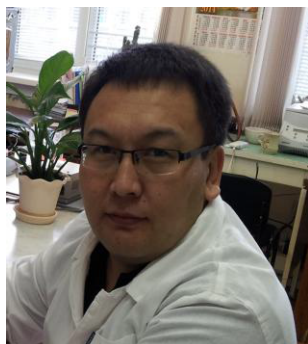


УДК 575.222.52:577.175.624:591.147.8:591.51

НАСЫЩЕННОСТЬ ГЕНОМА СВИНЬИ ЭНДОГЕННЫМИ РЕТРОВИРУСАМИ: ВЛИЯНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И СРЕДЫ



Р.Б. Айтназаров¹,

кандидат биологических наук



С.П. Князев²,

кандидат биологических наук
доцент



Н.С. Юдин¹,

кандидат биологических наук

С.В. Никитин¹, кандидат биологических наук

¹ Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН

² Новосибирский государственный аграрный университет

Ключевые слова: эндогенные ретровирусы свиньи, кодирующие белки, генотип

Эндогенные ретровирусы свиньи (*Porcine Endogenous Retrovirus, PERV*) стали неотъемлемой частью генома вида *Sus scrofa*, очевидно, ещё до возникновения рода *Sus*. Нуклеотидные последовательности генов, кодирующих белки *PERV*, имеют высокое сходство с последовательностями генов гамма-ретровирусов приматов, кошки и мыши, для которых показана возможность «горизонтального» переноса инфекционных вирусных частиц от животного к животному наряду с «вертикальным» переносом в ряду поколений. Целью работы была оценка влияния генетических и средовых факторов на частоту животных – носителей разных типов *PERV*. Влияние генотипа и среды на частоту носителей разных типов *PERV* у диких и домашних свиней оказалось высокодостоверным. У свиней, кроме свойственной геномной ДНК передачи от родителей потомкам («вертикальная» передача), возможна и «горизонтальная передача» от особи к особи, при которой *PERV* выступает в качестве «инфекционного начала».

THE SATURATION OF GENOME OF THE PIG BY PORCINE ENDOGENOUS RETROVIRUSES: THE INFLUENCE OF HEREDITY AND ENVIRONMENT

R.B. Aitnazarov¹ - candidate of biology sciences,

S.V. Nikitin¹ - candidate of biology sciences,

S.P. Knyazev² - candidate of biology sciences, docent,

N.S. Yudin¹ - candidate of biology sciences

¹ The Institute of Cytology and Genetics, Siberian Department of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia ² Novosibirsk State Agrarian University, Novosibirsk, Russia

Keywords: porcine endogenous retroviruses encoding proteins genotype DNA

*Porcine Endogenous Retroviruses (PERV) must have become an integral components of the *Sus scrofa* L. genome long before *Sus* genus appeared. The nucleotide sequences of the genes which code PERV proteins are very similar to the sequences of the same genes of gamma retroviruses in primates, cats, and mice. The possibility of horizontal transmission of gamma retroviruses among individuals, as well as vertical transmission with host lineages has been demonstrated. The aim of this study was to assess the influence of environmental and genetic factors on population frequencies of individuals carrying different PERV classes. The influence of environmental and genetic factors on carriers of certain PERV classes among pig breeds was found to be highly significant. Transmission of PERV viruses in the pig can occur both horizontally (viruses are transmitted among individuals of the same generation) and vertically (viruses are transmitted from parents to offspring). Retroviruses act as an infectious source in the former case.*

Более 40 лет назад было обнаружено, что некоторые линии клеток свиньи выделяют вирусные частицы с морфологическими и иммунологическими свойствами ретровирусов типа С [1].

