

ЛИТЕРАТУРА

1. Сердюк А.М. Навколишнє середовище і здоров'я населення / А.М. Сердюк // Довкілля та здоров'я. 1998. – №4. – С. 2-6.
2. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Г.Г. Онищенко, С.М. Новиков, Ю.А. Рахманин, и др. – М. : НИИ ЭЧ и ГОС., 2002. – 408 с.
3. Губернский Ю.Д. Оценка канцерогенного риска для здоровья населения городских микро-сред / Ю.Д. Губернский, С.М. Новиков, А.В. Мацюк // Гигиеническая наука и практика на рубеже XXI века : материалы IX Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей, Москва. – Т.1, 2001. – С. 407-410.
4. Ревич Б.А. Основы оценки воздействия загрязненной окружающей среды на здоровье человека / Б.А. Ревич, С.А. Авалиани, П.И. Тихонова. – М.: Акрополь, ЦЭПР, 2004. – 268 с.
5. Методичні рекомендації «Оцінка ризику для здоров'я населення від забруднення атмосферного повітря» МР 2.2.12-142-2007. – [Діючі від 13.04.2007]. – Київ: МОЗ України, 2007. – 39 с. – (Методичні рекомендації).

**INTRODUCTION OF HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT METHODOLOGY
OF AMBIENT AIR POLLUTION AT REGIONAL LEVEL**

*O.V. Shvager, I.A. Chernichenko, O.N. Lytvychenko, L.S. Sovertkova,
E.V. Voloshchuk, G.I. Smirnova*

Air quality analysis of the explored regions rotined considerable ambient air pollution by chemical carcinogens. The evaluation of danger of ambient air pollution for human health at regional level is conducted by determination of risk. It is shown, that application of risk assessment methodology allows to define regional features of risk, exposition level, to carry out ranging and to define priority of risks taking into account the region.

**ДО ПИТАННЯ ПРО МОЖЛИВУ РОЛЬ ДНК-ВМІСНИХ ВІРУСІВ
У РОЗВИТКУ ПУХЛИН**

Ягофарова М.Г., Букалова Р.П., Баленко Н.В.

ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ

Відповідно до сучасних поглядів, зло-якісні пухлини – це поліетіологічне захворювання [1]. Доведено, що цю патологію можуть викликати агенти хімічної, фізичної та біологічної природи. До останніх відносяться також віруси [1].

На думку прихильників вірусної теорії, з вірусами етіологічно пов'язана більшість пухлин [2].

На теперішній час є докази, що низка пухлин як у тварин, так і у людей, асоційована з дією вірусів [1]. Серед вірусів, пов'язаних з розвитком пухлин у людей, ідентифіковано ДНК – вмісні віруси, такі як вірус папіломи та кондиломи слизових оболо-

нок ано-генітальної області, зокрема, віруси раку шийки матки, раку піхви та репіс; вірус Епштейна-Бара із групи герпесвірусів, асоційований з лімфомами, хворобою Ходжкінса та раком носоглотки; віруси гепатитів людини – ДНК-вмісний вірус гепатиту В та РНК-вмісний вірус гепатиту С, що можуть викликати рак печінки. До РНК-вмісних вірусів (ретровірусів) відносяться також Т-клітинний лімфотропний вірус людини, що пов'язаний з виникненням лейкозів, лімфом, та віруси імунодефіциту людини ВІЛ-1; ВІЛ-2, що спричиняють синдромом набутого імунодефіциту і розвиток саркоми Капоші, неходжкінських лімфом.

Питання щодо можливого зв'язку вірусів з розвитком інших типів та локалізацій пухлин досі залишається нез'ясованим.

Одним із аргументів невірної етіології пухлин супротивники вірусної теорії вважають відсутність доказів про наявність в них вірусів.

У той же час встановлено, що ДНК-вмісні онкогенні віруси із групи герпесу (вірус Епштейна Бара, асоційований з лімфомою Беркіта, раком носоглотки у людей, вірус герпеса паванів саймірі і ателес, що викликають злоякісні лімфопроліферативні захворювання у мавп) не утворюють зрілу форму у клітинах злоякісних пухлин у живому організмі хворих, оскільки ці клітини для них є непермісивними [2-5]. Злоякісна трансформація клітин цими вірусами і утворення зрілої (продуктивної) форми розглядаються як процеси взаємовиключні [2].

