

## PÕLEVKIVI GENERAATORIÖLI RASKE FRAKTSIOONI BLASTOMOGEENSEST TOIMEST

(Eksperimentaalne uurimus)

H. VAHTER,  
meditsiinikandidaat

Käesoleval ajal on eksperimentaalsete uurimistega tõestatud, et kõrgmolekulaarseid süsivesinikke sisaldavatel põlevkiviõlidel on blastomogeenne toime [1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12]. Tomsoni [13] andmeil sisaldub põlevkiviõlides blastomogeenset ainet 3,4-benspüreeni, Eiseni ja Arro [7] andmeil peale selle veel 1,2-benspüreeni, 1,2-bensantratseeni ja 2-metüül-1,2-bensantratseeni. Enamik autoreid on senini uurinud põlevkiviõlide blastomogeenset toimet valgetel hiirtel ja on kindlaks teinud, et kõrgel temperatuuril (800—1000° C) saadud kamberahjuõli on tugeva blastomogeense toimega, kuna keskmisel temperatuuril (450—500° C) saadud generaatoriõli avaldab valgetele hiirtele nõrka blastomogeenset toimet.

Lähtudes kaalutlusest, et eri loomaliikidel on erinev tundlikkus blastomogeensete ainete suhtes, seadsime ülesandeks võrrelda eesti põlevkivist saadava generaatoriõli raske fraktsiooni blastomogeenset toimet kolmel loomaliigil — küülikutel, valgetel hiirtel ja merisigadel. Taotlesime eesmärki — ühest küljest täiendada üldbioloogiliselt huvipakkuvaid andmeid eri loomaliikide erineva tundlikkuse kohta välistegurite toimele, teisest küljest saada praktiliselt rakendatavaid tulemusi generaatoriõli blastomogeensusest, mis võiksid olla profülaktiliste abinõude põhjenduseks.

Uurimistöö viidi läbi Tartu Riikliku Ülikooli dermatoloogia kateedris ja patoloogilise anatoomia kateedris. Katseteks kasutati 47 küülikut, 50 valget hiirt ja 17 merisiga. Põlevkivi generaatoriõli rasket fraktsiooni määrisime 1800—2400 g raskustele küülikutele mõlema kõrva sisepinnale (kuni 5 mg/cm<sup>2</sup> kaks korda nädalas ühe aasta vältel). Kasvajalise protsessi tekkimist ja arenemist jälgisime küülikutel 2½—3 aasta vältel, kusjuures teostasime korduvaid biopsiaid. Fotografeerisime õliga mõjustatud piirkonda ja uurisime katseloomade lahkamisel saadud koelist materjali histoloogiliselt.

Valgetel hiirtel (kaaluga 20—25 g) määrisime generaatoriõli raske fraktsiooniga lumbosakraalpiirkonna nahka umbes 2 cm<sup>2</sup> suurusel alal kaks korda nädalas 6 kuu vältel ligikaudse arvestusega 5 mg/cm<sup>2</sup>. Hiiri jälgisime kuni nende surmani.

Merisigadel (kaaluga 600—800 g) määrisime uuritavat õli samuti lumbosakraalpiirkonna nahale umbes 4 cm<sup>2</sup> suurusel alal kaks korda nädalas 8 kuu vältel. Vaatlusi teostasime ühe aasta vältel.

### Uurimistulemused

Kõige olulisemaid tulemusi saime katsetes küülikutega, mille tõttu peatume neil üksikasjalikumalt.

Põlevkivi generaatoriõli korduv määrimine küülikute nahale tekitas mõjustamispiirkonnas esimestel katsenädalatel kerge erüteemi, naha turse ja sellele järgneva ketenduse (kergekujuline dermatiit) ning mööduva karvade väljalangemise (depilatsioon). Alates teisest katsekuust taandarene-

