

УДК 616—006.04—022.6

В. И. ГЕВОРКЯН, Л. А. КАМАЛЯН, Ч. С. ЧШМАРИТЯН, Н. У. НАДЖАРЯН

## О СМЕШАННОЙ ИНФЕКЦИИ КУРИНЫХ ЭМБРИОНОВ, ВЫЗВАННОЙ ОНКОГЕННЫМ И ИНФЕКЦИОННЫМ ВИРУСАМИ

Установлено совместное развитие онкогенного и инфекционного вирусов в клетках хорионаллантоисной оболочки куриных эмбрионов после заражения их экстрактом куриной саркомы Рауса (штамм Шмидт-Руппин).

Смешанная инфекция куриных эмбрионов явилась результатом контаминации вируса Рауса вирусом оспы кур, которая, по всей вероятности, произошла в организме курицы.

При первичном заражении куриных эмбрионов в клетках хорионаллантоисной оболочки развились оба вируса, при последующих пассажах—лишь инфекционный вирус оспы кур.

Весьма актуальный в онковирологии вопрос о характере взаимодействия онкогенных и инфекционных вирусов *in vitro* и *in vivo* скудно освещен в литературе. Имеющиеся немногочисленные данные свидетельствуют о существовании различных форм такого взаимодействия. Одной из них является возможная ингибиция репродукции онкогенного вируса и вызываемых им процессов с помощью различных инфекционных вирусов [1, 7, 8, 9]. Другой формой взаимодействия является активация онкогенных вирусов с помощью инфекционных [2, 3, 4].

В ряде работ, посвященных исследованию смешанной инфекции, показана возможность совместного развития вирусов без видимых явлений интерференции между ними [5, 6].

В настоящей работе приводятся данные о выявленной нами в куриных эмбрионах (КЭ) смешанной инфекции, вызванной вирусом саркомы Рауса (ВСР) и вирусом оспы кур (ВОК). Факт смешанной инфекции был установлен при изучении репродукции ВСР, штамма Шмидт-Руппин (Ш-Р) в КЭ породы белый леггорн.

В качестве ВСР использовали лиофилизированный вирус Рауса, штамм Ш-Р, полученный из Института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалея АМН СССР и поддерживаемый в нашей лаборатории серийными пассажами через цыплят породы белый леггорн.

30% экстракт клеток саркомы Рауса инокулировали на хорионаллантоисную оболочку (ХАО) 11—12-дневных КЭ. Чувствительность КЭ к ВСР колебалась от 50 до 85%.

Для заражения КЭ использовали ВСР с титром не менее  $10^8$   $OD_{500}$  /мл. В чувствительных КЭ ВСР спустя 7—8 дней после заражения обуславливал появление на ХАО большого количества мелких белых фокусов, не вызывая при этом гибели эмбрионов. Развитие фокусов ВСР

на ХАО ингибировалось иммунной антираусной сывороткой. Однако попытки пассирования вируса Рауса через КЭ были безуспешными. Титр вируса Рауса в КЭ колебался в пределах  $8,4 \cdot 10^2$ — $4 \cdot 10^3$  ФОЕ/мл (фокусобразующие единицы). Экстракт зараженных ХАО при введении цыплятам регулярно вызывал у них развитие сарком.

В одном из наших опытов, где для заражения КЭ также использовали 30% экстракт клеток куриной саркомы, индуцированной ВСР, штамм Ш-Р, результаты вскрытия КЭ были необычные: вместо ранее наблюдаемых мелких множественных фокусов поражения на ХАО КЭ к 7—8-му дню с момента заражения были обнаружены большие опухолеподобные инфильтраты, занимавшие 2/3 поверхности оболочки. Описанные на ХАО изменения наблюдались во всех зараженных эмбрионах (30/30), тогда как во всех других опытах фокусы ВСР разивались, как правило, лишь в 50—80% случаев. Несмотря на необычную картину поражений на ХАО, введение бесклеточного экстракта хорионалантоисных оболочек этих эмбрионов цыплятам вызвало у них развитие типичных сарком, содержащих вирус Рауса, что свидетельствовало о репродукции вируса в клетках ХАО КЭ.

При пассаже содержащего ВСР материала через КЭ на ХАО всех эмбрионов уже на 2—3-й дни после заражения возникли кремовые бляшки, число и размер которых зависели от сроков инкубации, при этом отмечалась гибель части эмбрионов, что не было характерным для действия ВСР. Развитие описанных бляшек не ингибировалось антисывороткой к вирусу Рауса, и введение экстракта зараженных оболочек цыплятам не вызывало у них развития сарком.

Закономерное развитие на ХАО при последующих пассажах указанных бляшек свидетельствовало о наличии в КЭ неизвестного нам вирусного агента, инфекционность которого нарастала по мере пассирования: так, титр вируса II пассажа составлял  $1,2 \cdot 10^4$  БОЕ/мл, VIII— $8 \cdot 10^7$  БОЕ/мл (бляшкообразующие единицы).

Выявленный вирусный агент после 3-го пассажа приобрел способность агглютинировать куриные эритроциты в невысоких титрах (1:10—1:20). Этот вирус в отличие от ВСР обладал высокой устойчивостью, и хранение в условиях  $4^\circ$  в течение 6 месяцев мало влияло на его инфекционность. Вирус оказался непатогенным для мышей при различных способах заражения, у кроликов и морских свинок внутрикожное введение исходной суспензии вызывало появление незначительных инфильтратов с последующим поверхностным некрозом.

