

Академик АН БССР Н. В. ТУРБИН, Г. В. КРАСКОВСКИЙ, Г. М. ПОРУБОВА,  
Л. Ф. КАГАН

### ВЛИЯНИЕ УРЕТАНА И КОРТИЗОНА НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ В ЛЕГОЧНЫХ ИЗОТРАНСПЛАНТАТАХ У МЫШЕЙ

Установлено, что канцерогены — химические вещества (<sup>1-5</sup>), радиация (<sup>6-8</sup>) и онкогенные вирусы (<sup>9-12</sup>) — обладают иммунодепрессивным действием.

Высказывается предположение, что подавление иммунологической реактивности организма канцерогенами создает в нем условия, благоприятные для размножения опухолевых клеток и образования опухоли (<sup>13-15</sup>).

Целью данной работы являлось изучение канцерогенеза в легочных изотрансплантатах мышей в условиях подавления иммунологической реактивности организма реципиентов канцерогеном (уретаном) или кортизоном.

Опыты проведены на мышах линии Af (самцах) в возрасте 2—3 мес. Использовали метод изотрансплантации легочной ткани и введение уретана или кортизона по модифицированной нами методике Мальмгрена и Саксена (<sup>16</sup>). В отличие от указанных авторов, мы увеличили дозу вводимого канцерогена с целью усилить его иммунодепрессивный эффект. Уретан в дозе 1 мг/г вводили мышам дважды с интервалом в 48 час. Кроме того, был увеличен промежуток времени между последней инъекцией уретана мышам-реципиентам и трансплантацией им легочной ткани до 72 час. для того, чтобы ко времени трансплантации в организме реципиента не содержалось канцерогена. Известно, что до 95% уретана выводится из организма мышей в течение 48 час. после его введения (<sup>17, 18</sup>). Кортизон в дозе 0,1 мг/г вводили мышам-реципиентам за 72 часа до трансплантации им легочной ткани. Трансплантатами служили легкие интактных мышей и мышей, предварительно инъецированных уретаном. Легкие разрезали на 20 частей и трансплантировали мышам-реципиентам справа и слева в подмышечные и паховые области. Каждый реципиент получил по 4 трансплантата. Трансплантаты извлекали через 5 мес. после введения мышам уретана или кортизона, фиксировали 10% раствором формалина, заливали в парафин. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Подсчитывали количество трансплантатов с аденомами (%) и среднее количество аденом на трансплантат (табл. 1).

Уретан, введенный мышам-реципиентам, повышал частоту возникновения аденом в легочных трансплантатах доноров, инъецированных уретаном, на 92,9% ( $P_{1-2} < 0,05$ ).

Подобный эффект оказывал и кортизон. Введение мышам-реципиентам кортизона привело к повышению частоты возникновения аденом в трансплантатах доноров, инъецированных уретаном на 53,2% ( $P_{2-4} < 0,05$ ). Инъекция реципиентам уретана увеличивала в 6 раз частоту возникновения аденом и в интактных легочных трансплантатах ( $P_{3-5} < 0,05$ ), а введение кортизона не оказывало влияния ( $P_{3-5} > 0,05$ ).

Способность уретана, введенного мышам-реципиентам, усиливать канцерогенез в легочных трансплантатах доноров, инъецированных уретаном, была выявлена в опытах Мальмгрена и Саксена (<sup>16</sup>). Однако названные авторы не наблюдали увеличения частоты возникновения аденом в интактной легочной ткани, трансплантированной реципиентам, которым предварительно вводили уретан. Полученное в наших экспериментах уси-

Таблица 1

Возникновение аденом в изотрансплантатах легочной ткани у мышей линии Af

№ серии	Воздействие на реципиента	Воздействие на донора легочной ткани	Число трансплантатов	Число аденом в трансплантатах	Число трансплантатов с аденомами, %	Число аденом на трансплантат	
						$\bar{x}$	P
1	Уретан	Уретан	66	34	51,5	0,51 ± 0,06	$P_{1-2} < 0,05$ ; $P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-4} > 0,1$ ; $P_{1-5} < 0,05$
2	—	Уретан	90	24	26,7	0,27 ± 0,005	$P_{2-3} < 0,05$ ; $P_{2-4} < 0,05$
3	Уретан	—	96	12	12,5	0,13 ± 0,003	$P_{3-5} < 0,05$ ; $P_{3-6} < 0,05$
4	Кортизон	Уретан	88	36	40,9	0,41 ± 0,008	$P_{4-5} < 0,05$ ; $P_{4-6} < 0,05$
5	Кортизон	—	94	4	4,3	0,04 ± 0,002	$P_{5-6} > 0,1$ ; $P_{5-1} < 0,05$
6	—	—	96	2	2,0	0,02 ± 0,001	$P_{1-6} < 0,05$ ; $P_{3-6} < 0,05$ $P_{3-5} > 0,05$

ление канцерогенеза в интактных легочных трансплантатах при введении уретана реципиентам обусловлено, по-видимому, тем, что доза канцерогена в наших экспериментах в 2 раза превышала дозу, использованную Мальмгреном и Саксенем.