sid akuutsed dermatiidinähud ja asendused follikulaarset tüüpi ketendusega, millele pärast kolmandat katsekuud järgnes fibroepiteliaalsete kasvajate (papilloomide ja nahasarvede) tekkimine (fotod 1, 2). Histoloogiliselt leidsime esimestel katsenädalatel epidermise pindmistes kihtides nekroobiootilisi muutusi ja pärisnahas akuutsele põletikule iseloomulikke tunnuseid (turse pärisnaha pindmises osas, pindmiste veresoonte ja kapillaaride laienemine, leukotsütaarne infiltratsioon jm.). Niisugune põletikuline naha reaktsioon generaatoriõli raskele fraktsioonile vähenes tunduvalt teisest või kolmandast katsekuust alates ja asendus epidermises hüperplastiliste muutustega (epidermise akantoos, tugev follikulaarne hüperkeratoos, eriti karvanääpsude piirkonnas), sidekoes aga krooniliste proliferatiivset laadi muutustega. Meie tähelepanu äratas preblastomatoosesis faasis histoloogiliste muutuste tsükliiline areng karvanääpsude piirkonnas (korduv depilatsioon ja regeneratsioon sellele järgneva karvanääpsu epiteliaalse osa tunduva paksenemise ja follikulaarse hüperkeratoosiga), mis kinnitab naha follikulaarsete aparaadis tekkivate muutuste seost põlevkivi generaatoriõli raske fraktsiooniga indutseeritud kasvajalise protsessiga. Et kasvajalise protsessi arengust võtab aktiivselt osa ka naha sidekoeline osa, seda kinnitavad meie tähelepanekud preblastomatoosesis faasis esinevate sidekoeliste muutuste kohta pärisnaha pindmises osas, millele viitavad ka Linseri [16], Graffi ja Bielka [14] jt. uurimistulemused. Põlevkivi generaatoriõli raske fraktsiooniga indutseeritud healoomuliste kasvajate (papilloomide ja nahasarvede) arengus võisime teatava seaduspärasusena eristada kolme sujuvalt üleminevat arengufaasi — intensiivset kasvuperioodi, stabilisatsiooni ja healoomuliste kasvajate taandarenemist —, mille suhtes meie uurimistulemused on ligilähedased Glasunovi ja Blinova [6] poolt kirjeldatud keratoakantoomi arengule. Kui me oma varasemates töodes [4] küülikuile põlevkivi generaatoriõli raske fraktsiooniga indutseeritud papilloomides nägime healoomulisi moodustisi, siis pikemaajaline uurimine rikkalikumal loommaterjalil osutas, et üksikutel juhtudel võib põlevkivi generaatoriõliga indutseeritud kasvajates esineda malignisatsioon, mille kohta kirjanduses senini andmed puuduvad. Oma katsetes täheldasime malignisatsiooni 4 küülikul (47-st).

Küülik nr. 156. Katse algul oli üldseisund hea, karv puhas ja sile, kõrvad hea verevarustusega. 24. XI 1952. a. alustati põlevkivi generaatoriõli raske fraktsiooni määrimist katselooma nahale. Seitsemendal katsekuul tekkisid generaatoriõliga mõjustatud piirkonnas papilloomid ja nahasarv (kokku 16 kasvajat), neist enamik kiire kasvutendentsiga (kasvajate läbimõõt kõikus 0,2—4 cm). 19-ndal katsekuul näitas makroskoopiline vaatlus, et taandarenevas papilloomis kasvaja kinnituskohta lähedal esines põletikulisi muutusi ühes kasvaja kinnituskohta tihenemise ja sellele järgneva haavandumisega (malignisatsioon). Tähelepanu äratas nekrootilise protsessi ulatus, mille tagajärjel primaarsetes vähikoldes oli kujunenud infiltreeritud servadega tiheda konsistentsiga ebakorrapärane haavand (foto 3). 22-el katsekuul täheldati küülikul 5—8 cm vähikoldest proksimaalsemalt kolme sõlmekese tekkimist, mis olid hernetera suurused ja tiheda konsistentsiga (kohalikud metastaasid). 23-ndal katsekuul sedastati küüliku kaelal parema kõrva all regionaarsete metastaaside arenemist. Küülik suri 9. II 1955. a. kahhektilises seisundis.

