

Г.-К. С. ЧЕНУЛИС, В. Я. ШЕВЛЯГИН, Л. Г. КИСЕЛЕВА,
действительный член АМН СССР В. М. ЖДАНОВ

ИНДУКЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ВИРУСОМ САРКОМЫ РАУСА У МЫШЕЙ, ТОЛЕРАНТНЫХ К КУРИНЫМ АНТИГЕНАМ

Ранее было показано, что мыши, естественно резистентные к вирусу болезни Ньюкасла, становятся восприимчивыми к этой инфекции после индукции у них состояния иммунологической толерантности к клеточным куриным антигенам, входящим в состав вирионов ⁽¹⁾. Этот феномен был также воспроизведен на модели вируса гриппа, авирулентного для мышей ⁽²⁾. Ответственным за этот феномен является видоспецифический антиген, обнаруживаемый в составе вирионов ⁽³⁾. Клеточные антигены регулярно обнаруживаются в составе лейковирусов ^(4, 5), к которым относится вирус саркомы Рауса (ВСР), поэтому представляло интерес выяснить, возможно ли индуцировать развитие опухолей у мышей этим вирусом, если предварительно толерировать их клеточными антигенами, входящими в состав вирионов ВСР.

Опыты проводили со штаммом Шмидт — Руинин ВСР. Вирус пассировали внутримышечно на 1,5-месячных цыплятах породы «русская белая». Развившиеся опухоли экстирпировали, гомогенизировали в 0,1 М фосфатном буфере с 10% лимоннокислого натрия и 0,1% галактуронидазы в соотношении 1:3, экстракт осветляли двукратным центрифугированием при 2500 об/мин в течение 15 мин. Титр вируса определяли путем внутрикожного введения десятикратных разведений экстракта двухнедельным цыплятам. Для каждого разведения использовали пять цыплят. Развившиеся опухоли учитывали через 4 недели и титр вируса, вызывавший развитие опухолей у 50% цыплят (OD_{50}), вычисляли по Керберу ⁽⁶⁾. В наших опытах титр вируса составлял около $10^{-6} OD_{50}$.

Для индукции состояния иммунологической толерантности мышам низкоракковой линии С-57 black в первый день после рождения вводили внутривенно водносолевые вытяжки ⁽⁷⁾ нормальной хорион-аллантоисной оболочки (НХАО) или мышц цыплят, а также почек морских свинок, культуры фибробластов эмбриона человека и сыворотку кроликов. Через 1,5—4 месяца животных заражали подкожно $10^5 OD_{50}$ ВСР.

Результаты опытов представлены в табл. 1. Как видно из приведенных данных, опухоли развились у всех мышей, толерированных после рождения к антигенам куриных тканей и зараженных через 1,5—4 месяца ВСР. Опухоли не развились у животных, толерированных к экстракту почек морской свинки и эмбриональных клеток человека, сыворотке кролика и зараженных через 1,5 месяца ВСР. Среди нетолерированных животных, зараженных ВСР, опухоль развилась лишь у одной мыши. Не развились опухоли у толерированных животных, которые не были заражены ВСР.

Опухоли развились спустя 2,5—3,5 месяца после заражения, преимущественно в месте введения инфекционного материала; в одном случае опухоль развилась в легком, в другом случае была обнаружена киста. Величина опухолей варьировала от чечевичного зерна до горошины или ореха; в трех случаях отмечался некроз опухолей с последующим увеличением регионарных лимфатических узлов, селезенки и печени. При гистологическом исследовании опухоли были характеризованы как соединительнотканые типа сарком.

Для пассажиров на мышах были взяты четыре опухоли, которые были имплантированы 12 мышам той же линии (по 3 мыши на каждую опухоль). У всех 12 мышей развились опухоли через три недели после имплантации опухолевых клеток. Для определения наличия ВСР в опухолях у мышей

Таблица 4

Развитие опухолей у мышей, зараженных ВСР

Мыши толерированы экстрактами	Вторичное введение материала		Число мышей, у которых развились опухоли	Возраст (мес.) мышей, у которых развились опухоли
	материал	возраст (мес.)		
НХАО	ВСР	1,5	5/5	4—5
	—	—	0/6	—
	ВСР	4	7/7	6,5—7,5
	—	—	0/6	—
	НХАО	6	0/4	—
Курипой мышицы	—	—	0/4	—
	ВСР	4	5/5	6,5—7,5
	—	—	0/5	—
Почек морской свинки	ВСР	1,5	0/7	—
Фибробластов эмбриона человека	ВСР	1,5	0/5	—
Сывороткой кролика Нетолерированные	ВСР	1,5	0/6	—
	ВСР	1,5	0/20	—
	ВСР	4	1/10	6,5
	НХАО	6	0/5	—
	—	—	0/15	—

были исследованы три опухоли подопытной и одна опухоль контрольной групп. Двухнедельные цыплята были заражены клетками и фильтратами опухолей, свободными от клеток. Вирус был обнаружен в ассоциации с клеточным материалом в двух опухолях подопытной группы и в опухоли контрольной группы.

Патогенность ВСР для мышей была установлена ранее (⁸, ⁹), однако в этих опытах восприимчивыми являлись новорожденные животные, при этом развивались преимущественно кистозные поражения, и вирус обнаруживался в пораженных тканях нерегулярно. В наших опытах была показана возможность преодоления птичьим вирусом (ВСР) не только видовых, но и возрастных барьеров, при этом развивающиеся опухоли сохраняют как тип трансформации (соединительнотканые опухоли типа сарком), так и регулярную репродукцию в них вируса. По-видимому, состояние иммунологической толерантности к клеточным белкам, входящим в состав поверхностных структур вирионов ВСР, обеспечивает индукцию вирусной инфекции, приводящей затем к неопластической трансформации клеток.

Представляет интерес использование этого феномена для изучения других лейковиров, включая предполагаемые возбудители лейкозов человека.

Институт вирусологии им. Д. И. Иванковского
Академии медицинских наук СССР

Поступило
30 XI 1971

Институт эпидемиологии и микробиологии
им. Н. Ф. Гамалеи
Академии медицинских наук СССР
Москва

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Г.-К. С. Чепулис, В. М. Жданов, ДАН, 175, 1157 (1967). ² Г.-К. С. Чепулис, В. М. Жданов, Вопр. вирусол., № 6, 685 (1970). ³ Г.-К. С. Чепулис, В. М. Жданов, ДАН, 184, 1217 (1969). ⁴ E. A. Eckert, J. Green et al., J. Nat. Cancer Inst., 16, 153 (1955). ⁵ P. Vogt, Adv. Virus Res., 11, 293 (1965). ⁶ И. П. Ашмарин, А. А. Воробьев, Статистические методы в микробиологических исследованиях, 1965. ⁷ Г.-К. С. Чепулис, В. М. Жданов, Вопр. вирусол., № 2, 151 (1968). ⁸ Г. Я. Свет-Молдавский, А. С. Скорокова, Вопр. вирусол., № 3, 673 (1957). ⁹ Л. А. Зильбер, И. Н. Крюкова, Вопр. вирусол., № 4, 239 (1957).