Уретан, введенный реципиентам, вызывал более значительное увеличение частоты возникновения аденом в трансплантатах доноров, подвергавшихся его воздействию, чем кортизон (на 92,9 и 53,2% соответственно). Возможно, что кортизон не оказал влияния на канцерогенез в интактных легочных трансплантатах в связи с тем, что использованная нами доза 0,1 мг/г в недостаточной степени подавляла иммунологическую реактивность реципиента. Это подобно тому, что в опытах Мальмгрена и Саксена уретан, введенный реципиентам в дозе 1 мг/г, не изменял интенсивности канцерогенеза в интактных легочных трансплантатах. Количество аденом в легочной ткани доноров, инъецированных уретаном, при трансплантации ее интактным реципиентам ниже по сравнению с таковым у реципиентов, которым вводили уретан или кортизон ( $P_{1-2} < 0,05$ ,  $P_{2-4} < 0,05$ ). Это свидетельствует о том, что неповрежденная мезенхима способна подавлять опухолеобразование. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов<sup>(19, 20)</sup> и свидетельствуют о важной роли иммунодепрессии в канцерогенезе.

Институт генетики и цитологии  
Академии наук БССР  
Минск

Поступило  
12 II 1970

## ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Р. Е. Кавецкий, Роль активной мезенхимы в диспозиции организма к злокачественным новообразованиям, Киев, 1938. <sup>2</sup> А. Х. Коган, Ш. И. Мардахпашвили, Арх. патол., 23, 4, 43 (1961). <sup>3</sup> Х. К. Форштер, В кн. Вопросы патологии и экспериментальной терапии инфекций, М., 1963, стр. 240. <sup>4</sup> L. Fiore-Dopati, A. M. Kaye, J. Nat. Cancer Inst., 33, 6, 907 (1964). <sup>5</sup> J. Stjernswärd, J. Nat. Cancer Inst., 35, 5, 885 (1965). <sup>6</sup> W. H. Taliaferro, Ann. N. Y. Acad. Sci., 69, 4, 745 (1957). <sup>7</sup> В. Л. Троицкий, М. А. Туманян, Влияние ионизирующих излучений на иммунитет, М., 1958. <sup>8</sup> Р. В. Петров, Иммунология острого лучевого поражения, М., 1962. <sup>9</sup> R. D. A. Peterson, R. Hendrikson, R. A. Dood, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 114, 517 (1963). <sup>10</sup> N. E. Cremer, D. O. N. Taylor, S. J. Hagens, J. Immunol., 96, 3, 495 (1966). <sup>11</sup> M. N. Salaman, N. Wedderburn, Immunol., 10, 4, 445 (1966). <sup>12</sup> H. Friedman, W. S. Ceglowski, Nature, 218, 5148, 1232 (1968). <sup>13</sup> R. T. Prehn, J. Nat. Cancer Inst., 32, 1, I (1964). <sup>14</sup> Г. В. Красковский, Автореф. кандид. диссертации, Минск, 1966. <sup>15</sup> J. Stjernswärd, J. Nat. Cancer Inst., 38, 4, 515 (1967). <sup>16</sup> R. A. Malmgren, E. A. Saxen, J. Nat. Cancer Inst., 14, 5, 411 (1953). <sup>17</sup> I. Berenblum, N. Haran-Ghera et al., Cancer Res., 18, 2, 181 (1958). <sup>18</sup> I. Berenblum, A. M. Kaye, N. Trainin, Cancer Res., 20, 1, 38 (1960). <sup>19</sup> R. T. Prehn, G. L. Slemmer et al., Gr. (eds), Enologous Factors Influencing Host-Tumors Balance, Chicago, University of Chicago Press, 1967. <sup>20</sup> M. Lappé, J. Nat. Cancer Inst., 40, 4, 823 (1968).