Lahanguleid konstateeris järgmist: toitumus nõrk, karv turris, kehakaal 1660 g. Parema kõrva tipuosa umbes 2 cm ulatuses eemaldunud, kõrv haavandunud, kõrva serv paksenenud, tiheda konsistentsiga. Kõrva sise-pinnal otse nekrootilise ala serval üks kollakaspruuni koorikuga kaetud 2 cm läbimõõduga vähikolle, sama kõrva välispinnal kolm sõlmelist moodustist läbimõõduga kuni 2 cm (kohalikud metastaasid). Paremalt pool



Foto 1. Kүүлik nr. 152. Fibroepiteliaalsed kasvavad — papilloomid — põlevkivi generatoriõli raske fraktsiooniga mõjustatud piirkonnas 12-ndal katsekuul.

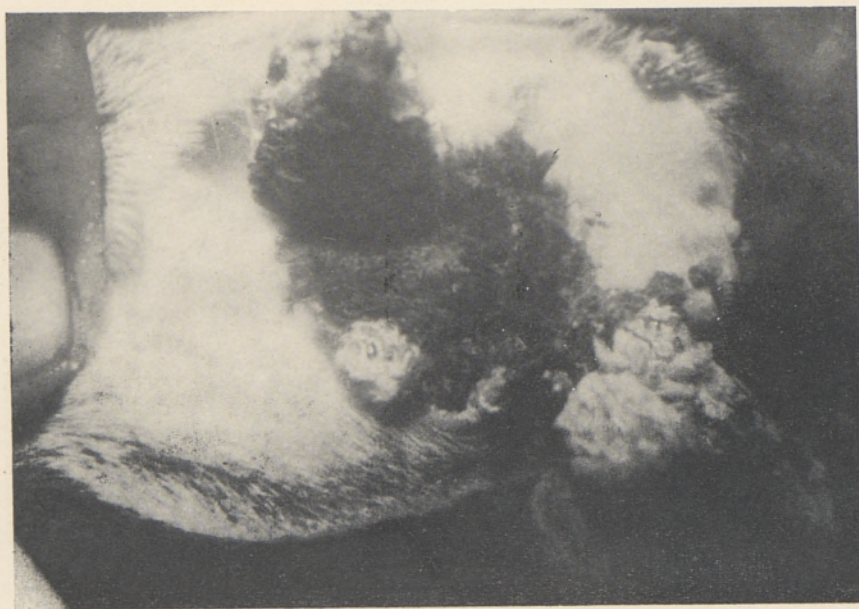


Foto 2. Kүүлik nr. 157. Fibroepiteliaalne kasvaja — nahasarv — põlevkivi generatoriõli raske fraktsiooniga mõjustatud piirkonnas 12-ndal katsekuul.



Foto 3. Kүүлik nr. 156. Maligniseerunud papilloom koenekroosiga põlevkivi generaatoriõli raske fraktsiooniga mõjustatud piirkonnas 20-ndal katsekuul.

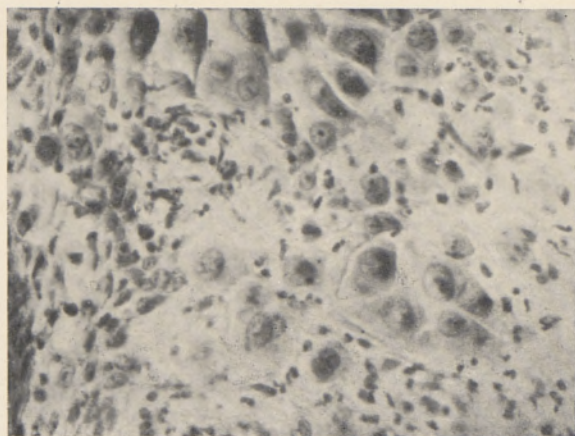
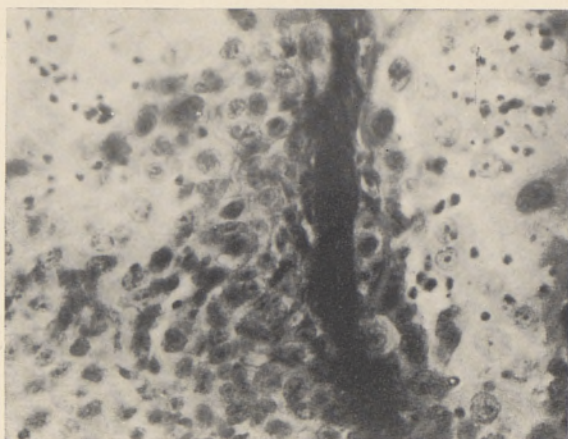


Foto 4. Kүүлik nr. 156. Põlevkivi generaatoriõli raske fraktsiooni toimele arenenud kasvaja metastaasid kopsus 25-ndal katsekuul.