Аналогичные вирусные частицы были позднее выделены от свиней, больных лейкемией [2]. Согласно номенклатуре Международного комитета по таксономии вирусов, эти вирусы отнесены к отдельному семейству Retroviridae, подсемейству Orthoretrovirinae, роду Gammaretrovirus, виду Porcine type-C oncovirus. Однако в литературе более распространено тривиальное название Porcine Endogenous Retrovirus (PERV). По структуре нуклеотидных последовательностей PERV подразделяют на три типа – А, В и С. Представители разных типов обнаруживают высокую гомологию в генах *gag* (group-specific-antigens) и *pol* (polymerase), но различаются по нуклеотидной последовательности в рецептор-связывающем домене гена *env* (envelope), кодирующего белок оболочки вируса [3]. Эти различия определяют различный круг хозяев вирусов, принадлежащих к разным типам.

Анализ ДНК PERV показал, что они содержат все структурные признаки способных к репликации ретровирусов [4, 5]. Было показано, что геном свиньи содержит не только дефектные провирусы, которым необходимо рекомбинировать, прежде чем они достигнут способности к производству полноценных вирионов, а также полноразмерные копии PERV [6]. Анализ PERV у пород домашних свиней показал, что, хотя PERV типов А и В преобладают в геномах всех исследованных пород, однако довольно часто встречаются животные, у которых отсутствуют PERV типа С [7 - 11]. По встречаемости особей с хромосомами – носителями PERV разных классов и их сочетаний существуют различия между породами домашних свиней, между дикими кабанами и домашними свиньями, а также между дикими кабанами Восточной Европы и Средней Азии [7, 9, 12].

PERV стали неотъемлемой частью генома вида *Sus scrofa*, очевидно, ещё до возникновения рода *Sus*, о чём свидетельствует их присутствие у нескольких видов кистеухих свиней и бородавочников [13]. Нуклеотидные последовательности генов, кодирующих белки PERV, *gag*, *pol* и *env* имеют высокое сходство с последовательностями соответствующих генов гамма-ретровирусов приматов, кошки и мыши [14, 15, 16]. С позиций биологической безопасности человечества немаловажно, что, например, на приматах для многих ретровирусов показана возможность «горизонтального» переноса инфекционных вирусных частиц от животного к животному, наряду с «вертикальным» переносом в ряду поколений [16]. Однако в литературе сведения о «горизонтальном» пути передачи PERV – от свиней к человеку – нами не встречены.

Целью работы была оценка влияния генетических факторов (породы) и факторов среды (частоты контактов между животными, а также уровня соблюдения зоогигиенических и ветеринарных норм) на частоту носителей разных типов PERV у домашних свиней.

Материалом для исследования популяций послужили образцы крови домашних свиней (всего 215 особей) из двух хозяйств (Экспериментальное хозяйство СО РАН (ЭХ),

племферма ОАО «Кудряшовское») с различными условиями содержания. Для Экспериментального хозяйства СО РАН характерна большая частота контактов между особями, принадлежащими как одной, так и к различным породам; для ОАО «Кудряшовское» – меньшая частота контактов между особями одной и тем более разных пород, а также более высокий уровень соблюдения зоогигиенических норм. Всего в анализ вошли четыре выборки: гибридные (крупная белая × миниатюрная светлогорская) мини-свиньи и ландрасы из Экспериментального хозяйства СО РАН, ландрасы и дюроки из ОАО «Кудряшовское» (табл. 1). Таким образом, имелось три пары сочетаний породы и условий окружающей среды. Первая: ландрас ЭХ СО РАН, мини-свиньи ЭХ СО РАН – разные породы, одни условия среды (хозяйства); вторая – ландрас ЭХ СО РАН, ландрас ОАО «Кудряшовское» – одна порода, разные условия среды; третья – мини-свиньи ЭХ СО РАН, дюрок ОАО «Кудряшовское» – разные породы, разные условия среды. Для семейного анализа были использованы 10 помётов (всего 99 особей, из них 10 свиноматок, 7 хряков и 82 их потомка) крупной белой породы из ЗАО АПК «Иня». Кроме того, в качестве контрольной группы, по которой оценивали естественный уровень частот носителей различных типов PERV, использовали выборку кабанов подвида *Sus scrofa attila* из южной северо-причерноморской части Украины.

