

для здоровья человека / К.П. Селянкина, Е.А. Борзунова, С.П. Сайченко и др. // Гиг. и сан. — 2007. — № 3. — С. 30-32.

31. Mechanisms of carcinogenesis: contributions of molecular epidemiology / P. Buffler (ed.) (IARC Scientific Publications № 157). — Lyon: IARC, 2004. — 450 p.

32. Effects of environmental benzene: micronucleus frequencies and haematological values in traffic police working in an urban area / F. Maffei, P. Hrelia, S. Angelini et al. // Mutat. Res. Genet. Toxicol. and Environ. Mutagen. — 2005. — V. 583, № 1. — P. 1-11.

33. Обстеження та районування території за ступенем впливу антропогенних чинників на стан об'єктів довкілля з використанням цитогенетичних методів. (Методичні рекомендації). — Дніпропетровськ: НГУ: Мін. освіти і науки України, 2007. — 25 с.

34. Mutations in ras genes in experimental tumours of rodents / R.C. Sills, G.A. Boorman, J.E. Neal et al. // The Use of Short- and Medium-term Tests for Carcinogens and Data on genetic Effects in carcinogenic Hazard Evaluation. — 1999. — P. 55-87.

35. Risk Assessment in Immunotoxicology / M.I. Juster, C. Portier, G. Pait et al. // Fundam. and Appl. Toxicol. — 1992. — V. 18. — P. 2-200.

36. Moncevicute-Eringiene E. Disturbances of immunohomeostasis as endogenous risk factors of cancer and other diseases and indicators of environmental contamination / Moncevicute-Eringiene E. // Vežio profilaktikos problemos. — Lietuvos mokslas, 2001. — P. 88-122.

37. Campanella L. Analytical chemical considerations on tumor genesis / L. Campanella // Экспер. онкология. — 2007. — № 23. — С. 76-77.

38. Разработка подходов к использованию показателей оксидантного равновесия организма для оценки рисков здоровью от загрязнений атмосферного воздуха / Л.В. Хрипач, Т.Д. Князева, Н.С. Скворцова и др. // Гиг. и сан. — 2006. — № 5. — С. 37-41.

39. Gričiute L. Review of research on cancer prevention at the Institute of Oncology, Vilnius University / L. Gričiute, S. Uleckiene // Acta medica Lituanica. — 2007. — V. 14, № 3. — P. 146-148.

Надійшло до редакції 02.10.08.

A QUESTION ON THE FORMING OF DNA-CONTENT VIRUSES MATURE STATE IN MALIGNANT TUMORS

Jagofarova M.G., Evtushenko A.I., Balenko N.V.

К ВОПРОСУ ОБРАЗОВАНИЯ ЗРЕЛОЙ ФОРМЫ ДНК-СОДЕРЖАЩИХ ВИРУСОВ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ



**ЯГОФАРОВА М.Г.,
ЕВТУШЕНКО А.И.,
БАЛЕНКО Н.В.**

Государственное учреждение
"Институт гигиены
и медицинской экологии
им. А.Н. Марзеева
АМН Украины",
г. Киев

*ДО ПИТАННЯ УТВОРЕННЯ
ЗРІЛОЇ ФОРМИ ДНК-ВМІСНИХ
ВИРУСІВ У ЗЛОЯКІСНИХ
НОВОУТВОРЕННЯХ*

**Ягофарова М.Г.,
Євтушенко А.І.,
Баленко Н.В.**

*Висловлюється гіпотеза щодо
ролі ДНК-вмісних
герпесвірусів у розвитку
зляжкісних пухлин людини.
Висунуто припущення, що
віруси можна виділити із
пухлин за умов, коли вони
утворюють продуктивну форму
і залишають пухлинні клітини.
На думку авторів, продуктивні
форми герпесвірусів
утворюються у зляжкісних
пухлинах за таких умов: у
живому організмі онкохворих у
клітинах поверхневих шарів
епітеліальних пухлин, що
закономірно гинуть (апоптоз),
і/або у клітинах епітеліальних
та неепітеліальних пухлин, що
гинуть внаслідок смерті
онкологічного хворого.*

*Наведено результати
особистих досліджень та дані
літератури, що підтверджують
ці припущення.*

огласно современным представлениям рак — это полиэтиологическое заболевание [1]. Твердо установлено, что злокачественные опухоли могут вызываться химическими, физическими и биологическими агентами. К числу последних относятся также опухолеродные вирусы.

Сторонники вирусной теории считают, что вирусы ассоциированы этиологически с развитием большинства опухолей [2].

На сегодня доказано, что действительно ряд опухолей как у животных, так и у человека связан с действием вируса [1]. Среди вирусов опухолей человека идентифицированы ДНК-содержащие вирусы из группы паповавирусов — вирусы папилломы и кондиломы слизистых оболочек ано-генитальной области, вирусы рака шейки матки, рака влагалища и penis; ДНК-содержащий вирус Эпштейна-Барра из группы герпесвирусов, ассоциированный с лимфомой Беркитта, неходжкинскими лимфомами, болезнью Ходжкинса и раком носоглотки; вирусы гепатитов человека — ДНК-содержащий вирус гепатита В и РНК-содержащий вирус гепатита С, которые могут вызывать опухоли печени.

К РНК-содержащим вирусам (ретровирусам) человека относятся Т-клеточный лимфотропный вирус человека, связанный с возникновением лейкозов, лимфом; два типа вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ-1; ВИЧ-2), связанные с синдромом приобретенного иммунодефицита и развитием саркомы Капоши, неходжкинских лимфом.

Вопрос о возможной связи вирусов с развитием других форм и локализаций опухолей до сих пор остается невыясненным.

В качестве одного из аргументов невирусной этиологии

опухолей противники вирусной теории приводят отсутствие доказательств наличия в них вирусов.