Mikrofoto 1. Histoloogiline läbilõige põlevkivi generaatoriõli raske fraktsiooniga indutseeritud papilloomist. (Suurendus 30  $\times$ .)

Mikrofoto 2. Küülik nr. 156. Histoloogiline läbilõige põlevkivi generaatoriõli raske fraktsiooni toimel maligniseerunud papilloomist 20-ndal katsekuul. (Suurendus 600  $\times$ .)



Mikrofoto 3. Küülik nr 156. Histoloogiline läbilõige põlevkivi generaatoriõli raske fraktsiooniga indutseeritud vähi koldest 24-ndal katsekuul. (Suurendus 600  $\times$ .)

kaelal ja lõua all palpeeritavad tiheda konsistentsiga ligi 5 cm läbimõõduga sõlmjad moodustised (regionaarsed metastaasid). Pärast naha eemaldamist sellest piirkonnast tulid nähtavale kuus 1—5 cm läbimõõduga metastaasikollet, keskel kollaka, servadel roosaka lõikepinnaga. Sisevaatlusel leiti maksa parema sagara alumises eesmises osas 0,3 cm läbimõõduga valkja lõikepinnaga sõlmeke (metastaas maksas). Rindkere avamisel leiti mõlemal kopsupoolel subpleuraalselt, samuti kopsude lõikepinnal ja trahhea ning söögitoru ümbruses 0,1—1,5 cm läbimõõduga valkja lõikepinnaga sõlmekeksi (kaugmetastaasid — vt. foto 4). Nii primaarses kui ka metastaatilistes vähikolletes leiti histoloogilisel uurimisel lamerakulisele vähile iseloomulikke tunnuseid (mikrofotod 2, 3).

Küülikutel nr. 152, 157 ja 164 täheldasime papillomatoosete moodustiste maligniseerumist alates 20-ndast—24-ndast katsekuust, ilma et metastaseerumist oleks esinenud. Nii makroskoopiliselt kui ka histoloogiliselt ei erinenud neil küülikutel tekkinud kasvajad küülikul nr. 156 kirjeldatud moodustistest.

Meie uurimismaterjalis äratas tähelepanu regressiivsete muutuste rohkus vähikolde ja koereaktsioon kasvaja perifeerses osas. Regressiivsete muutustena täheldasime kasvajarakkudes tuuma püknoosi, tuuma ja plasma vahekorra muutusi, vakuoolide tekkimist ning vlatuslikku nekroosi vähikolde. Seaduspärasusena täheldasime vähikollete perifeerses osas koereaktsiooni, mille puhul eksudatiivsed muutused eelnesid sidekoe muutustele ja prevaleerisid nende üle. Generaatoriõli raske fraktsiooniga indutseeritud vähikollete perifeerses osas leidsime kasvajarakkude vahel hulgaliselt neutrofiilseid leukotsüüte, väikesi lümfotsüüte, mononukleaare ja histiotsüüte. Koereaktsioon eksudatiivsetele muutustele väljendus perifeerselt paikneva kiudsidekoe rohkuses ja kiuliste elementide skleroseerumises, mille tõttu võib rääkida põlevkivi generaatoriõli raske fraktsiooniga indutseeritud vähikollete kapseldumisest analoogiliselt põlevkivi kamberahjutõrvaga indutseeritud vähikolletega [4].

Põlevkivi generaatoriõli raske fraktsiooni määrimine valgete hiirte ja merisigade nahale andis küülikutega võrreldes hoopis teised tulemused.