Было изучено развитие вируса как в первичных тканевых культурах (клетки эмбрионов курицы—ФЭК, человека—ФЭЧ и почки кролика—КПК), так и в клетках перевиваемой линии хомячка—НХЭТ. Вирус оказывал весьма слабое цитопатическое действие (ЦПД) на клетки всех испытываемых культур. О репродукции вируса в клетках судили по результатам титрования сливов культуральной жидкости на ХАО куриных эмбрионов. Титр вируса в клетках наиболее чувствительной культуры (КПК) составлял  $6 \cdot 10^4$  БОЕ/мл.

Так как по ряду свойств вирус был похож на вирусы группы оспы, нами была поставлена биопроба на курах путем втирания вируса в фолликулы голени: на 5—7-й дни у всех зараженных кур [4] развился типичный для оспы фолликулит. Идентификация вируса, подтвердившая его принадлежность к вирусу оспы кур, была проведена с помощью серологических реакций: РСК, РЗГА и реакции нейтрализации на КЭ с использованием иммунной сыворотки против оспы кур.

Таким образом, нами выявлено совместное развитие онкогенного и инфекционного вирусов в клетках хорионаллантоисной оболочки КЭ после заражения их экстрактом клеток куриной саркомы, индуцированной штаммом Ш-Р ВСП. О репродукции в КЭ вируса Рауса свидетельствовали положительные результаты биопроб на цыплятах; о развитии второго вируса, идентифицированного нами в дальнейшем как вирус оспы кур, указывали необычный характер поражений на ХАО и 100% пораженность КЭ.

Как известно, для вируса оспы кур характерна вертикальная передача, поэтому можно предполагать, что контаминация ВСП инфекционным вирусом, по всей вероятности, имела место в организме курицы, где вирус оспы может присутствовать, не вызывая клинически выраженного заболевания. Причем при дифтероидной форме оспы кур, часто наблюдаемой у молодняка, вирус может находиться во внутренних органах, и не исключена возможность его занесения в развивающуюся саркому Рауса.

Итак, в экстракте клеток куриной саркомы Рауса содержались два вируса и при первичном заражении КЭ в клетках ХАО развились как онкогенный, так и инфекционный вирусы. Однако при пассажах в КЭ репродуцировался лишь вирус оспы кур, к которому клетки эмбриона оказались значительно более чувствительными, чем к вирусу Рауса.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при работе с вирусом Рауса и использовании его для разнообразных целей нужно учитывать возможность контаминации инфекционными вирусами, в частности, вирусом оспы кур.

Институт рентгенологии и онкологии МЗ Арм. ССР

Поступила 28/II 1975 г.

Վ. Ի. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Լ. Ա. ՔԱՄԱՅԱՆ, Զ. Ս. ՃՇՄԱՐԻՏՅԱՆ, Ն. Ու. ՆԱԶԱՐՅԱՆ

ՀԱՎԻ ՍԱՂՄԻ ՕՆԿՈԳԵՆ ԵՎ ԻՆՖԵԿՑԻՈՆ ՎԻՐՈՒՍՆԵՐՈՎ  
ԽԱՌԸ ՎԱՐԱԿՄԱՆ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Լեզգոնն ցեղի հավի սաղմի խորհունականտոթիսային թաղանթի բջիջներում Ռաուսի սարկոմայի էքստրակտով վարակելուց հետո հալանաբերվել է օնկոգեն և ինֆեկցիոն վիրուսների համատեղ աճ:

Հավի սաղմում խառն ինֆեկցիայի առկայությունը Ռաուսի վիրուսը հավերի ծաղկի վիրուսով կոնտամինացիայի հետևանքն է, որը հավանաբար տեղի է ունեցել հավի օրգանիզմում:

Մեր փորձերում ֆառն ինֆեկցիան հայտնաբերվել է հավի սաղմի խորի ռնակալանտոիսային բջիջներում, միայն Ռաուսի սարկոմային էքստրակտով առաջնակի վարակման ժամանակ, իսկ հետագա պասսժներում զարգացել է լոկ հավերի ծաղկի ինֆեկցիոն վիրուսը: Դա կարելի է բացատրել ծաղկի վիրուսի նկատմամբ հավի բջիջների համեմատաբար ավելի բարձր ընկալունակությամբ, քան Ռաուսի վիրուսի նկատմամբ:

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кравченко А. Т., Альштейн А. Д., Воронин А. С. Acta virol., 9, 1965, 130.
2. Кузнецов О. К. Вопросы вирусологии, 1969, 4, стр. 393.
3. Кузнецов О. К. Автореферат докт. дисс. Л., 1974.
4. Мазуренко Н. П. Вопросы онкологии, 1960, 6, 8, стр. 18.
5. Миллер Г. Г., Быковский А. С., Ильин К. В., Жданов В. Н. В кн.: Молекулярная биология вирусов. М., 1972, стр. 157.
6. Яковлева Л. С., Мерекалова З. И. Вопросы онкологии, 1972, 2, стр. 48.
7. Altstein A. D., Dodonova N. N., Nadtachev G. A., Bykovski A. F. Arch. ges. virusforsch., 1, 7—16, 28, 1969.
8. Libansky J., Lavada J. Biomed. Express, 5, 19, 205, 1973.
9. Oker-Blom Nils, Lenikkil P. Arch. gess. virusforsch., 3—4, 17, 448, 1965.