При цьому відомо, що при непродуктивній формі інфекції вірус може залишатися непомітним протягом багатьох років. Прикладом цього є історія виявлення помірних фагів, коли протягом багаторічних досліджень (більше 20 років) клітин інфікованого організму вірус (фаг) не вдавалося виділити.

Тому цілком ймовірно, що навіть у пухлинах, з яких ще досі нікому не вдалося виділити вірус, не можна виключити його присутність у клітинах.

За даними літератури, відомо, що ДНК-віруси, які здатні викликати доброякісні та злоякісні пухлини у людей і тварин, як вірус простого герпесу (ВПГ), тип 2, асоційований з карциномою шийки матки, та вірус контагіозних бородавок у людей, а також вірус хвороби Марека (лімфоми) у курей, вірус папіломи Шоупа у кроликів [2,3], утворюють зрілу форму в організмі хворих тільки у клітинах поверхневих шарів пухлини, які закономірно відмирають і злущуються подібно до того, як це відбувається (апоптоз) в епітелії в умовах норми. В цьому аспекті привертають увагу повідомлення про те, що ДНК-вмісні віруси герпесу, асоційовані з лімфомами у людей (вірус Епштейна-Бара) і мавп (герпесвірус саймірі і ателес), мають спільні властивості: вони не утворюють зрілу форму в організмі хворих, проте утворюють її при культивуванні пухлинних клітин,

а також клітин крові від хворих людей і тварин у чутливих культурах *in vitro* [3-5]. Як відомо, тривалість життя клітин у культурі обмежена: після певної кількості генерацій клітин гинуть (за виключенням перешеплюваних культур), тобто вони є недовговічними і закономірно гинуть. З цих даних випливає висновок, що онкогенні віруси здатні завершувати повний цикл онтогенезу з утворенням зрілої форми тільки у клітинах, які закономірно і неминуче гинуть, тобто в організмі хворих у клітинах, які відмирають і злущуються, або у клітинах недовговічних первинних клітинних культур. Ці дані, а також той факт, що у випадках смерті хворих від злоякісних пухлин, які належать до смертельних хвороб, гинуть також пухлинні клітини, що містять віруси, наштотхнули нас на припущення, що летальний кінець онкозахворювання може завершуватися утворенням зрілої форми вірусу як необхідної умови для збереження і відтворення виду.

З цього приводу доречно нагадати висловлювання основоположника вірусогенетичної теорії пухлин Л.П. Зільбера про те, що якщо існують умови, за яких клітина інкорпорує вірус, то повинні існувати умови, за яких клітина його втратить.

Викладені обставини стали передумовою для виконання цієї роботи, мета якої – з'ясувати можливість утворення зрілої форми вірусу у пухлинних клітинах відразу після смерті онкохворих.

Об'єкт та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети проведено дослідження тканини злоякісних пухлин, взятих у онкохворих під час операційного втручання або у померлих, які лікувалися у Київському міському онкодинспансері.

Досліджуваний секційний матеріал включав 45 зразків тканини пухлин різної локалізації, у тому числі: раку шлунка, стравоходу, легенів, яєчників і шийки матки, нирок і сечового міхура, молочної залози, печінки та їх метастазів, пухлини головного мозку, підщелепної залози, яєчка та простати, меланоми шкіри, лімфогрануломатозу, ретикулосаркоми черевної порожнини.

Операційний матеріал включав: тканини раку молочної залози, шлунка, прямої та поперечно-ободової кишки, сечового міхура – всього 24 зразки.

Як контроль було взято 50 зразків органів і тканин не уражених пухлинами, що відповідали локалізації досліджуваних пухлин та були взяті у померлих від інфаркту міокарду або тромбемболії крупних судин у кардіологічному і інфарктному відділеннях клінічної лікарні №14 м. Києва.

Для вірусологічних досліджень шматочки тканини кожного зразку вагою 3 г роздрібнювали ножицями до гомогенного стану та готували 10 % суспензію на розчині Хенкса. Після 3-разового заморожування і розморожування та наступного центрифугування відбирали надосадову рідину і після обробки антибіотиками піддавали її вірусологічним дослідженням. Віруси виділяли на перещеплюваних (Vero або/і HEp-2) та первинній (фібробласти ембріонів людини – ФЕЛ) культурах клітин шляхом 4-6-разового пасивування. Ідентифікацію вірусів проводили за допомогою реакції віруснейтралізації, енте-

ровірусів – за методом бляшок під бентонітовим поживним покриттям, вірусів простого герпесу (ВПГ) – за наявністю цитопатогенного ефекту [7].