Однако к настоящему времени установлено, что ДНК-содержащие онкогенные вирусы группы герпеса (вирус Эпштейна-Барра, ассоциированный с лимфомой Беркита, раком носоглотки у человека, вирус герпеса павианов саймири и ателес, вызывающие злокачественные лимфопротиферативные заболевания у обезьян) не образуют зрелую форму в клетках злокачественных опухолей в организме больного, так как эти клетки являются для них непермиссивными [2-5]. Трансформация клетки этими вирусами и образование зрелого вируса рассматриваются как процессы взаимоисключающие [2]. А при непродуктивной форме инфекции вирус может оставаться незамеченным в течение многих лет [2]. В этом отношении поучительной является история обнаружения умеренных фагов. Известны случаи, когда при интенсивном многолетнем (более 20 лет) изучении клетки-хозяина инфекции ее вирусом (фагом) оставалась незамеченной [5]. Отсюда следует, что даже в тех опухолях, из которых никто и никогда не выделял вирусы, возможное их присутствие в клетках опухоли исключить нельзя, а опираясь на те данные, о которых речь будет идти ниже, даже высоковероятно.

Основоположник вирусогенетической теории развития опухолей Л.А. Зильбер писал: "Если существуют условия, при которых клетка инкорпорирует геном вируса, то должны существовать условия, при которых клетка его потеряет" [6].

Целью нашей работы были поиски условий, при которых ДНК-содержащие вирусы покидают геном опухолевой клетки, образуя зрелые частицы. О некоторых результатах этих поисков пойдет речь ниже.

В литературе имеются данные о том, что ДНК-содержащие онкогенные вирусы при некоторых злокачественных и доброкачественных опухолях человека и животных образуют зрелую форму в живом организме лишь в наружных слоях клеток опухолей, смерть которых, как и в нормальном эпителии, является запрограммиро-

ванной (апоптоз), т.е. закономерной. Это прежде всего вирус простого герпеса (ВПГ), тип 2, ассоциированный с карциномой шейки матки, и вирус контактиозных бородавок у человека; вирус болезни Марека (лимфомы) у кур и вирус папилломы Шоупа у кроликов [2, 3].

В этом отношении представляют интерес сообщения о том, что ДНК-содержащие вирусы герпеса, связанные с лимфомами человека и обезьян (вирус Эпштейна-Барра, вирус герпеса павианов саймири и ателес), имеют общее свойство: не образуя зрелой формы в организме больных лимфомой, все они образуют ее при культивировании опухолевых клеток, а также клеток крови больного человека или животного в чувствительных культурах *in vitro* [3-5]. Как известно, продолжительность жизни клеток в культуре ограничена: после определенного количества генераций клетки культуры погибают (кроме перевиваемых культур). Из приведенных данных следует, что онкогенные вирусы завершают свой полный цикл онтогенеза в закономерно погибающих клетках, т.е. в организме больных (человека, животных) в погибающих и слущивающихся клетках опухолей или, как в последнем случае, первичных клеточных культурах. Смерть наружных слущивающихся клеток эпителиальных опухолей закономерна, именно в этих клетках ДНК-содержащие онкогенные вирусы образуют зрелую форму.

Учитывая эти данные, а также тот факт, что смерть больного любым злокачественным заболеванием сопровождается массовой гибелью опухолевых клеток, а все случаи завершения полного цикла онтогенеза известных в настоящее время онкогенных вирусов этой группы наблюдаются только в погибающих опухолевых клетках, логично предположить, что смерть больного любым злокачественным новообразованием завершается массовым образованием зрелых частиц ДНК-содержащих онкогенных вирусов.

Как возникла эта мысль? Оказывается, в природе существует явление, когда в тех биологических системах хозяин-паразит, где заболевание, вызываемое паразитом, всегда смертельное, полный

цикл онтогенеза паразита, т.е. образование потомства, завершается сразу и только после смерти хозяина.

Этот феномен, очевидно, можно объяснить эволюционно сложившимися взаимоотношениями между организмом хозяина и организмом паразита, вызывающим всегда смертельное заболевание, которое заключается в выработке механизмов сохранения вида путем завершения полного цикла онтогенеза паразита с образованием зрелых форм сразу после смерти хозяина. Ярким примером этого является развитие гриба чаги, паразитирующего на березе. Оказывается, что чага в массовом количестве образует необходимые для размножения споры только и сразу после отмирания дерева в результате полного прорастания и разрушения его ствола грибом. Созревание спор возможно также и при жизни березы в омертвевшей коре, соприкасающейся с телом гриба. Аналогом этого явления в отношении вирусиндуцированных опухолей, на наш взгляд, являются приведенные выше примеры образования зрелой формы онкогенного вируса в наружных погибающих клетках опухоли.

В этих случаях вирус выступает в роли паразита, организм больного — в роли хозяина, а заболевание, вызываемое паразитом, всегда смертельно.

Образование зрелых частиц ДНК-содержащих онкогенных вирусов в наружных слущивающихся клетках опухоли привело нас еще к одному сопоставлению, которое, на наш взгляд, представляет определенный интерес. Мы сравнили два явления: образование зрелой формы ДНК-содержащих вирусов, с одной стороны, и наиболее доброкачественное течение рака кожи по сравнению с другими локализациями рака, с другой стороны. Это привело к мысли о взаимосвязи этих явлений и возможном влиянии образования зрелых вирусных частиц на течение и степень злокачественности раковых опухолей. Нам представляется маловероятным, что сочетание этих двух факторов является просто совпадением, между ними, на наш взгляд, должна существовать причинно-следственная связь. Количество

A QUESTION ON THE FORMING OF DNA-CONTENT VIRUSES MATURE STATE IN MALIGNANT TUMORS
Jagofarova M.G., Evtushenko A.I., Balenko N.V.
The hypothesis about possible role of DNA-content herpes virus in development of human malignant tumors that nobody has given off virus yet are discussed. The purpose of this work was to search the conditions when oncogenic virus turns into mature form and leaves the tumor cells. To authors mind there are two next conditions when oncogenic virus forms mature state: in naturally dying

cells (apoptosis) of superficial layers of epithelial tumors in cancer patient organism; in epithelial and non-epithelial tumor cells after cancer patient death at once. The own investigations and literature data supporting these opinions are presented. Hence, to give off ontogeny virus it is necessary to study the next materials: tumor tissues of after cancer patient death at once; secretions of cancer patient organism that contained desquamated tumor cells; skin of malignant lymphoma and leucosis patients.

