

УДК 619: 612.017.1:616.155.392

## ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

<sup>1</sup>П.Н. Смирнов, доктор ветеринарных наук, профессор

<sup>2</sup>В.В. Храмцов, доктор ветеринарных наук, профессор

<sup>2</sup>С.Н. Магер, доктор биологических наук, профессор

<sup>3</sup>В.В. Разумовская, доктор ветеринарных наук

<sup>1</sup>М.А. Амироков, доктор ветеринарных наук

<sup>1</sup>И. В. Тюньков, кандидат медицинских наук, доцент

<sup>1</sup>Новосибирский государственный аграрный университет,

<sup>2</sup>Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий СО РАН,

<sup>3</sup>Алтайский государственный аграрный университет

Smirnov.271@mail.ru

**Ключевые слова:** лейкоз жвачных, иммунная система, естественная резистентность, иммуносупрессия.

**Реферат.** Представлен интегративный подход к изучению иммунологических изменений при гемобластозах человека и животных. Основными критериями послужили показатели клеточного гомеостаза, естественной резистентности и иммунологической реактивности. При этом предпочтение было отдано индивидуальному динамическому контролю за состоянием исследуемых животных в сочетании с групповой оценкой по изучаемым показателям.

## IMMUNOMORPHOLOGICAL CHANGES ACCOMPANYING THE DEVELOPMENT OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES OF HUMANS AND ANIMALS

<sup>1</sup>P. N. Smirnov, doctor of veterinary Sciences, Professor

<sup>2</sup>V. V. Khramtsov, doctor of veterinary Sciences, Professor

<sup>2</sup>S. N. Mager, doctor of biological Sciences, Professor

<sup>3</sup>V. V. Razumovskaya, doctor of veterinary Sciences

<sup>1</sup>M. A. Amirokov, doctor of veterinary Sciences

<sup>1</sup>I. V. Tyunkov, candidate of medical Sciences, associate Professor

<sup>1</sup>Of the Novosibirsk state agrarian University,

<sup>2</sup>Siberian Federal scientific center of agrobiotechnology

<sup>3</sup>SB RAS, Altai state agrarian University

**Key words:** leukemia ruminants, immune system, natural resistance, immunosuppression.

**Abstract.** Presents an integrative approach to the study of the immunological changes in hematologic malignancies of humans and animals. The main criteria served as indicators of cellular homeostasis, the natural resistance and immunological reactivity. Preference was given to the individual dynamic control over the condition of animals in addition to group assessment on the studied indicators.

Иммунитет как один из главных гомеостатических механизмов в организме играет важную роль в возникновении и развитии злокачественных заболеваний. Существует масса точек зрения на этот счёт. Из основных и диаметрально противоположных можно назвать две:

1. Концепция «иммунологического надзора».

2. Концепция «иммуностимуляции опухолей».

По мнению Ф. Бернета [1], главный механизм коррекции генетических нарушений – иммунная система, осуществляющая функцию надзора за генетическим постоянством совокуп-

ности соматических клеток. Однако организм носителя опухоли отвечает весьма слабой иммунной реакцией на появление и развитие опухоли, поскольку многие содержащиеся в опухолевой клетке антигены представляются полностью идентичными антигенам нормальных клеток и не распознаются как «чужие» [2].

В пользу концепции Ф. Бернета говорят многие данные. К примеру, частота неоплазий у больных с клеточными иммунодефицитами в тысячу раз более высока, чем в среднем в популяции.

У больных гемобластомами наблюдается нарушение иммунологических защитных механизмов, с чем, в частности, связана их повышенная чувствительность к инфекционным агентам [3].

Однако многие факторы противоречат данной теории. В частности, было обнаружено стимулирующее рост опухоли воздействие иммунной системы. Это позволило выдвинуть концепцию иммуностимуляции, или «антинадзора» [4], согласно которой, слабые антигенные реакции стимулируют рост высокоантигенных опухолей.

Итак, предложенные концепции в основном касаются Т-клеточного иммунитета. В этом убеждают данные о роли субпопуляции Т-клеток супрессоров, естественных киллеров (NK, К и L-клеток) в патогенезе заболеваний [5–15].

Было показано, что введение животным структурных вирусных антигенов вируса лейкоза крупного рогатого скота (BLV) в большинстве случаев обуславливает продукцию специфических антител, что исключает толерантность к данным типам антигенов [16–22].

Исход опухолевого процесса во многом определяется динамикой накоплений и количественным соотношением цитотоксических и «блокирующих» факторов специфического иммунитета.