Таблица 1

Встречаемость носителей трёх типов PERV среди свиней различного генезиса при различных условиях содержания

Порода	Хозяйство	Всего	env A		env B		env C		h_x^2
			число	доля	число	доля	число	доля	
Мини-свиньи	Экспериментальное хозяйство СО РАН	160	158	0,988	157	0,981	158	0,988	0,00 ^{нд}
Ландрас		30	29	0,967	29	0,967	25	0,833	0,06 ^{нд}
Всего		190	187	0,984	186	0,979	183	0,963	0,00 ^{нд}
Ландрас	Кудряшовское	15	12	0,800	10	0,667	3	0,200	0,27**
Дюрок		10	8	0,800	4	0,400	2	0,200	0,24*
Всего		25	20	0,800	14	0,560	5	0,200	0,24***
<i>S. s. attila</i>		31	23	0,742	21	0,677	4	0,129	0,30***

Примечания 1. h_x^2 – сила влияния типа PERV на частоту носителей. 2. Здесь и далее:

*** $P < 0,001$, ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$, ^{нд} – влияние недостоверно.

ДНК выделяли из образцов крови методом фенол-хлороформной экстракции. Идентификацию типов PERV проводили методом ПЦР с праймерами, специфичными для фрагментов генов env-A, env-B и env-C [7].

Статистическую обработку экспериментального материала осуществляли стандартными методами [17]. Анализ влияния породной принадлежности и условий среды на частоту носителей PERV проводили с помощью системы из трёх однофакторных дисперсионных комплексов. В первом из комплексов градациями фактора выступают выборки как таковые. Таким образом, подразделение массива данных максимально и включает в себя одновременно подразделение по генетической (порода) и средовой (условия содержания) компонентам изменчивости. Во втором комплексе градациями фактора являются породы. Таким образом, подразделение проведено по генетической компоненте изменчивости. В третьем комплексе осуществлено подразделение по условиям окружающей среды (хозяйствам), т.е. по средовой компоненте изменчивости. В целом система из трёх однофакторных дисперсионных комплексов даёт нам ряд уравнений, позволяющих определить относительный вклад генетических и средовых факторов в вариацию частоты носителей PERV.

Комплекс 1:

$$D_y = D_{\text{породы}} + D_{\text{хозяйства}} + D_{\text{взаимодействия}} + D_e$$

$$D_x = D_{\text{породы}} + D_{\text{хозяйства}} + D_{\text{взаимодействия}}$$

$$D_z = D_e$$

Комплекс 2:

$$D_y = D_{\text{породы}} + D_{\text{взаимодействия}} + [D_{\text{хозяйства}} + D_e]$$

$$D_x = D_{\text{породы}} + D_{\text{взаимодействия}}$$

$$D_z = D_{\text{хозяйства}} + D_e$$

Комплекс 3:

$$D_y = D_{\text{хозяйства}} + D_{\text{взаимодействия}} + [D_{\text{породы}} + D_e]$$

$$D_x = D_{\text{хозяйства}} + D_{\text{взаимодействия}}$$

$$D_z = D_{\text{породы}} + D_e$$

где D_y – общая девиата (сумма квадратов отклонений) дисперсионного комплекса;

D_x – факториальная девиата;

D_z – девиата, обусловленная действием факторов, не учитываемых данным конкретным комплексом;

D_e – девиата, обусловленная действием случайных (не учитываемых всей системой комплексов) факторов;

$D_{\text{порода}}$ – девиата по фактору породы;

$D_{\text{хозяйство}}$ – девиата по фактору условий среды (хозяйство/место обитания);

$D_{\text{взаимодействия}}$ – девиата взаимодействия учитываемых факторов (породы/подвида, условий среды).

Далее по выделенным компонентам факториальной девиаты рассчитывались дисперсия (s^2), сила влияния каждой из компонент изменчивости (h_x^2) и оценивалась статистическая значимость фактора.