слушивающихся клеток при раке кожи — наибольшее по сравнению с другими локализациями рака. Если в них происходит образование зрелых вирусных частиц, то количество зрелого вируса при раке кожи является также наибольшим по сравнению с остальными локализациями. Если количество зрелого вируса, как мы предполагаем, действительно влияет на течение рака, то течение более наружных локализаций рака должно быть более доброкачественным и наоборот, глубокие локализации рака должны протекать более злокачественно.

В связи с вышеизложенным в задачу работы входило

□ проведение сравнительного вирусологического исследования тканей злокачественных опухолей, взятых у онкобольных при хирургических вмешательствах и умерших от злокачественных новообразований;

□ по показателям 5-летней выживаемости больных злокачественными эпителиальными опухолями сравнение течения рака при наружных и внутренних локализациях в некоторых системах организма.

Учитывая то, что более наружные локализации рака легче диагностируются, чем опухоли более глубоких локализаций, для исключения влияния сроков диагностики опухолей на результаты лечения, кроме общего показателя 5-летней выживаемости больных после радикального лечения, использовался этот же показатель для отдельных стадий опухолевого процесса.

Объект и методы исследований. Объектом исследования для решения первой задачи были ткани злокачественных новообразований, взятых у онкобольных, лечившихся в Киевском городском онкодиспансере, при операционных

вмешательствах и умерших от злокачественных опухолей.

Секционный материал представлен 45 образцами тканей онкобольных, включавших рак желудка, пищевода, легкого, яичника и шейки матки, почек и мочевого пузыря, молочной железы, печени и их метастазы; опухоли спинного мозга, подчелюстной железы, яичка и предстательной железы, меланому кожи, лимфогранулематоз, ретикулосаркому брюшной полости.

Образцы операционного материала включали ткани рака молочной железы, желудка, прямой и поперечно-ободочной кишки, мочевого пузыря. Всего исследовано 24 пробы.

Для вирусологического исследования кусочки ткани весом 3 г измельчали ножницами до однородной массы, из которой на растворе Хэнкса готовили 10% суспензию. После трехкратного замораживания и оттаивания с последующим центрифугированием собирали надосадочную жидкость, которая и подвергалась вирусологическому исследованию после обработки антибиотиками. Вирусы выделяли на перевиваемых (Vero и/или HEp-2) и первичной (фибробласты эмбрионов человека — ФЭЧ) культурах клеток путем четырех-шестикратного пассирования. Идентификация вирусов проводилась с помощью реакции вируснейтрализации [7]: энтеровирусов по методу бляшек под бентонитовым питательным покрытием и вирусов простого герпеса (ВПГ) — по цитопатогенному действию [7].

Противогерпетическую сыворотку получали путем иммунизации кроликов (шиншилла, масса тела 2,5 кг) вирусом простого герпеса, 1 тип, штамм 2, полученном в Институте вирусологии АМН СССР им. Д.И. Ивановского. Вирус предвари-

тельно инактивировали раствором формалина 1:2000 при 37°C в течение 24 часов [7]. Иммунизацию проводили пятикратно с интервалом 7 дней, вводя внутримышечно по 2 мл вирусосодержащей жидкости с титром 10^4 ТЦПД 50/0,1 мл без адьюванта. Спустя 2 недели после окончания иммунизации собирали сыворотку и определяли ее титр в реакции вируснейтрализации на культуре клеток Vero. В последующих исследованиях для идентификации вновь выделенных вирусов использовали противогерпетическую иммунную сыворотку в рабочем разведении 1:8.

Для решения второй задачи изучали показатели выживаемости онкобольных по данным литературы.

Результаты исследований и их обсуждение. При исследовании операционного материала опухолей, а также контрольных проб органов и тканей вирус выделить не удалось.

Из проб тканей злокачественных новообразований, взятых у 34 умерших онкобольных, выделены следующие вирусы: 6 вирусов простого герпеса, 1 тип (ВПГ-1 — рак желудка и его метастаз в яичник, рак почки, два метастаза рака легкого, лимфогранулематозный узел); 6 вирусов Коксаки В₃; 1 вирус Коксаки В₅; 6 вирусов не удалось идентифицировать, из них два вируса — бляшкообразующие.

На электронно-микроскопических фотоснимках представлены вирусы ВПГ-1, выделенные из секционного материала.

Таким образом, выделение из секционного материала, взятого у умерших онкобольных, вируса простого герпеса, 1 тип (ВПГ-1) при отрицательных результатах исследований операционного материала и контрольных проб тканей подтверждает наше предположение об

образовании ДНК-содержащих вирусов при злокачественных новообразованиях сразу после смерти больного, что можно рассматривать как предполагаемое нами завершение полного цикла онтогенеза паразита сразу после смерти хозяина в биологической системе "хозяин-паразит", где заболевание, вызываемое паразитом, всегда смертельное.

Для решения второй задачи нами было проанализировано течение рака различных локализаций по данным литературы, подробный анализ которых приведен нами ранее [8].

Результаты этого анализа показали следующее. Наиболее доброкачественное течение рака, по сравнению с другими эпителиальными опухолями, которое, согласно нашему предположению, может быть связано с образованием зрелого вируса, свойственно для рака кожи.