А. И. Агеенко и др. [23, 24], указывали на то, что, вероятно, в большинстве систем имеется определённая последовательность иммунного ответа на опухолевые антигены. Вначале, по-видимому, специфически реагируют иммунные лимфоциты, которые в основном определяют судьбу опухоли в организме. Затем начинается продукция цитотоксических гуморальных антител (19S), после чего синтезируются ускоряющие (по KaLis), или блокирующие (разные названия одних и тех же антител) 7s – антитела [25, 26].

Установлено, что на ранних этапах бластоматозного процесса темп нарастания и пик активности клеточных и гуморальных антител совпадают, при прогрессировании же болезни количество иммунных лимфоцитов резко снижается. Не исключено, что 7s – антитела в организме в обычных условиях выполняют обычные физиологические функции, блокируя соответствующие рецепторы и тем самым принимая непосредственное участие в иммунологическом контроле генетической целостности организма [25]. В процессе онкогенеза эти антитела покрывают опухолевые клетки и тем самым нарушают адекватность иммунологической реакции и способствуют росту и прогрессии опухоли.

По-видимому, одним из главных факторов, лимитирующих специфический противоопухолевый иммунитет, является иммунодепрессия, вызываемая непосредственным действием канцерогенного агента на иммунокомпетентную систему [27–33].

Касаясь изучения особенностей иммунного ответа при лейкозе крупного рогатого скота, следует в первую очередь выделить в этом процессе два качественно отличных процесса, являющихся составными частями одного общего процесса. Это ретровирусная инфекция как предлейкозное состояние и собственно лейкозный процесс (неоплазия).

В развитии неопластического процесса ретровирусная инфекция выступает как обязательное, хотя и не единственное условие [34]. При этом иммунологический статус организма животного, как связующее звено этих двух процессов, приобретает существенное значение и отражает, вероятно, две специфические функции – иммунологию данной инфекции и иммунологию неопластического (лейкозного) процесса. Каждая из них, безусловно, заслуживает

особого изучения для общего понимания патогенетических аспектов гемобластозов крупного рогатого скота.

Готовя краткий обзор литературы по данной тематике, авторы сочли целесообразным прежде дать характеристику общих механизмов естественной резистентности (ЕР) при классических вирусных инфекциях и опухолевом процессе, обратив особое внимание на малоизученные, но крайне важные, аспекта этой проблемы.

Академик А. А. Богомолец [35, 36] писал, что инфекционная болезнь и раковая опухоль могут возникать только в результате нарушения нормальной реактивности организма, следствием чего является его недостаточная защита.

Кроме натуральных киллеров (НК-клеток) в реакции ЕР против трансформированных клеток (опухолей) принимают участие макрофаги и моноциты периферической крови, обладающие цитотоксическим и цитостатическим действием на опухолевые клетки [37–41]. Показано, что активированные макрофаги обладают избирательной цитотоксичностью в отношении опухолевых, но не нормальных клеток. Одновременно с уровнем фагоцитоза ЕР определяют ряд других факторов – лизоцимная, бактерицидная, комплементарная активность сыворотки крови, уровень нормальных антител [42, 43].

Результаты многочисленных исследований ЕР и, в первую очередь, фагоцитарной активности человека и животных, позволили со всей определенностью считать, что фагоцитоз выступает в первой линии эффекторных механизмов иммунологического гомеостаза [3, 44].

Фагоцитоз как интегральный процесс объединяет сумму клеточных реакций, начиная с распознавания или стремления к разрушению. С функциональной точки зрения фагоциты могут пребывать в покое и активированном состоянии [45].

Для более глубокого понимания функции факторов ЕР в лейкозном и вирусном процессах следует более подробно остановиться на механизмах, реализующих эффекторные свойства моно- и полинуклеарных фагоцитов. Несмотря на то, что сегодня уже достаточно много известно об этих механизмах, реализующих эффекторные свойства моно- и полинуклеарных фагоцитов [46–48], огромный материал по фагоцитарным свойствам лейкоцитов, накопленный в прежние годы, требует переосмысления с позиций современного отношения к фагоцитам как к полифункциональной системе, для которой характерны расчленение отдельных форм реагирования и кооперации факторами плазмы.

Практически любое изменение внутренней среды организма фиксируется системой фагоцитоза. Как отмечают ряд исследователей [45, 49], фагоциты превращаются в узел связи, своего рода стратегическую мишень, через которую трансформируются все реакции крови и соединительной ткани. Особенно показательны нейтрофилы. Обмениваясь в циркуляции каждые 5 ч, они как бы фотографируют сдвиги, которые происходят в течение этого периода, являясь своеобразным зеркалом гомеостаза.