При анализе встречаемости трёх типов PERV у свиней (см. табл. 1), первое, что обращает на себя внимание – это сходство частот носителей PERV у пород различного происхождения, содержащихся (но не скрещивающихся) совместно при различии этих же частот у представителей одной породы, разъединённых территориально (разводимых в различных хозяйствах). Второе – сходство частот носителей разных типов PERV в условиях, способствующих более частым и более тесным контактам между особями. Так, различия между частотами носителей env А, env В, env С у свиней Экспериментального хозяйства СО РАН, независимо от их породной принадлежности, статистически незначимы ($h_x^2 \approx 0$), в то время как у свиней племфермы ОАО «Кудряшовское» эти частоты различаются весьма достоверно ($h_x^2 \approx 1/4$). Интересно отметить, что особенности, наблюдаемые на племферме ОАО «Кудряшовское», аналогичны тем, которые имеют место в популяции диких кабанов.

Очевидно, можно предположить, что мини-свиньи Экспериментального хозяйства уже достигли, а ландрасы Экспериментального хозяйства приближаются к верхнему пределу частоты носительства всех типов PERV, т.е. единице. Отсюда и отсутствие различий между частотами носителей PERV различных типов. В то же время, не исключено, что у свиней ОАО «Кудряшовское» частоты носителей PERV близки к норме, или нижнему пределу носительства, характерному для дикой формы. Отсюда – сходство двух весьма отдалённых пород по частотам носителей PERV при весьма существенном различии частоты носителей различных типов.

Дисперсионный анализ показал достоверное (от $P < 0,05$ до $P < 0,001$) влияние выборки, породы и хозяйства для всех типов PERV (табл. 2, рис. 1). При этом на частоту носителей

любого типа PERV наиболее сильное влияние оказывает принадлежность к выборке, т.е. к совокупности, включающей в себя как породу, так и место обитания. Несколько слабее влияние условий содержания и ещё слабее влияние породы. Однако эти параметры различаются для разных типов PERV, что, очевидно, связано с различной частотой их носителей в изучаемых совокупностях. Наибольшее влияние факторов наблюдается на вариацию встречаемости эндогенного ретровируса типа С, что, очевидно, связано с его низкой по сравнению с другими частотой в популяциях. Влияние породной принадлежности и условий содержания (обитания) на вариацию частоты ретровирусов и их общее разнообразие приблизительно одинаково.

Таблица 2

Дисперсионный анализ влияния породы и условий среды на встречаемость трёх типов PERV у домашних свиней

PERV	Фактор	Девиата			Варианса		h_x^2
		D_y	D_x	D_z	$s_x^2 (d.f.)$	$s_z^2 (d.f.)$	
env A	Выборка	7,70	0,76	6,94	0,25 (3)	0,03 (211)	0,10±0,014
	Порода		0,48	7,22	0,24 (2)	0,03 (212)	0,06±0,009
	Условия обитания		0,75	6,95	0,75 (1)	0,03 (213)	0,10±0,004
env B	Выборка	13,95	4,31	9,64	1,44 (3)	0,05 (211)	0,31±0,010
	Порода		3,41	10,54	1,70 (2)	0,05 (212)	0,24±0,007
	Условия обитания		3,88	10,07	3,88 (1)	0,05 (213)	0,28±0,003
env C	Выборка	23,61	13,47	10,14	4,49 (3)	0,05 (211)	0,57±0,006
	Порода		9,46	14,15	4,73 (2)	0,07 (212)	0,40±0,006
	Условия обитания		12,87	10,74	12,87 (1)	0,05 (211)	0,55±0,002

Примечание. Все приведённые в таблице значения величины h_x^2 статистически значимы при $P<0,001$.