Для рака кожи характерным являются медленное развитие и преобладание экзофитных форм роста над эндофитными. Так, из 1665 больных раком кожи экзофитный рост наблюдался в 96,8% случаев, глубоко проникающий рост — в 3,2%. При этом до развития 2-й стадии рака кожи обычно проходит 5-6 лет, 3-й стадии — 10-15 лет. Если заболевание связано с вирусом, то наиболее благоприятные условия для образования зрелых форм создаются при экзофитном росте, когда, как и в условиях нормальной кожи, происходит запрограммированное отмирание и слущивание верхних

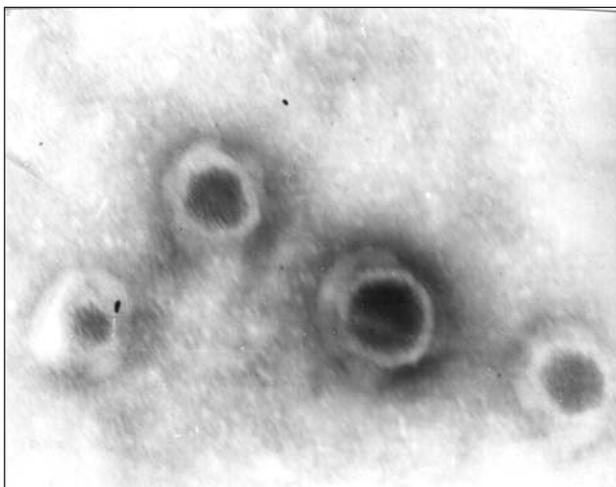
слоев эпидермальных клеток. При опухолях именно в этих клетках возможно образование зрелых частиц вируса и их поступление в окружающую среду. Возможно, это определяет низкую частоту метастазов, составляющую при раке кожи 10%, причиной которой может быть ухудшение условий для образования зрелых форм вируса при метастазировании. Базалиома, как известно, практически не дает метастазов.

Сравнительное течение рака наружных и внутренних локализаций изучали по показателям 5-летней выживаемости больных после радикального лечения. Была изучена динамика общего показателя 5-летней выживаемости при опухолях в направлении от "дистальных" к "проксимальным" локализациям в дыхательной системе (рак гортани, рак легкого); желудочно-кишечном тракте (рак прямой кишки, толстой кишки, тонкой кишки, желудка, пищевода); женской половой сфере (рак шейки матки, эндометрия и яичника). Сравнивали также показатель общей 5-летней выживаемости при внутривисцеральном раке и общем для всех клинико-анатомических форм рака молочной железы. Величину этого показателя сравнивали также для одних и тех же стадий рака разных локализаций.

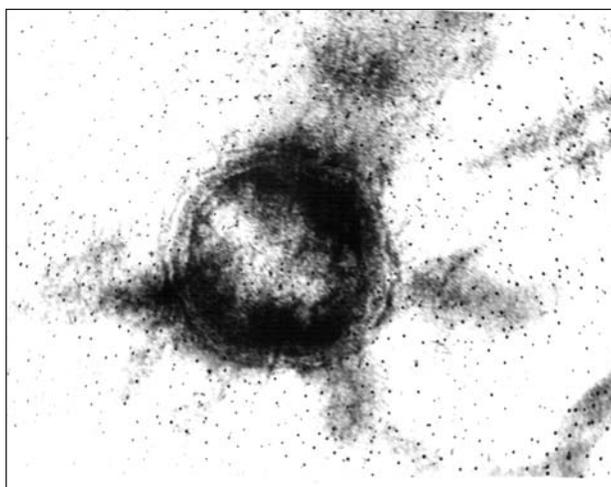
Ниже приводятся только усредненные показатели 5-летней выживаемости больных при разных локализациях рака, вычисленных нами по данным литературы [8].

Рисунок 1

Вирус простого герпеса, тип I, выделенный из ткани рака желудка. Электронный микроскоп. Ув. x 30 000.



Вирус простого герпеса, тип I, выделенный из ткани рака почки. Электронный микроскоп. Ув. x 30 000.



Так, установлено, что показатели общей 5-летней выживаемости составляют при раке гортани $57,5 \pm 1,3\%$, что выше, чем при раке легкого — $32,7 \pm 1,4\%$.

Усредненные показатели 5-летней выживаемости по стадиям при раке гортани и раке легкого составляют

□ для 1-й стадии: гортань — $87,7 \pm 4,83\%$; легкое — $52,4 \pm 6,6\%$;

□ для 2-й стадии: гортань — $70,4 \pm 4,6\%$; легкое — $45,7 \pm 4,8\%$;

□ для 3-й стадии: гортань — $47,0 \pm 4,6\%$; легкое — $15,7 \pm 2,3\%$.

Следует заметить, что различия 5-летней выживаемости между раком гортани и легкого статистически достоверны (общая 5-летняя выживаемость — $p < 0,001$; 1-я стадия — $p < 0,01$; 2-я стадия — $p < 0,01$; 3-я стадия — $p < 0,001$).

Аналогичная закономерность выявлена и при опухолях других систем организма.

При рассмотрении опухолей желудочно-кишечного тракта за "дистальную" локализацию рака условно взяли рак прямой кишки, принимая во внимание направление движения кишечного содержимого, а с ним и слушающихся погибающих клеток опухолей; за "проксимальную" — рак пищевода.

При этом общая 5-летняя выживаемость при раке прямой кишки в среднем составляет $54,1 \pm 2,3\%$; раке толстой кишки — $45,7 \pm 2,3\%$; раке тонкой кишки — $25,3 \pm 3,7\%$; раке желудка — $24,0 \pm 2,1\%$; раке пищевода — $10,0 \pm 2,7\%$.

