кінці спостережень довели її до 30 мг/кг. При появі симптомів отруєння введення канцерогену припиняли на кілька днів або більше — до двох тижнів. Іноді на деякий час зменшували добову дозу канцерогену, але потім знову повертались до попередньої дози.

На протязі періоду спостережень більшість піддослідних собак загинула від інтоксикації, вторинної інфекції або з випадкових причин. Але дві тварини жили довго і їм протягом тривалого часу продовжували вводити канцероген. Тому вплив виключення печінки із системи портального кровообігу проявився у них досить чітко в розвитку передпухлинних змін слизової оболонки внаслідок впливу введеного бетанафтиламіну.

В попередніх наших дослідях було виявлено, що першими патологічними змінами слизової оболонки сечового міхура в результаті введення бетанафтиламіну були поліпи запального характеру. Ці утворення часто досить густо вкривали слизову оболонку міхура. Вони дуже одоманітні, кулястої форми, часто бувають на ніжці, нерідко розташовуються за ходом судин.

В цій серії дослідів в результаті введення бетанафтиламіну також виникли запальні поліпи, але тільки у контрольних тварин. У двох піддослідних, що лишились живими, яким за цей час ввели значну кількість канцерогену, таких передпухлинних патологічних змін слизової оболонки сечового міхура не було.

Основні дані щодо кожного собаки подані в наведеній нижче таблиці. З цієї таблиці видно, що у контрольних тварин, яких не піддавали операції накладення фістули Екка—Павлова, виникли загальні поліпи і такі патологічні зміни слизової оболонки міхура, які ведуть до розвитку у собак пухлин сечового міхура при введенні їм бетанафтиламіну. В групі піддослідних собак п'ять тварин загинули в ранні строки. Дві собаки, Трусиха і Тучка, прожили тривалий час і одержали велику кількість канцерогену, але поліпів у них не було констатовано, не було й тих змін слизової сечового міхура, які спостерігались у контрольних тварин.

Кличка собаки	Кількість канцерогену, введеного тварині за весь період спостережень	Скільки прожила собака після першого введення канцерогену	Причина загибелі тварини	Час появи поліпів сечового міхура
---------------	--	---	--------------------------	-----------------------------------

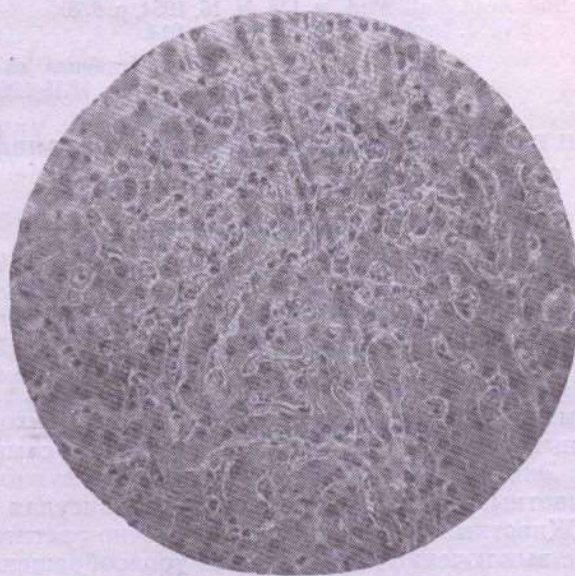
Піддослідні собаки

Люма . . .	730 мг	7 днів	Інтоксикація	Поліпів не було
Зета . . .	440 »	7 »	»	» »
Лисичка . .	17 г	6 міс.	»	» »
Рижка . . .	24 »	5 »	Інтоксикація і вторинна інфекція	» »
Трусиха . .	146 »	19 »	Вторинна інфекція	» »
Бсбик . . .	10 »	4,5 »	Випадкова	» »
Тучка . . .	79 »	21 »	Випадкова	» »

Контрольні

Еася . . .	82,2 г	21 міс.	Випадкова	Через 12 міс.
Дезі . . .	152,5 »	28 »	Рбита	» 16 »
Білка . . .	142 »	28 »	Рбита	» 19 »

При гістологічному дослідженні печінки тварин піддослідної групи виявлені значні порушення структури органу, в тому числі ділянки некрозу печінкових часточок. Протоплазма печінкових клітин бліда, мутна, ядра погано зафарбовуються. Подекуди спостерігалась дезорганізація печінкових балок із значною кількістю сполучнотканинних волокон. Кількість сполучної тканини за ходом міжчасточкових прошарків значно збільшена. Капіляри печінки розширені, здебільшого в ділянці трі-



Мікрофотографія гістологічного препарату печінки собаки Лисички.
Пояснення в тексті.

ад. Ці місця печінкових балок атрофовані. В протоплазмі клітин багато пігменту, ліпофусцину й жиру у вигляді округлих вакуолей.

Ці зміни печінки відображені на мікрофотографії гістологічного препарату печінки собаки Лисички.