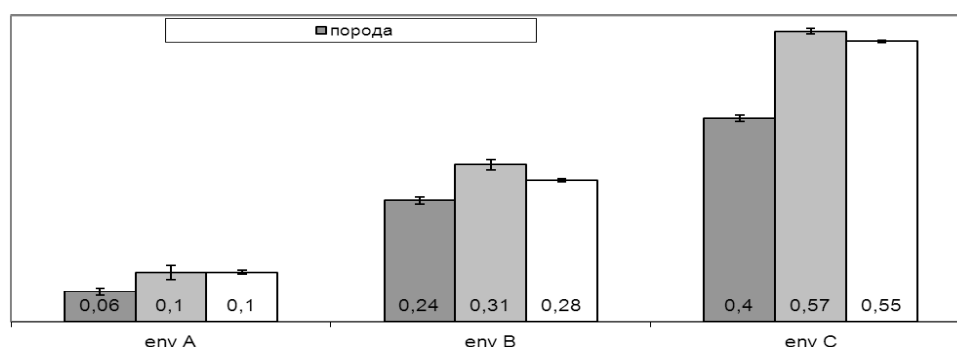


Рис. 1. Сила влияния (h_x^2) выборки, породы и условий содержания на частоту носителей эндогенных ретровирусов разных типов по данным однофакторного дисперсионного анализа.

Наименьшее влияние изучаемые факторы оказывают на частоту env A, встречаемость которого в выборках максимальна; env B занимает промежуточное положение. Влияние выборки, т.е. совместное влияние генотипа и среды, на встречаемость env B было преобладающим; отдельное влияние породной принадлежности и условий содержания (обитания) на вариацию частоты эндогенного ретровируса типов А и В приблизительно

одинаково.

Таблица 3

Вклад породной принадлежности (генетическая компонента), условий среды и их сочетания в вариацию частоты носителей трёх типов PERV.

PERV	Влияние фактора	D	$s^2 (d.f.)$	h_x^2
env A	Породы	0,01	0,01 (2)	0,001 ^{н.д.} ±0,009
	Среды	0,28	0,28 (1)	0,036***±0,005
	Совместное	0,47	0,16 (3)	0,061**±0,013
env B	Породы	0,43	0,22 (2)	0,031**±0,009
	Среды	0,90	0,90 (1)	0,065***±0,004
	Совместное	2,98	0,99 (3)	0,214***±0,011
env C	Породы	0,06	0,03 (2)	0,003 ^{н.д.} ±0,009
	Среды	4,01	4,01 (1)	0,170***±0,004
	Совместное	8,86	2,95 (3)	0,375***±0,009

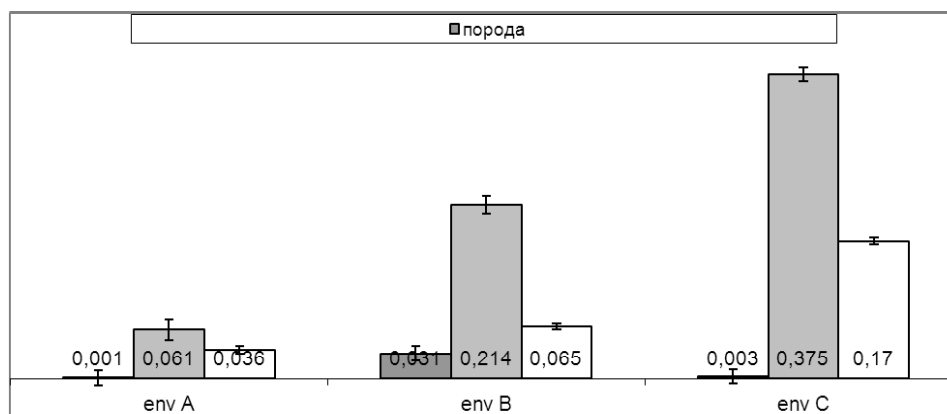


Рис. 2. Вклад факторов наследственности, среды (совместного обитания на одной территории) и их сочетания в вариацию частот носителей различных типов PERV.

Разложение дисперсии результативного признака на компоненты показало преобладающее влияние взаимодействия генотипа и среды (табл. 3, рис. 2). Влияние породной принадлежности (генетической компоненты) на данный параметр у исследуемых домашних свиней оказалось незначительным. В то же время вклад условий среды (частоты и тесноты прямых и косвенных контактов между животными, а также уровня соблюдения зоогигиенических и ветеринарных норм) в межгрупповую вариацию частоты носителей является весьма существенным для всех типов PERV.