В то же время 5-летняя выживаемость для одних и тех же

Рисунок 2

стадий рака прямой кишки и рака желудка составляет

□ 1-я стадия: рак прямой кишки — $87,7 \pm 3,6\%$; рак желудка — $59,8 \pm 7,0\%$; $p < 0,01$

□ 2-я стадия: рак прямой кишки — $68,7 \pm 4,7\%$; рак желудка — $50,0 \pm 2,0\%$; $p < 0,01$

□ 3-я стадия: рак прямой кишки — $32,3 \pm 2,8\%$; рак желудка — $21,3 \pm 2,5\%$; $p < 0,02$.

В женской половой сфере за наружную локализацию принимали рак шейки матки, за внутреннюю — рак яичников. Рак эндометрия занимает промежуточное положение. Общая 5-летняя выживаемость при раке органов женской половой сферы составляет

□ рак шейки матки — $58,6 \pm 3,3\%$;

□ рак эндометрия — $72,3 \pm 2,0\%$;

□ рак яичника — $24,3 \pm 3,3\%$.

Женская половая сфера — единственная из рассмотренных система нашего организма, в которой выживаемость при более наружной локализации (раке шейки матки) ниже по сравнению с более глубокой локализацией — раком эндометрия. На первый взгляд, это противоречит гипотезе о возможной связи между образованием зрелой формы вируса и течением рака. Оказалось, что это один из самых значимых фактов в пользу нашего предположения, так как тело матки — единственный орган из всех, где происходит регулярное слущивание эпителия. Таким образом, имеет место сочетание регулярного слущивания эпителия в теле матки и более высокой выживаемости при раке этой, более глубокой локализации по сравнению с выживаемостью при более наружной локализации органов женской половой сферы — раке шейки матки. Сочетание этих двух фактов не может быть простым совпадением. На наш взгляд, между ними имеется причинно-следственная связь. Исходя из этого большой интерес представляют данные о 5-летней выживаемости больных раком эндометрия до менопаузы и в период менопаузы. В двух группах больных этот показатель составил до менопаузы $70,0-92,9\%$; в период менопаузы — $43,5-60,3\%$. Этот факт, по нашему мнению, также является аргументом в пользу суще-

ствования связи между слущиванием поверхностных клеток опухоли и предполагаемым нами образованием в них зрелого вируса и течением рака.

Выживаемость по стадиям при раке органов наружной и внутренней локализации женской половой сферы оценивали на примере рака шейки матки и рака яичников. Установлены следующие показатели 5-летней выживаемости по стадиям при этих локализациях рака:

□ 1-я стадия: рак шейки матки — $86,0 \pm 2,3\%$; рак яичников — $58,9 \pm 3,9\%$; $p < 0,001$;

□ 2-я стадия: рак шейки матки — $62,3 \pm 4,4\%$; рак яичников — $47,4 \pm 2,3\%$; $p < 0,05$;

□ 3-я стадия: рак шейки матки — $38,9 \pm 2,3\%$; рак яичников — $21,3 \pm 5,6\%$; $p < 0,05$.

5-летняя выживаемость при внутрипротоковом раке молочной железы ("дистальная" локализация) составляет $90,6-96,8\%$, что почти на 40% превышает этот показатель для всех клинко-анатомических форм рака молочной железы, который составляет $56,4\%$.

Таким образом, проведенный анализ данных литературы относительно показателей выживаемости онкобольных в зависимости от локализации (более поверхностной, более глубокой) в пределах одной системы организма и в зависимости от стадии злокачественной опухоли показал наиболее доброкачественное течение локализации, где естественным образом сложились наиболее благоприятные условия для слущивания омертвевших клеток — рака кожи. Установлено снижение показателя 5-летней выживаемости при раке органов ряда систем организма в "проксимальном" направлении, то есть по мере уменьшения количества слущивающихся клеток, наиболее выраженное при сравнении одних и тех же стадий опухолевого процесса. Экзофитные формы рака протекают более благоприятно, чем эндофитные.

Поскольку онкогенные герпесвирусы при некоторых опухолях образуют зрелую форму лишь в слущивающихся клетках, можно предположить существование причинно-следственной связи между количеством образующихся зрелых форм вируса в этих клетках и течением рака. Чем больше об-

разуется зрелых частиц вируса, тем благополучнее течение рака и больше показатель 5-летней выживаемости и, наоборот, наблюдается более быстрое и злокачественное течение рака при более глубоких локализациях и эндофитных формах "наружных" локализаций опухолей, что, вероятно, связано с тем, что смерть организма-хозяина приближает завершение цикла онтогенеза вируса с образованием зрелых форм. Такая форма взаимосвязи, на наш взгляд, возможна и необходима в тех биологических системах "хозяин-паразит", где заболевание, вызванное паразитом, всегда смертельное. Она является отражением эволюционно сложившихся механизмов выживания и обеспечения сохранения вида (паразита).

В онковирусологии имеется ряд данных, свидетельствующих в пользу нашей гипотезы. Так, по мере старения асцитной гепатомы 22А резко увеличивается число клеток с фрагментированными ядрами и внутриядерными включениями:

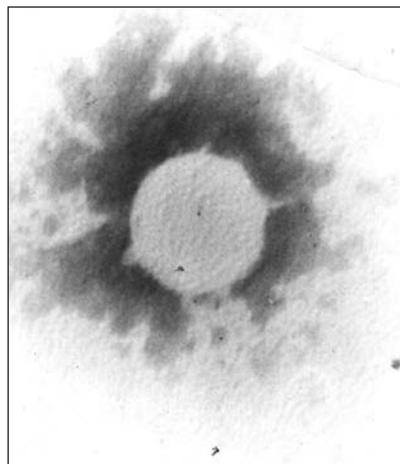
□ в 6-тисуточной опухоли их количество составляет $15 \pm 9,3\%$;

□ в 14-тисуточной — $196 \pm 53\%$;

□ в 18-тисуточной — $453 \pm 51\%$.