Протигерпетичну сироватку отримували шляхом імунізації кролів (шин шила, вага 2,5 кг) вірусом простого герпесу, I тип, штам 2. Попередньо проводили інактивацію вірусу розчином формаліну 1:2000 при $t^{\circ} = 37^{\circ}\text{C}$ протягом 24 годин [7].

Результати досліджень: При дослідженні зразків тканини злоякісних новоутворень, відібраних у 34 померлих онкохворих, було виділено наступні віруси: 6 вірусів простого герпесу, 1 тип (ВПГ-1) із тканини раку шлунка та його метастазу у яєчники, раку нирки, двох метастазів раку легенів, лімфогрануломатозного вузла (рис. 1-3); 6 вірусів Коксакі В₃ та 1 вірус Коксакі В₅. Шість виділених вірусів не вдалося ідентифікувати, з них два-були бляшкоутворюючими.



Рисунок 1. Вірус простого герпесу, тип I, виділений з тканини раку шлунка. Електронний мікроскоп. Зб. $\times 30.000$.

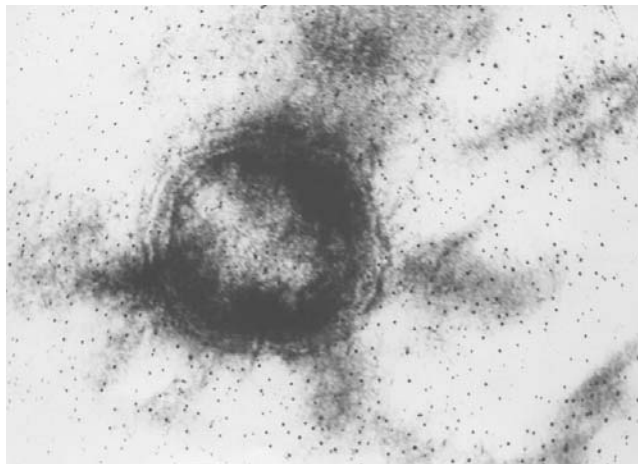


Рисунок 2. Вірус простого герпесу, тип I, виділений з тканини раку нирки. Електронний мікроскоп. Зб. $\times 30.000$.

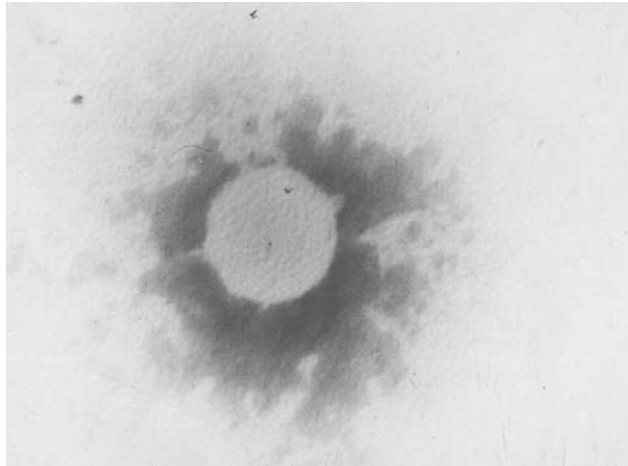


Рисунок 3. Вірус простого герпесу, тип I, виділений з пухлинної тканини при лімфогрануломатозі. Електронний мікроскоп. Зб. $\times 30.000$.

При дослідженні тканини пухлин, відібраних з операційного матеріалу, як і контрольних зразків тканини неуразених пухлинами органів у осіб, які померли від непухлинних захворювань, ні в одному випадку вірус виділити не вдалося.

Виділення простого герпесу 1-го типу (ВПГ-1) тільки із зразків пухлин від померлих онкохворих і негативні результати при дослідженні хірургічно видалених пухлин у онкохворих, а також неуразених пухлинами органів і тканин осіб, померлих від непухлинних захворювань, підтверджують припущення про утворення зрілої форми ДНК-вмістних вірусів при злоякісних захворюваннях відразу після смерті хворих.

Це явище, ймовірно, можна розглядати як спосіб виживання вірусу у системі «хазяїн (організм хворого) – паразит (онкогенний вірус)», вироблений у процесі еволюційного розвитку і спрямований на забезпечення збереження виду. Одночасно це свідчить про певну роль цих вірусів у розвитку досліджених злоякісних пухлин.