Результаты анализа показывают равное участие наследственности и окружающей среды в формировании частот носителей разных типов PERV. Частота особей, позитивных по тому или иному типу PERV в выборке, определяется суммарным эффектом факторов среды и наследственности. Поэтому при подразделении массива данных на выборки (градации, включающие в себя одновременно подразделение как по генетическому фактору, так и по фактору среды) мы имеем наиболее высокие значения h_x^2 (сила влияния фактора). Влияние собственно наследственности (подразделение массива данных по породам/подвидам) и собственно среды (подразделение по месту и условиям обитания) приблизительно одинаково.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что влияние генотипа и среды на частоту носителей разных типов PERV у диких и домашних свиней

высокодостоверно. Полученные статистические оценки хорошо согласуются с влиянием породы на частоту носительства PERV разных типов по данным других авторов[18]. Известно, что эндогенные ретровирусы мыши способны передаваться горизонтально между взрослыми животными. Также показано, что передача вируса лейкемии кошек происходит через насекомых [16]. По-видимому, влияние условий среды (содержания или местообитания) на частоту носителей разных типов PERV в наших исследованиях можно объяснить особенностями поведения животных, в частности, проявлением агрессии между особями [19].

Полученный в настоящем исследовании результат является весьма интересным, так как PERV, являясь частью генома свиньи, не должен быть в такой степени подвержен влиянию окружающей среды. Нам кажется, что причинами, вызывающими обнаруженный феномен, могут быть, с одной стороны «горизонтальный перенос», с другой – мутации, приводящие PERV неактивное состояние. В первом случае PERV действует как обычное «инфекционное начало», таким образом, повышая частоту «зараженных» особей в популяции до предельно допустимого максимума (до единицы). Во втором – при замкнутом чистопородном разведении животных в пределах популяции мутации, «ломающие» PERV, приводят к снижению частоты носителей. Скорее всего, имеет место комбинация этих двух процессов, при этом, в зависимости от частоты и тесноты контактов между особями, а также санитарно-гигиенической обстановки на территории содержания преобладающим будет либо первый, либо второй процесс. Очевидно, в норме «горизонтальный перенос» и мутации PERV уравнивают друг друга, на что указывают близкие значения частоты носителей в природной популяции диких кабанов и у домашних свиней племфермы ОАО «Кудряшовское» (см. табл.1). Однако не исключено и существование отбора, направленного против носителей PERV. Причиной для такого отбора может быть то, что PERV, многократно внедряясь в геном особи, может «повредить» гены, ответственные за общую приспособленность [13].

Таблица 4

Дисперсионный анализ влияния матери и отца на частоту PERV у потомков (по 10 гнёздам свиней крупной белой породы)

PERV	Фактор	Девииата			Варианса		h_x^2
		D_y	D_x	D_z	$s_x^2 (d.f.)$	$s_z^2 (d.f.)$	
env A	Мать+помёт	6,40	1,77	4,63	0,20 (9)	0,06 (72)	0,28±0,090
	Отец		1,61	4,79	0,27 (6)	0,06 (75)	0,25±0,060
env B	Мать+помёт	10,94	3,02	7,92	0,34	0,11	0,28±0,090
	Отец		1,29	9,65	0,22	0,13	0,12 ^{н/д} ±0,070
env C	Мать+помёт	9,52	3,04	6,48	0,34	0,09	0,32±0,085
	Отец		1,68	7,84	0,28	0,10	0,18±0,066

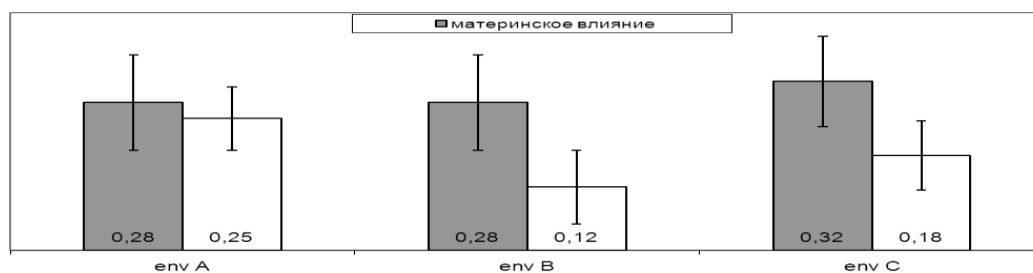


Рис. 3. Влияние матери (и совместного пребывания однопомётников в пре- и постнатальный период) и отца на частоту PERV потомков