Ainult kahel valgel hiirel (50-st) tekkisid määrimiskohal kasvajad; need kujutasid endast healoomulisi kasvajaid — papilloome. Ka Bogovski [3] on saanud analoogilisi tulemusi. Merisigadel tekkis õliga mõjustatud nahapiirkonnas ainult põletikulisi muutusi, mööduva iseloomuga depilatsiooni ja epidermise paksenemist (liigsarvestumine ja akantoos). Kasvajalise protsessi arenemist ei täheldatud ühelgi meriseal, mis tunnistab selle loomaliigi resistentsust keemiliste ainete ga esilekutsutavate kasvajate suhtes.

Meie katsed eri loomaliikidega (küülikud, valged hiired, merisead) näitavad, et põlevkivi generaatoriõli raske fraktsioon osutub blastomogeenseks valgetele hiirtele ja eriti küülikutele — healoomulised kasvajad tekkisid mõlemal loomaliigil, malignisatsiooni esines seevastu 4 küülikul.

Küülikute suuremat tundlikkust nafta mõnede fraktsioonide blastomogeense toime suhtes kirjeldavad Hieger ja Woodhouse [15], kuid põlevkiviõlide sellise toime kohta siiani andmeid ei olnud.

Teoreetilisest seisukohast pakuvad peale selle huvi meie täheldused küülikutel esinenud kasvajate histogeneesi kohta. Nimelt sarnanes küülikutel kujunev kasvajaline protsess keratoakantoomide puhul kirjeldatavate [6] muutustega.

Praktiliselt on oluline, et küülikutel oli teiste katseloomaliikidega võrreldes palju vähem üldseisundi häireid, mille tõttu neid oli võimalik jälgida palju pikema aja vältel.

## Kokkuvõte

1. Põlevkivi generaatoriõli raske fraktsioon, määratuna katseloomade nahale, tekitab nahakasvajaid küülikutel ja valgetel hiirtel; merisigadel kasvajalist protsessi ei tekkinud.

2. Küülikud osutusid kõige tundlikumaks generaatoriõli raske fraktsiooni blastomogeense toime suhtes (papilloomid ja nahasarved tekkisid kõigil 47 küülikul, neljal neist esines malignisatsioon).

3. Arvesse võttes küülikute tundlikkust blastomogeense toime ja resistentsust muude kahjustavate tegurite suhtes, võib seda loomaliiki kasutada senisest ulatuslikumalt põlevkivitoodete blastomogeensete omaduste bioloogiliseks uurimiseks.

4. Põlevkivi generaatoriõli raske fraktsiooniga indutseeritud kasvajalise protsessi histogeneesis täheldati lähedasi muutusi keratoakantoomi arengus toimuvatele histoloogilistele muutustele.