Для более убедительного представления о роли фагоцитоза в возможном развитии онко-вирусной инфекции и лейкоза следует детальнее коснуться механизмов защитного эффекта.

Фагоцитарная система, пополненная участием Т-лимфоцитов, ограничена в своей противовирусной защите молекулярной организацией самих вирусов, труднодоступных для непосредственного фагоцитарного киллерного воздействия. Поэтому основной мишенью фагоцитарной защиты оказываются не вирионы, а заражённые ими чувствительные клетки, вместе с остатками которых в цитоплазму макрофагов захватываются и изолируются миллиарды высокоактивных вирусных частиц.

Итак, накапливается всё больше сведений о том, что макрофаги являются равноправными участниками развития специфического иммунного ответа [50].

В конечном счете как фундаментальное, так и прикладное значение в рассматриваемой нами проблеме имеют два процесса. С одной стороны, это возникновение, рост и метастази-

рование первичной опухоли в организме, а с другой – реакция на неё системы естественной резистентности. Оба эти процесса должны рассматриваться во взаимосвязи.

Как отмечала Г.И. Дейчман [42]: «Система ЕР, выполняя в отношении трансформированных (опухолевых) клеток одну функцию – их распознавание и элиминацию, при столкновении с гетерогенной популяцией таких клеток и со способностью некоторых из них противостоять системе ЕР, начинает действовать как фактор жесткого отбора наиболее злокачественных вариантов опухолевых клеток, то есть как фактор зависимой от ЕР прогрессии опухолей».

Итак, специфический противоопухолевый ответ опосредован цитотоксическими Т-лимфоцитами, а неспецифический ответ – активированными макрофагами и/или естественными клетками – киллерами [53–56].

Завершая общий анализ и характеристику факторов ЕР, следует добавить, что значительное место в интенсивности фагоцитоза как в норме, так и в патологии занимает лизоцим, выполняющий в организме важные биологические функции и, в первую очередь, стимулирующее воздействие на фагоцитоз. Поэтому изменение в содержании этого фермента (муралидазы) может способствовать атипичному течению патологического процесса [57, 58].

Следовательно, выявление количественных изменений лизоцима (равно как степени лизоцимной активности) сыворотки крови животных в общем комплексе оценки иммунологической реактивности может служить достаточно информативным показателем, особенно в патогенетической характеристике изучаемой патологии.

В заключение следует подчеркнуть, что изучением показателей факторов ЕР и ИА при гемобластозах крупного рогатого скота занималось незначительное число исследователей. Аналогичное положение имеет место и в медицинской лейкологии [59–62].

Причем, как правило, исследователи оценивали отдельные факторы ЕР. В связи с этим, необходимость комплексной оценки иммунологических (специфических и неспецифических) механизмов животных при ретровирусной инфекции, спонтанном и вирус-индуцированном лейкозе представляется важной патогенетической задачей. При этом морфологической основой неспецифических механизмов иммунитета и, следовательно, объектом изучения ЕР, служит макрофаг, являющийся основным продуктом лизоцима и источником многих, если не всех, частей комплемента. Комплемент же и лизоцим, в свою очередь, являются основными звеньями бактерицидной активности сыворотки крови [57].

При изучении показателей ЕР большинство исследователей пришло к заключению о том, что при гемобластозах происходит угнетение клеточного или гуморального иммунитета [63, 67].

Л.Ю. Ряuzова и соавт. [64] при исследовании 47 больных людей острым лейкозом выявили резкое снижение содержания IgG и лизоцима в сыворотке крови.

При комплексном исследовании иммунологического состояния больного лейкозом крупного рогатого скота Л.Г. Бурба и А.Н. Федорченко [17] установили снижение уровня комплементарной активности сыворотки крови на 30–35%.

По данным А.Т. Левашева [66], уровень IgG<sub>1</sub> и G<sub>2</sub> сыворотки крови экспериментально инфицированных BLV овец повышался лишь в течение 15 дней, а в последующем имело место снижение.

Таким образом, даже немногочисленными исследованиями было выявлено снижение показателей ЕР при лейкозах.

Для получения наиболее полного представления об изменении показателей ЕР под влиянием BLV мы провели серию опытов на экспериментально инфицированных телятах и ягнятах, а также на телятах, родившихся от больных лейкозом коров. Для этого отобрали наиболее информативные тесты, объединив их в своеобразную панель. Добившись воспроизводимости результатов в повторях, на одних и тех же здоровых животных, в условиях одной и той же фермы, приняли методики за основу.