Для того, чтобы проверить первое из высказанных предположений («горизонтальный перенос» от особи к особи), нами был проведен дисперсионный анализ 10 помётов крупной белой породы (табл. 4, рис. 3). При только «вертикальном переносе» PERV от родителей к потомкам влияние матери и отца на частоту потомков – носителей ретровируса должно быть одинаковым. В том случае, если имеет место «горизонтальный перенос», благодаря более тесному контакту матери и потомков в пре- и ранний постнатальный период, а также контактам между однопомётниками в эти же периоды, материнское влияние на частоту PERV у потомков будет сильнее, чем отцовское.

В целом, исследование подтвердило наше предположение о том, что материнское (мать+помёт) влияние сильнее, чем отцовское, для всех трёх типов PERV. Это различие минимально для *env A*, но для *env B* и *env C* совместное влияние матери и принадлежности к одному помёту почти в два раза больше отцовского.

Что касается возможной роли ретровирусов в контексте безопасности продуктов свиноводства для человечества, то следует подчеркнуть, что, разумеется, ретровирусы могут содержаться в свинине, как и в любых клетках любых тканей свиней. Но при пероральном потреблении продуктов все находящиеся в них PERV расщепляются в желудочно-кишечном тракте человека. Поэтому нет биологических оснований опасаться горизонтального переноса PERV человеку при питании свининой.

Однако вполне вероятно, что потенциально опасными могут быть для человека свиные ретровирусы при попадании их в кровь (в процессе ксенотрансплантации, гемотрансфузии, переливания препаратов белков крови и т.п.).

Поэтому при обеспечении научного обоснования и сопровождения процедур ксенотрансплантации, безусловно, необходима проработка вопросов профилактики и лечения возможной инфекции у человека-реципиента пересаженных ему органов и тканей свиньи. При этом детальный анализ [20] показывает, что риск горизонтального распространения инфекции от реципиентов ксенотрансплантантов другим людям чрезвычайно низок и может быть ещё более снижен путем как вероятной вакцинации контактирующих с реципиентом лиц и профилактическим применением противовирусных препаратов, так и путем применения достижений биотехнологии для направленного получения свиней-доноров для ксенотрансплантации, которые не обладали бы эндогенными ретровирусами, тропными к человеку.

В связи с этим представляется актуальным дальнейшее изучение эндогенных ретровирусов свиней.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (научный проект № 13-04-00968-а), Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект № ФНМ-2012-05) и СО РАН (экспедиционный проект № 3э).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Онкорнавирус** типа С в культуре перевиваемых клеток почки эмбриона свиньи (СПЭВ) /А.Д. Альтштейн., С.Ф. Герасина, Л.Г. Захарова и др. // *Вопр. Вирусологии.* – 1972. № 2. С. 222-226.
2. **Molecular** cloning of unintegrated closed circular DNA of porcine retrovirus /Suzuka I., Shimizu N., Sekiguchi K. *et al* // *FEBS Lett.* 1986. V. 198. N 2. P. 339-343.
3. **Дифференциация** популяций диких и домашних свиней по частоте хромосом, содержащих эндогенные ретровирусы/ Н.С. Юдин, Р.Б. Айтназаров, С.П. Князев// *Информ. вестн. ВОГИС.* – 2009. – Т. 13. № – 4. С. 741-750.
4. **Analysis** of the molecular and regulatory properties of active porcine endogenous retrovirus gamma-1 long terminal repeats in kidney tissues of the NIH-Miniature pig / S.J. Park, J.W. Huh, D.S. Kim *et al.* // *Mol. Cells.* – 2010. Vol. 30, N 4. P. – 319- 325.