## KIRJANDUS

1. Боговский П. А. О действии сланцевого котельного топлива на белых мышей в хроническом опыте. Фармакол. и токсикол., 1954, 17, 3, 56—59.
2. Bogovski P. Põlevkivi liipri-immutusõli blastomogeensetest toimest. ENSV TA Toimet. Biol. seer., 1955, 4, 3, 488—494.
3. Боговский П. А. К вопросу о бластомогенном действии генераторной смолы из горючих сланцев. Сб.: Вопр. гигиены труда в сланцевой пром. ЭССР, III, 172—185. Таллин, 1958.
4. Vahter H. Eksperimentaalseid materjale põlevkiviõlidega indutseeritud kasvajate morfogeneesist. Tartu Riikl. Ülik. toimetised, 1959, 79, 99—103.
5. Данецкая О. Л. Применение ультразвука и токов высокой частоты для обезвреживания канцерогенной сланцевой камерной смолы. Гигиена и санитария, 1958, 9, 29—35.
6. Глазунов М. Ф., Блинова Г. А. Роговой моллюск (кератоакантома) нижней губы I. Доброкачественный роговой моллюск. Вопр. онкол., 1960, 6, 12, 8—29.
7. Эйзен О. Г., Арро И. X. О канцерогенных соединениях некоторых смол эстонского сланца. Вопр. онкол., 1959, 5, 2, 160—163.
8. Ларионов Л. Ф., Соболева Н. Г., Шабад Л. М. О канцерогенном действии некоторых сланцевых смол. Вестн. рентгенол. и радиол., 1934, 13, 131—143.
9. Ларионов Л. Ф. О канцерогенном действии смол из эстонских сланцев. Кн.: Тр. Лен. н.-и. ин-та гигиены труда и профзаболеваний, т. XI, ч. I. Сб. раб. токсикол. лабор. ин-та, вып. 4. Материалы по токсикологии сланцепродуктов, 111—118. Л., 1947.
10. Нурманд Л. П., Вахтер Х. Т., Кальяс Л. А. Сравнительное исследование вредного действия сланцевых масел «Кохтла-Ярве» на организм животных. Сб.: Здравоохранение Советской Эстонии. Таллин, 1955, 213—224.
11. Синай А. Я. Канцерогенные свойства некоторых фракций эстонских сланцевых смол (экспериментальное исследование). Вопр. онкол., 1958, 1, 2, 40—42.
12. Соболева Н. Г. Дальнейшее исследование канцерогенности сланцевых смол (гдовские сланцы). Вестн. рентгенол. и радиол., 1936, 16, 229—236.
13. Томсон Н. М. К вопросу о профилактике рака. Гигиена и санитария, 1951, 11, 10—13.
14. Graffi A., Bielka H. Probleme der experimentellen Krebsforschung. Leipzig, 1959.
15. Hieger I., Woodhouse D. L. The value of the rabbit for carcinogenicity tests on Petroleum fractions. Brit. J. Cancer, 1952, 6, 293—294.
16. Linser K. Zur Mesenchymtheorie der Hautkarzinome. Eine tierexperimentelle Studie. Dermatol. Wochenschr., 1959, 139, 6, 135—149.

## О БЛАСТОМОГЕННОМ ДЕЙСТВИИ ТЯЖЕЛЫХ ФРАКЦИЙ СЛАНЦЕВОГО ГЕНЕРАТОРНОГО МАСЛА

**Х. Вахтер,**

кандидат медицинских наук

### Резюме

Бластомогенное действие тяжелых фракций сланцевого генераторного масла было исследовано на различных животных: 47 кроликах, 50 белых мышях и 17 морских свинок.

У кроликов сланцевым маслом смазывали внутренние поверхности обоих ушей в течение одного года, а у белых мышей и морских свинок смазывали кожу в люмбосакральной области. Результаты опытов показали, что blastомы образовались у кроликов и белых мышей. У всех 47 кроликов на месте смазывания отмечено возникновение фиброэпителиальных опухолей (папилломы и кожный рог) и у четырех из них отмечена малигнизация. Папилломы образовались у двух белых мышей. Морские свинки оказывались резистентными к образованию опухолей.

Высокая blastомогенная чувствительность кроликов дает возможность шире использовать этот вид животных для выявления на основе биологических исследований blastомогенного действия различных сланцевых продуктов.

*Тартуский государственный университет*

Поступила в редакцию  
21. III 1960

## ON THE BLASTOMOGENIC EFFECT OF THE HEAVY FRACTION OF OIL-SHALE GENERATOR OIL

**H. Vahter**

### Summary

The blastomogenic effect of the heavy fraction of oil-shale generator oil was investigated in different kinds of experimental animals: in 47 rabbits, 50 white mice and 17 guinea-pigs.

In rabbits the internal surface of both ears, in white mice and guinea-pigs the skin in the lumbosacral region, was smeared twice a week for a year.

The investigations carried out showed that the heavy fraction of generator oil has a blastomogenic effect upon rabbits and white mice.

In all 47 rabbits the development of the fibroepithelial tumours, papillomae and corneous layer was observed in the region subjected to influence. In four rabbits a tendency to malignant tumours was found 19—24 months after the beginning of the experiment. The development of papillomae was observed in 2 white mice out of 50 under investigation. Guinea-pigs proved to be resistant to tumorous processes.

The presence of the highest blastomogenic activity in rabbits confirms the possibility of using the latter more extensively for a biological study of the blastomogenic effect of various oil-shale products.

*Tartu State University*

Received  
March 21st, 1960