Отримані нами результати та всебічний аналіз наявної інформації щодо деяких злоякісних захворювань у людей і тварин, вірусна природа яких на сьогодні доведена, а також порівняння їх перебігу та клінічних проявів стали підґрунтям для низки інших припущень, як можливість надходження зрі-

лої форми вірусу зі злушченими відмерлими клітинами у мокротиння, сечу, кал та інші біосубстрати за життя хворого при екзофітному рості злоякісних пухлин відповідних локалізацій, наявність зрілого вірусу у епітеліальних структурах шкіри онкохворих при лімфомах та лейкозах і пов'язану з цим потенційну заразність таких захворювань і ін.

Не зупиняючись на цих припущеннях, які були детально розглянуті і обґрунтовані у попередніх публікаціях [8,9], слід зазначити, що вони потребують подальших досліджень та підтверджень. При цьому виявлення вірусів і вірусних продуктів, пов'язаних з розвитком пухлин у людей у комплексі з модельними дослідженнями з онкогенними вірусами тварин, як і раніше [2], залишаються головними напрямками при вивченні питань стосовно ролі вірусів у злоякісному рості. У разі отримання позитивних результатів при вирішенні цих питань створюються можливості для покращення діагностики, лікування та розроблення ефективних методів профілактики (шляхом вакцинації) злоякісних новоутворень у людей, а також розробки та впровадження заходів з попередження надходження та забруднення навколишнього середовища онкогенними вірусами. Останнє може стосуватися, зокрема, кремації як основного способу захоронення померлих від злоякісних захворювань.

Висновки

Встановлено інфікованість тканини злоякісних пухлин (рак шлунка і його метастази, рак нирки, метастази раку легень, лімфогранулематоз) у померлих онкохворих

ДНК-вмісними вірусами, зокрема вірусами простого герпесу, та відсутність вірусів у операційному матеріалі пухлин, а також у тканині відповідних локалізаціям досліджуваних пухлин неуражених органів, що дозволяє ці дані розглядати, з одного боку, як підтвердження можливого утворення зрілих форм вірусів, які піддаються виділенню, у пухлинах відразу після смерті онкохворих, а, з іншого, як докази можливої ролі вірусів у розвитку пухлин.

Необхідні подальші дослідження у цьому напрямку із включенням злоякісних пухлин різних локалізацій, генезу та гістологічних типів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Худoley В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. – СПб.: НИИ химии СПбГУ, 1999. – 419 с.
2. Зильбер Л.А. Эволюция вирусо-генетической теории возникновения опухолей. / Л.А. Зильбер, И.С. Ирлин, Ф.Л. Киселев. – М.: –Наука, 1975. – С. 36-51; 151-159.
3. Дейчман Г.И. Онкогенные свойства герпетических вирусов. – В кн.: Итоги науки и техники. Вирусология, – М., – Т.5, 1976. – С.104-107.
4. Агрба В.З. 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. // Материалы конференции «Современная радиоэлектроника в биологии и медицине». – Киев, – Ч.1. 1984. – С.110-133.
9. Ягофарова М.Г. К вопросу образования зрелой формы ДНК-содержащих вирусов в злокачественных новообразованиях / М.Г. Ягофарова, А.И. Евтушенко, Н.В. Баленко // Довкілля та здоров'я. – Київ. 2009. – №1. – С. 35-41.

К ВОПРОСУ О РОЛИ ДНК-СОДЕРЖАЩИХ ВИРУСОВ В РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ

Ягофарова М.Г, Букалова Р.П., Баленко Н.В.

Высказывается гипотеза о роли ДНК-содержащих герпесвирусов в развитии многих злокачественных опухолей человека, из которых вирус не выделен до настоящего времени. Предполагается, что вирус можно выделить из опухолей при условии образования ими продуктивной формы и выхода из опухолевой клетки. По мнению авторов, продуктивные формы герпес вирусов могут образоваться в погибающих клетках опухолей тотчас после смерти больного. Приведены результаты собственных исследований, подтверждающих это предположение.

TO THE QUESTION ON DNA-CONTENT VIRUSES ROLE IN TUMOR DEVELOPMENT

M.G. Yagofarova, R.P. Bukalova, N.V. Balenko

DNA-content viruses role in development of many malignant tumours that nobody has given off virus yet is hypothesized. On authors mind oncogenic virus turns into mature form and leaves the tumours cells after cancer patient death at once. The results of own investigations supporting this opinion are presented.