В старой опухоли Эрлиха в фазе S снижен синтез ДНК, в периоде G_2 активируется синтез РНК, а в ядрах при этом всегда обнаруживается белок, отсутствующий в ядрах размножающихся клеток. Белок с такими свойствами обнаружен

Рисунок 3
Вирус простого герпеса, тип I, выделенный из опухолевой ткани при лимфогрануломатозе. Электронный микроскоп. Ув. х 30 000.



в 13 перевиваемых и индуцируемых опухолях животных. Такое соотношение синтезов ДНК, РНК и белка во времени в клетках старой опухоли может быть оценено как состояние, предшествующее образованию зрелого вируса. После репликации ДНК транскрибируются поздние вирусные РНК с последующим синтезом белков капсида или их предшественников. То, что этот белок обнаружен именно в ядре, возможно, имеет особый смысл, так как при образовании зрелых ДНК-содержащих вирусов белок капсида, синтезируемый в цитоплазме, транспортируется в ядро.

В аспекте рассматриваемого вопроса представляет интерес проанализировать данные об образовании зрелой формы герпетического вируса при лимфомах.

Лимфома Марека, при которой доказана горизонтальная передача инфекции, вызывается вирусом группы герпеса и представляет собой заразное заболевание кур, характеризующееся развитием лимфоматозных опухолей внутренних органов и лимфоидной инфильтрацией периферических нервов. Большая часть клеток органов и тканей цыплят с болезнью Марека инфицирована этим вирусом в форме непродуктивной инфекции, при которой вирус может быть активирован культивированием этих клеток *in vitro*. Единственным местом, где определяется онкогенный вирус, являются клетки эпителия перьевых фолликулов, усиленному слущиванию которых способствуют дегенеративные процессы, вызываемые вирусом в коже.

Так как с вирусами группы герпеса связаны также лимфомы у человека и обезьян, представляет интерес выяснить, не является ли эпителий волосяных мешочков местом массового образования зрелой формы при лимфомах у приматов? Эпителий волосяных мешочков у приматов, как и эпителий перьевых фолликулов птиц, также подвергается кератинизации и слущиванию, поэтому нет принципиальной разницы между перьевым фолликулом у птиц и волосяным мешочком у приматов в плане возможной репликации герпесвирусов при лимфомах. Для выяснения воз-

можности репликации герпесвирусов в коже при лимфомах у человека и обезьян нами проанализированы данные литературы.

При сравнении лимфом у птиц и человека, прежде всего, обращает на себя внимание тот факт, что при лимфомах у человека, как и у кур, часто поражается кожа [9-11]. Вирус Эпштейна-Барра, ассоциированный с лимфомой Беркита, также вызывает кожную сыпь. Кожные поражения часто наблюдаются при лейкозах. Особенно часто они встречаются при хроническом лимфолейкозе. При этом указывается, что лимфоидная лейкемия является наиболее "дерматологической" [11].

Для лимфолейкоза характерно также обострение существующих кожных заболеваний. При этом виде лейкоза изменения в коже длительное время могут быть единственным признаком заболевания. Наиболее ранним симптомом некоторых форм лейкоза является кожный зуд, который нередко развивается раньше клинических проявлений лейкоза.

Одним из частых неспецифических кожных поражений при хроническом лимфолейкозе является опоясывающий лишай. Из 42 случаев лейкоза, осложненного опоясывающим лишаем, у 34 диагностирован лимфолейкоз. У большинства больных кишечной лимфомой в анамнезе зафиксирован герпетиформный дерматит. У павианов гамадрилов, заболевших во время вспышки гемобластоза в Сухумском питомнике, часто отмечалось поражение кожи [4]. При злокачественной лимфоме у кроликов, вызванной вирусом герпеса Саймири (ВГС), также поражается кожа.

Алейкемическая и сублейкемическая формы хронического лимфолейкоза сопровождаются, как правило, поражениями кожи [11]. Если кожа действительно является местом репликации герпетического вируса при лейкозах, то при лимфолейкозе в ней происходит гибель большого количества лимфоцитов. Это может быть причиной того, что уровень лейкоцитов в крови больных лимфолейкозом с поражением кожи или совсем не повышается, или повышается незначительно.

Особый интерес представляют кожные формы лимфом — грибовидный микоз и синдром Сезари. Оба заболевания являются Т-клеточными злокачественными лимфомами, при которых всегда поражается кожа. Для обеих форм лимфом характерно наличие в периферической крови своеобразных клеток с измененными ядрами — клеток Сезари. Примечательно, что клетки Сезари размножаются в коже, особенно в эпидермисе. Авторадиографическим методом показано, что клетки Сезари в коже не образуются. Отмечаются три "отсека" на пути следования клеток Сезари: пораженный орган, кровь и кожа. При исследовании в световом и электронном микроскопах обнаруживаются характерные изменения ядер этих клеток. Они становятся складчатыми, гиперхромными, хроматин концентрируется по периферии ядра. Сразу же отметим, что вирус простого герпеса также вызывает краевое распределение хроматина, концентрацию его по периферии ядра — "маргинация" ядра. Нам хочется подчеркнуть сходство в изменениях хроматина в ядрах клеток при синдроме Сезари и в клетках, инфицированных вирусом простого герпеса. Сходные изменения ядер (складчатость, гиперхроматоз, внутриядерные включения), которые наблюдаются при кожных формах злокачественных лимфом (синдроме Сезари и грибовидном микозе), являются по сути внутриядерными включениями, которые наблюдаются при образовании герпесвируса.

