

УДК 576.858.6 : 599.824

ВИРУСОЛОГИЯ

Действительный член АМН СССР Б. А. ЛАПИН, Л. А. ЯКОВЛЕВА,
Л. В. КОКОША, В. З. АГРБА, Г. Н. ЧУВИРОВ, В. В. КАКУБАВА

О РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕМОБЛАСТОЗОМ У ОБЕЗЬЯН

Нами неоднократно была описана взаимосвязь онкорнавируса С-типа с гемобластозом у *M. arctoides* и *P. hamadryas*, возникавшим после инокуляции этих животных человеческими лейкоэмическими материалами (^{2, 3, 6, 10}). Онкорнавирусы С-типа, ассоциированные с индуцированным гемобластозом, при иммунологическом исследовании (в реакции встречной иммунодиффузии) оказались отличными от ранее известных онкорнавирусов других млекопитающих, включая обезьян некоторых видов (⁷).

Вирусные частицы С-типа обнаруживались у заболевших животных в крови (в плазме и лейкоцитах), в клетках кроветворных органов и некоторых паренхиматозных органах (почки, слюнная железа, легкие и др.) (рис. 1А см. вклейку, стр. 942). Заболевание пассировалось в последовательных пассажах от животного к животному как бесклеточными и содержащими клетки материалами, так и вирусосодержащим материалом из зоны 1,16 г/см³, полученной при ультрацентрифугировании плазмы больных животных в градиенте плотности сахарозы (^{4, 11}).

Было прослежено горизонтальное распространение вирусного гемобластоза среди павианов, приведшее, вследствие тесного контакта больных и здоровых животных, к развитию вспышки гемобластоза в стаде павианов гамадрилов (⁵).

До последнего времени у нас складывалось впечатление, что индуцированные гемобластозы у обезьян обоих указанных видов ассоциированы только с онкорнавирусами С-типа. Однако, в 1974 г. при культивировании клеток костного мозга и селезенки павианов гамадрилов, больных гемобластозом, удалось получить несколько лимфобластоидных перевиваемых культур (КМПГ-1, СПГ-1, 2, 3, 4), основную массу клеток которых морфологически можно было отнести к лимфоидному ряду (рис. 1Б).

Клетки лимфобластных суспензионных культур, полученных из кроветворных органов больных лимфомой павианов, относятся к В-типу: они не образуют розеток с эритроцитами барана, а в реакции иммунофлуоресценции с антиглобулиновой сывороткой в них выявляются поверхностные иммуноглобулины (⁸). В клетках культур систематически обнаруживалось размножение вирусных частиц типа герпеса, обозначенного ГВП (герпес вирус павианов) (¹). Процент вирусосодержащих клеток в различных культурах колеблется в пределах от 1—2% до 16—18%. Морфологически вирус характеризовался шестигранной формой и присутствием на поверхности четких капсомеров. Нуклеокапсиды вируса 60—70 нм в диаметре обнаруживались в ядрах и цитоплазме клеток. Зрелые вирусные частицы диаметром 110—120 нм имели эксцентрично расположенный нуклеонид размером 40—45 нм (рис. 1В). При ультрацентрифугировании культуральной жидкости вирус концентрировался в зоне 1,21—1,22 г/см³ в градиенте плотности сахарозы и в зоне 1,27—1,28 в градиенте плотности хлористого цезия. В этих же зонах, при введении в культуру ³H-тимидина, наблюдался пик радиоактивности. Поведение вируса ГВП в культуре было сходным с поведением вируса Эпштейн-Барр. Для выявления возможного родства выделенного нами вируса с ЕВ-вирусом было проведено иммунологическое об-

следование клеток культур в непрямой реакции иммунофлуоресценции на наличие капсидного антигена. Реакция проводилась на фиксированных ацетоном препаратах клеток культур со стандартной сывороткой к ЕВ-вирусу. В качестве контрольных использовались поддерживаемые в лаборатории клетки обезьяны игруппы, трансформированные вирусом ЕВ — линии В 95—8⁽⁸⁾, активно продуцирующие ЕВ-вирус. В клетках культуры КМПГ-1 и других (СПГ-2, СПГ-3, СПГ-4), полученных из органов больных павианов, как и в клетках линии В 95—8 определялся вирусный капсидный антиген. Процент антигенсодержащих клеток в культуре В 95—8

Таблица 1

Два типа онкогенных вирусов у больных лимфомой павианов

Номер обезьяны	Зона концентрации вирусного материала, г/см ³ , в градиенте плотности сахарозы	Присутствие вирусных частиц в плазме	Ультратонкие срезы органов с вирусом С-типа	Выделение ГВП в культуре клеток	Титр антител к vCA (ЕВv—ГВП) в сыворотке
4573	1,15	С-тип	Костный мозг Селезенка	Не культивировалось	1:128
4216	1,16	Не исследовано	Костный мозг Селезенка	Клетки селезенки	1:512
9363	Не исследовано	Не исследовано	Селезенка Костный мозг	Клетки селезенки	1:256
2529	1,16	С-тип	Костный мозг Селезенка	Не культивировалось	1:256
9386	1,16	С-тип	Костный мозг Селезенка	Клетки костного мозга, селезенки	1:256
3491	Не исследовано	С-тип	Лимфатический узел Костный мозг Почки Моча Лимфатический узел	Не культивировалось	1:512
7132	Не исследовано	Не исследовано	Костный мозг Селезенка	То же	1:128
2520	Не исследовано	Не исследовано	Селезенка	То же	1:512
8784	1,16	С-тип	Не исследовано	» »	1:1024
1922	1,22	Герпес	Селезенка Лимфатический узел Опухоль желудка	» »	1:1024
11760	Не исследовано	Не исследовано	Селезенка	Клетки селезенки	1:1024

колебался в пределах 2—6, в исследуемых культурах павианов также наблюдались вариации в содержании антигеноположительных клеток (1—5%) соответственно тому, как варьировал процент вируссодержащих клеток культуры по результатам обследования в электронном микроскопе.