5. **Molecular** characterization of long terminal repeat of porcine endogenous retroviruses in Chinese pigs / P. Zhang, P. Yu, W. Wang *et al.* // *Acta Virol.* – 2010. Vol. 54, N 3. - P. 165-172.
6. Molecularly cloned porcine endogenous retroviruses replicate on human cells / R.R. Tonjes, F. Czauderna, N. Fischer *et al.* // *Transplant. Proc.* - 2000. Vol. 32, N 5. - P. 1158-1161.
7. **Оценка** частоты хромосом, содержащих свиньи эндогенные ретровирусы в популяциях домашней свиньи и дикого кабана / С.В. Никитин, Н.С. Юдин, С.П. Князев и др. // *Генетика.* - 2008. - Т. 44, № 6. - С. 789-797.
8. **Ассоциации** эндогенных ретровирусов разных типов с генетическими маркерами в популяциях домашних и диких свиней / Р.Б. Айтназаров, В.И. Ермолаев, С.В. Никитин и др. // *Докл. Россельхозакадемии.* - 2006, № 4. - С. 39-43.
9. **Распространение** свинных эндогенных ретровирусов у разных форм *Sus scrofa* L. 1758 (Suidae, Mammalia) / Р.Б. Айтназаров, С.В. Никитин, С.П. Князев и др. // *Сиб. вестн. с.-х. науки.* 2010. - № 9. - С. 49-54.
10. **Генетические** методы в селекции свиней / В.А. Бекенев, В.Н. Дементьев, В.И. Ермолаев и др. // *Сиб. НИИ жив-ва Россельхозакадемии.* – Новосибирск, 2012. – 116 с.
11. **Differentiation** of wild boar and domestic pig populations based on the frequency of chromosomes carrying endogenous retroviruses / S.V. Nikitin, N.S. Yudin, S.P. Knyazev *et al.* // *Natural Science.* - 2010. Vol. 2, N 6. - P. 527-534.
12. **The spread** of porcine endogenous retroviruses among different populations of wild boar and domestic pig / S. Knyazev, N. Yudin, R. Aitnazarov *et al.* // 9th International Conference on Behaviour, Physiology and Genetics of Wildlife. 18-21 September 2013, Berlin. – Edited by Schumann A., Wachter B., Ortmann S., Hofer H. - Berlin: Spree Druck Berlin GmbH, 2013. – P. 103.
13. **Niebert M., Tonjes R.R.** Evolutionary spread and recombination of porcine endogenous retroviruses in suiformes // *J. Virology.* - 2005. Vol. 79, N 1. - P. 649-654.
14. **Identification** of a full-length cDNA for an endogenous retrovirus of miniature swine / D.E. Akiyoshi, M. Denaro, H. Zhu *et al.* // *J. Virol.* 1998. Vol. 72, N 5. - P. 4503-4507.
15. **Establishment** and characterization of molecular clones of porcine endogenous retroviruses replicating on human cells / F. Czauderna, N. Fischer, K. Boller *et al.* // *J. Virol.* - 2000. Vol. 74, N 9. - P. 4028-4038.
16. **Evidence** of horizontal transmission of feline leukemia virus by the cat flea (*Ctenocephalides felis*) / M. Vobis, J. D'Haese, H. Mehlhorn, N. Mencke // *Parasitol Res.* - 2003 Vol. 91(6). - P. 467-470.
17. **Лакин Г.Ф.** Биометрия — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
18. **Expression** of porcine endogenous retrovirus in peripheral blood leukocytes from ten different breeds / H. Jin, Y. Inoshima, D. Wu *et al.* // *Transpl. Infect. Dis.* 2000. Vol. 2(1). - P. 11-14.
19. **Новицкий Б.** Поведение сельскохозяйственных животных. М.: Колос, 1981. - 190 с.
20. **Юдин Н.С., Айтназаров Р.Б., Ермолаев В.И.** Эндогенные ретровирусы свиньи: насколько велик риск инфекции при ксенотрансплантации? // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* - 2011. – Т. 15/ № 2. - С. 340-350.