При лимфомах у птиц, человека и обезьян в крови обнаруживается высокий титр антител к соответствующему вирусу группы герпеса: при лимфоме Марека у кур — к вирусу герпеса болезни Марека, при лимфоме Беркита — к вирусу Эпштейна-Барра, при перевивном гемобластозе у павианов — к вирусу герпеса павианов. Наряду с этим часто наблюдается здоровое носительство антител среди кур, людей, приматов к вышеперечисленным вирусам, однако титр их низкий.

Большой интерес представляет сообщение о том, что после подкожного введения безволосым мышам ткани рака

носоглотки, содержащей геном вируса Эпштейна-Барра, путем изучения в световом и электронном микроскопах получены доказательства репликации этого вируса в коже мышей. Этот факт, на наш взгляд, имеет принципиальное значение, так как он показывает, что не только у птиц, но и у млекопитающих возможна репликация герпесвирусов в коже. Следует отметить, что литература буквально "нафарширована" данными о поражениях кожи при злокачественных лимфомах и лейкозах у человека [9-11]. Подчеркивается давно известный факт, что заболевания кожи являются спутниками лейкозов. По нашему мнению, поражения кожи при лейкозах являются не только спутниками лейкозов. Высока вероятность, что кожа является местом массового образования зрелых вирусов в погибающих клетках при жизни больного. Этому способствуют движение лейкозных клеток с током крови и возможность в связи с этим "застревать" в коже. В итоге происходит массовое образование зрелых вирусов в коже больного и завершение полного цикла онтогенеза вируса.

В связи с этим нельзя обойти вопрос о заразности этих заболеваний. Как известно, вспышки лимфомы Беркита наблюдаются среди жителей племен Африки и Новой Гвинеи. В цивилизованных странах регистрируются только спорадические случаи этой лимфомы. Наблюдалась также вспышка перевивного гемобластоза в стаде обезьян в Сухумском питомнике. Заслуживает внимания то, что горизонтальная передача лимфомы среди кур, обезьян и людей наблюдается в популяциях, для которых характерно тесное генетическое родство: куры в одном хозяйстве, обезьяны в питомнике представляют собой в какой-то степени инбридинг. Это также относится к жителям племен Африки и Новой Гвинеи, которые представляют собой ограниченные человеческие популяции, где браки между родственниками являются скорее правилом, чем исключением [12]. Отсутствие вспышек лимфомы Беркита в цивилизованных странах можно объяснить гетерогенностью

человеческой популяции. Отсутствие горизонтального распространения опухоли связано больше с отсутствием восприимчивого фона, а не вируса, детерминирующего эту лимфому. По этой и ряду других причин передача вируса при лимфомах и других опухолях в большинстве случаев еще не означает передачу заболевания. А если в отдельных случаях это и происходит, то, учитывая многолетнюю персистенцию вирусов группы герпеса в организме хозяина, больной, выделяющий вирус в окружающую среду, и вновь заболевший настольно разобщены "в пространстве и времени", что факт передачи заболевания установить практически невозможно.

Сказанное, вполне вероятно, может иметь отношение не только к лимфомам, но и к злокачественным опухолям человека вообще. Картину горизонтальной передачи злокачественных новообразований от одного человека к другому могут маскировать некоторые условия. Прежде всего, это низкий индекс контагиозности.

Если из большого количества людей, получивших вирус от больного, заболевают всего несколько человек, этот факт все равно не исключает горизонтальной передачи заболевания. Серьезным аргументом против употребления термина "индекс контагиозности" в отношении злокачественных новообразований человека является факт многолетней персистенции вирусов, в частности, вирусов герпеса в организме человека. Но, само собой разумеется, существует большая разница между персистирующим неактивным вирусом в нашем организме и полученным от больного вирусом, в котором резко активированы онкогенные потенции. Поэтому, как нам кажется, понятие "индекс контагиозности", хотя и с некоторыми оговорками, может быть применено к злокачественным новообразованиям человека.

Длительная персистенция вируса в организме хозяина, многостадийность и длительный латентный период, которые отдалают время получения вируса от больного и заболевание, вызванное этим вирусом у вновь заболевшего, и,

наконец, наличие цепочки здоровых посредников между больным, выделяющим вирус, и вновь заболевшим маскируют картину горизонтальной передачи злокачественных новообразований от одного индивидуума к другому.

Лимфома Марека явилась первым новообразованием, при котором оказалась высокоэффективной вакцинация. Эффективность вакцинации при этом заболевании составляет 90%.

Целесообразность поиска вирусов при лейкозах и лимфомах у человека в коже поддерживается, главным образом, идеей создания профилактических вакцин к заболеванию. Разумеется, этому должно предшествовать подтверждение этиологической роли вируса или вирусов в развитии лейкозов и лимфом. В связи с этим особую ценность приобретает факт успешной вакцинации обезьян вирусом герпеса Саймири (ВГС). Мартышек *S. Oedipus* активно иммунизировали убитой вакциной ВГС. В сыворотке крови обезьян через 3 недели появились антитела к ВГС в высоком титре. Части иммунизированных животных ввели в/м 10-100 LD₅₀ ВГС. Все неиммунизированные обезьяны погибли от лимфомы, а иммунизированные остались здоровыми [12]. Результат этого опыта должен нас воодушевить и ускорить поиски вирусов (вируса) в коже больных лейкозами и лимфомами.

В завершение обсуждения хотелось бы коснуться еще одного вопроса — о морфологических изменениях в клеточных культурах, индуцированных вирусом герпеса, и их сходстве с таковыми в злокачественных опухолях человека. Выявлено, что в зависимости от цикла развития герпетического вируса в заведомо инфицированных культурах клеток могут возникать разные изменения.

Если вирус находится в основном в непродуктивной форме и мало образует зрелые формы, что имеет место в перевиваемых клеточных культурах, где практически отсутствуют погибающие клетки, тогда наблюдается много гигантских многоядерных клеток и в незначительном количестве клетки с гиперхромными

ядрами и внутриядерными включениями.