Отже, наші дослідження показують, що у контрольних тварин з нормальною функцією печінки введення бетанафтиламіну привело до розвитку поліпів слизової оболонки сечового міхура. Водночас у піддослідних собак, які мали портокавальний анастомоз за Екком—Павловим, таких змін слизової не виявлено. Звідси випливає, що печінка відіграє велику роль у синтезі цих канцерогенних речовин — метаболітів бетанафтиламіну, які безпосередньо призводять до розвитку пухлин сечового міхура при введенні в організм бетанафтиламіну. Крім того, з дослідів видно, що печінка відіграє велику роль у знешкодженні бетанафтиламіну в організмі, оскільки у піддослідних тварин з порушеною функцією печінки введення бетанафтиламіну викликало явища тяжкої інтоксикації, внаслідок чого нерідко тварини гинули.

ЛІТЕРАТУРА

- Давыдовский И. В., Труды X сессии АМН СССР, М., 1959, с. 7.
Колпаков Е. В., Фізіол. журн. АН УРСР, т. VI, № 1, 1960, с. 125.
Мартиненко А. Г., Фізіол. журн. АН УРСР, т. VI, № 6, 1960, с. 785.
Нейман И. М., Синай А. Я., Темкин И. С., Труды Второй всесоюз. конф. урологов, М., 1954, с. 159.

- Шабалд Л. М., Вопросы онкологии, т. V, № 3, 1959, с. 271.
 Bonser G. M., J. Path. Bact., v. 55, N 1, 1943, p. 1.
 Bonser G. M., Clayson D. B., Jull J. W., Lancet, N 2, 1951, p. 286.
 Devis E., J. Urol., N 43, 1943, p. 14.
 Engel H., Zbl. gew. Hyg., N. 8, 1920, S. 81.
 Engel H., Zbl. gew. Hyg., N. 12, 1924, S. 85.
 Hueper W. C., Wiley F. H., Wolfe H. D., J. Ind. Hyg., v. 20, N. 1, 1938, p. 46.
 Manson Z. A. a. Young L., Biochem. J., v. 47, N. 2, 1950, p. 170.
 McDonald D. a. Lund J., J. Urol., v. 71, N. 5, 1954, p. 560.
 Reding R., Bull. Acad. Natl. Med., v. 138, N. 16, 1954, p. 238.
 Scott W., Boyd H., J. Urol., v. 70, N. 6, 1953, p. 914.

Надійшла до редакції
 18.II 1961 р.

О роли печени в развитии индуцированных бетанафтиламином опухолей мочевого пузыря у собак

А. Г. Мартыненко и А. Н. Горевая

Лаборатория компенсаторных и защитных функций Института физиологии
 им. А. А. Богомольца Академии наук УССР, Киев
 Лаборатория экспериментальной терапии рака Киевского научно-исследовательского
 рентгено-радиологического и онкологического института

Резюме

С целью выяснения роли печени в патогенезе опухолей мочевого пузыря, вызванных бетанафтиламином, семи собакам-самкам была наложена фистула Экка—Павлова. Три собаки-самки служили контролем. Всем десяти животным вводили в желатиновых капсулах через рот бетанафтиламин. Животные содержались на молочно-растительной диете.

Для собак с выключенным портальным кровообращением бетанафтиламин оказался чрезвычайно токсичным и большинство из них погибло в результате токсического действия вещества. Некоторые из них погибли от случайных причин.

У всех трех контрольных животных через 12, 16 и 19 месяцев развились полипы мочевого пузыря.

Две подопытные собаки прожили 19 и 21 месяц, но полипов у них обнаружено не было ни при цистоскопии, ни на вскрытии.

On the Role of the Liver in the Development of Betanaphthylamine-induced Tumours of the Urinary Bladder in Dogs

A. G. Martynenko and A. N. Gorevaya

Laboratory of Compensatory and Defensive Functions of the A. A. Bogomoletz
 Institute of Physiology of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev;
 Laboratory of Experimental Cancer Therapy of the Kiev Roentgeno-radiological
 and Oncological Research Institute

Summary

Experiments were conducted on ten female dogs, three serving as controls, and seven being subjected to an Eck-Pavlov fistula operation, which excluded portal circulation. After this all animals received betanaphthylamine administered orally in gelatine capsules.

For dogs with excluded portal circulation betanaphthylamine proved to be extremely toxic, and most of the animals perished from intoxication. Polyps of the urinary bladder developed in all three control animals after 12, 16 and 19 months. Two experimental dogs lived 19 and 21 months but no polyps developed in them.

В про
 хвилі при
 мому конт
 кислот в те
 Було
 кож вивчи
 активного

Дослід:
 В перш
 тодікою Сп
 ностях 2, 5,
 нуклеїнових
 13, 20 і 30
 вміст нукле
 2 вт/см² —
 тири-п'ять т
 В друг
 тивного фос
 значенні вмі
 фосфор вво
 100 г ваги т
 нові кислот
 типу МСТ-1
 кислот. Сім
 2,5 вт/см² і
 3, 7, 13, 20 і

Резу.
 чити, чер
 інтенсивн
 значні, т
 кислот р
 деяке зм
 давали д
 знайдено
 Зага
 ше погли