Каждая из сывороток от обезьян, из материалов которых были получены суспензионные культуры, и сыворотка от больного лимфомой Беркитта, были протитрованы на клетках культур В 95—8, КМПГ-1, СПГ-2, и СПГ-4. Во всех обследованных сыворотках обнаруживались антитела в титре 1 : 160—1 : 640, выявляющие цитоплазматический антиген в «гомологичных» и «гетерологичных» культурах.

Таким образом, полученные к настоящему времени предварительные данные свидетельствуют о сходстве выше названных вирусов, однако, вопрос об их иммунологической идентификации остается открытым.

В сыворотках павианов Сухумского стада, больных лимфомой, определяются антитела к вирусу ЕВ и ГВП в титрах от 1 : 128 до 1 : 1024.

Принципиально важным является установление факта, что в группе больных злокачественной лимфомой павианов определяется одновременно два онкогенных вируса: ДНК-содержащий вирус типа герпес и онкорнавирус С-типа. В специально проведенном исследовании на выборочной группе из 11 обезьян (табл. 1) существование вируса герпеса было показано благодаря обнаружению его (с последующей идентификацией) в клетках суспензионных лимфобластоидных культур, полученных из кроветворных органов больных лимфомой обезьян, а также наличием в сыворотках этих животных антител к этому вирусу в высоких титрах. В отдельных случаях высокие титры антител к вирусу сочетались с большим количеством частиц вируса герпес в плазме крови.

Онкорнавирус С-типа определяется у тех же животных в осадках плазмы крови в зоне $1,16 \text{ г/см}^3$ и $1,21 \text{ г/см}^3$ после ультрацентрифугирования в градиенте плотности сахарозы или хлористого цезия соответственно, а также в ультратонких срезах клеток кроветворных органов (рис. 1Г). Препараты вируса характеризовались наличием 65—70 S РНК и обладали ревертазной активностью.

Таким образом, при гемобластозе павианов у одних и тех же животных обнаруживаются одновременно два типа онкогенных вирусов, каждый из которых, по-видимому, играет роль в онкогенезе. Полученные нами данные совпадают с результатами авторов (⁹, ¹²), показавших участие ДНК-овых и РНК-овых онкогенных вирусов в онкогенезе при лимфоме Беркитта и лимфоматозе кур.

В настоящее время нами начато изучение онкогенности каждого из указанных выше вирусов (герпеса и С-типа), выделенных от больных лимфомой павианов, и их ассоциации.

Что касается экспериментально индуцированного вирусного гемобластоза *M. arctoides*, к настоящему времени установлено, что это заболевание ассоциировано с онкорнавирусом С-типа. Исследование сывороток больных лимфомой *M. arctoides* на присутствие антител к вирусу ЕВ и вирусу ГВІІ пока не дало положительных результатов.

Институт экспериментальной патологии и терапии
Академии медицинских наук СССР
Сухуми

Поступило
10 VI 1975

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ В. З. Агба, Л. А. Яковлева и др., Использование обезьян в экспериментальной медицине, тез. докл., 12—14 ноября 1974 г., Сухуми, 1974. ² Б. А. Лапин, Л. А. Яковлева и др., Проблемы лейкоза, Матер. симпозиума, Рига, 1968, стр. 54. ³ Б. А. Лапин, Л. А. Яковлева, Вестн. АМН СССР, № 5, 60 (1970). ⁴ Б. А. Лапин, Л. А. Яковлева и др., Вестн. АМН СССР, № 4, 10 (1973). ⁵ Б. А. Лапин, Л. А. Яковлева и др., Вопр. вирусол., № 1, 38 (1973). ⁶ Л. А. Яковлева, Б. А. Лапин и др., Вестн. АМН СССР, № 4, 20 (1973). ⁷ Л. А. Яковлева, Б. А. Лапин и др., Вирусы рака и лейкоза, М., 1974, стр. 106. ⁸ L. A. Falk, L. G. Wolfe, F. Deinhardt, Federat. Proc., v. 33, 3, Part 1 (1974). ⁹ D. W. Kufe, W. P. Peters, S. Spiegelman, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., v. 70, 3810 (1973). ¹⁰ B. A. Lapin, L. A. Yakovleva et al., Symp. IV Intern. Congr. Primatol., v. 4, Nonhuman Primates and Human Diseases, Karger, Basel, 1973, p. 1. ¹¹ B. A. Lapin, L. A. Yakovleva et al., Proc. Roy. Soc., Med., v. 68, 3, 141 (1975). ¹² W. P. Peters, D. Kufe et al., Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., v. 70, 3175 (1973).