В случае первичных клеточных культур, где много погибающих клеток, в которых образуются зрелые вирусы, отмечается обилие клеток, содержащих гиперхромные ядра и внутриядерные включения.

Нами при анализе данных литературы [15] по гистологической структуре опухолей человека установлено, что среди злокачественных неэпителиальных опухолей, в которых практически отсутствуют закономерно погибающие сдвигающиеся клетки, преобладают гистологические типы, содержащие многоядерные гигантские элементы (26 из 38 исследованных, т.е. 68,4%), в меньшем количестве (12 гистотипов, т.е. 31,5%) выявляются клетки с гиперхромными ядрами и внутриядерными включениями.

Среди эпителиальных опухолей, для которых характерным является сдвигание погибших клеток, наоборот, доминируют гистотипы опухолей с клетками, имеющими гиперхромные ядра, ядерные включения (24 гистотипа из 33 исследованных, т.е. 72,7%). Только 9 гистотипов опухолей (27,2%) содержат гигантские многоядерные клетки.

Таким образом, при сравнении этих двух морфологических признаков нами выявлено одинаковое распределение их в обеих клеточных системах — в клеточных культурах, инфицированных вирусом герпеса, и в злокачественных образованиях человека: при отсутствии погибающих клеток в обоих случаях (неэпителиальных опухолях и перевиваемых культурах клеток) преобладают гигантские многоядерные клетки над клетками с внутриядерными включениями; и, наоборот, там, где имеются погибающие клетки (эпителиальные опухоли и первичные клеточные культуры), резко преобладают клетки с внутриядерными включениями. В результате мы пришли к выводу: если два указанных морфологических признака распределяются сходным образом в обеих клеточных системах в отношении наличия или отсутствия в них погибающих клеток, следовательно, эти изменения в злокачественных опухолях человека, как и в кле-

точных культурах, могут быть вызваны одной и той же причиной — вирусом герпеса.

Конечно, это лишь допущение, которое требует дальнейшего исследования и подтверждения.

В заключение следует сказать, что результаты собственных исследований в сочетании с анализом комплекса данных литературы позволяют, на наш взгляд, сделать следующие **выводы**.

1. Зрелые формы ДНК-содержащих онкогенных вирусов, поддающиеся выделению, образуются в погибающих клетках в условиях живого организма-опухоленосителя на поверхности злокачественных новообразований или в тканях онкобольшого и/или тотчас после смерти.

2. Выделение вируса из опухоли возможно при исследовании

□ секционного материала умерших от злокачественных новообразований;

□ выделений из организма при различных локализациях рака, куда попадают вирусы со сдвигающимися опухолевыми клетками;

□ кожи больного при лейкозах и злокачественных лимфомах.

На наш взгляд, выявление вирусов и вирусных продуктов, связанных с опухолевым ростом собственно у человека, наряду с другим направлением (модельные опыты с опухолеродными вирусами животных), как и раньше [2], остаются открытым пунктом в изучении вопросов, касающихся роли вирусов в злокачественном росте. Успешное решение этих вопросов будет способствовать разработке эффективных методов профилактики и лечения злокачественных новообразований у человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Худoley В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. — СПб.: НИИ химии СПбГУ, 1999. — 419 с.

2. Зильбер Л.А., Ирлин И.С., Киселев Ф.Л. Эволюция вирусогенетической теории возникновения опухолей. — М.: Наука, 1975. — С. 36-51; 151-159.

3. Дейчман Г.И. Онкогенные свойства герпетических вирусов. — В кн.: Итоги науки и техники. Вирусология. — М., 1976, т. 5. — С. 104-107.

4. Цитогенетическая характеристика и виrogenный статус лимфоидных клеток из злокачественных лимфом павианов / В.З. Агрба, Н.М. Медведева, Л.А. Яковлева и др. // Вестник Российской АМН. — 1999. — № 7. — С. 49-53.

5. Поздеев О.К. Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И. Покровского. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 768 с.

6. Зильбер Л.А. Вирусогенетическая теория возникновения опухолей. — М.: Наука, 1968.

7. Паркер М. Внутрибольничная инфекция: Руководство по лабораторным методам исследованиям. — М.: Медицина, 1988. — 234 с.

8. Ягофарова М.Г. О динамике 5-летней выживаемости больных при раке различных локализаций // Мат. конф. "Современная радиоэлектроника в биологии и медицине". Ч.1. — К., 1984. — С. 110-133.

9. Проточная ДНК-цитометрия в оценке динамики опухолевой прогрессии при лимфомах кожи низкой степени злокачественности / А.Н. Родионов, И.А. Ламоткин, Ю.М. Розанов и др. // Вестник дермат. и венерологии. — 1994. — № 6. — С. 14-15.

10. Дягиль И.С. Системные злокачественные новообразования из больших гранулоцитарных лимфоцитов. (огляд) // Украинский медицинский часопис. — 1998. — № 3 (5). — С. 26-38.

11. Bain B.J. Leukemia diagnosis, 2-nd ed. Oxford etc: Blackwell Sci. — 1999. — 200 p.

12. Баринский И.Ф. Герпесвирусная инфекция. — М.: Медицина, 1990. — 259 с.

13. Крупноклеточные анпластические злокачественные CD30/Ki-1-позитивные лимфомы Т-типа, ассоциированные с вирусом STLV-1 (на модели злокачественных лимфом павианов) / Л.А. Яковлева, Л.В. Инджия, М.Г. Чикобава и др. // Гематол. и трансфузиол. — 1995. — Т. 40, № 1. — С. 10-16.

14. Атлас вирусной цитопатологии / Под ред. В.М. Жданова. — М.: Медицина, 1985. — 260 с.

15. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Рук-во / Под ред. А.Н. Краевского, А.В. Смольникова, Д.С. Саркисова. — М., 1982.

Надійшло до редакції 10.02.08.