Панель тестов включала: содержание Т- и В-лимфоцитов периферической крови; специфические антитела к BLV, концентрацию сывороточных IgG и IgM; содержание общего сывороточного белка; уровень фагоцитоза, бактерицидной, лизоцимной и комплементарной активности сыворотки крови.

У всех телят, родившихся от больных лейкозом коров, и телят, экспериментально инфицированных парентерально нативной кровью больной лейкозом коровы (инфекция подтверждена биопробой на овце) в возрасте 5 суток, 3, 4, 5 и 6 месяцев в сравнении с интактным к BLV контролем, выявлено достоверное снижение бактерицидной активности сыворотки крови. Причем, более выраженное снижение этого показателя обнаружено у экспериментально инфицированных BLV телят. Снижение этого показателя в течение 12 месяцев носило стойкий характер. Аналогичную детерминацию дефекта выявили и в уровне лизоцимной и комплементарной активности сыворотки крови телят.

Тенденция к снижению фагоцитоза и продукции Е-РОК (Т-клеток) в периферической крови отмечена была также у телят, родившихся от больных хроническим лимфолейкозом коров – матерей.

Всё вышеизложенное служит основанием отдать предпочтительную этиологическую роль BLV, квалифицируя его в качестве иммунодепрессанта.

Заслуживает внимания и такой факт. При исследовании сывороток крови животных всех подопытных групп (опыт и контроль) в РИД в агаре с gr 51 антигеном BLV специфические антитела были выявлены только у телят, экспериментально инфицированных BLV, причем уровень их сохранялся в рабочих титрах в течение всего периода наблюдений – 270–360 дней. Замечено, что сроки от экспериментального заражения BLV и до первичной регистрации противовирусных антител у телят колебались в пределах 48–56 дней. Биопробой на овцах инфекция BLV была подтверждена.

У телят, родившихся от больных ХЛЛ коров, РИД была положительной после выпойки первой порции молозива, причем сохранялась она в течение 28–56 суток. В последующем РИД во все сроки наблюдений у них была отрицательной.

Материалы исследований позволили также установить снижение уровня В-лимфоцитов (ЕАС-РОК) у экспериментально инфицированных BLV телят и у телят, родившихся от больных ХЛЛ коров.

Ещё ранними работами академика Д. А. Богомольца (1929) и позже (1958) было теоретически обосновано и экспериментально доказано и подтверждено клиническими наблюдениями, что возникновение, развитие, судьба злокачественных новообразований в значительной степени зависят от реактивности организма, его неспецифической резистентности и способности поддерживать и восстанавливать гомеостаз.

Исходя из результатов проведённых исследований, можно полагать, что в неблагополучном по лейкозу и BLV–инфекции стаде снижение иммунологической реактивности животных в постнатальный период может повышать риск заболевания лейкозом.

Результаты проведённых нами исследований позволили на новой научной основе сформулировать следующую идеальную модель лейкозогенеза.

Так, активное внедрение в интактный (но восприимчивый) организм крупного рогатого скота экзогенного BLV вызывает цепь последовательных (опосредованных конкретными временными рамками) событий – продукцию специфических противовирусных (цитотоксических) антител, IgM природы, изменение функциональной активности рострегулирующих веществ (ингибацию кейлонов и стимуляцию факторов роста (антикейлонов) лимфоидных органов; изменение количественного соотношения Т- и В-лимфоцитов в периферической крови (тенденция к снижению Т-клеток и повышению, в отдельные периоды относительного содержания В-клеток); снижение показателей естественной резистентности и уровня IgM и IgG сыворотки крови.

Дальнейшее течение BLV-инфекции (переход в хроническую фазу) сопровождается переключением продукции IgM – противовирусных антител на IgG (блокирующие антитела).

Итак, иммуноморфологический дефект, развившийся в организме под влиянием BLV, определяемый как вторичный, накладываемый на дефект первичной природы (генетически детерминированный), повышает риск заболевания лейкозом, т.е. создается ситуация перехода болезни в клинко – гематологическую стадию. В этой стадии процесса на фоне уже развившихся дефектов происходят дальнейшие изменения, имеющие существенное значение для характеристики патогенеза заболевания.

Длительные динамические исследования лейкоцитоза у больных лейкозом коров, проведенные нами на основе хронобиологического подхода, т.е. с применением интенсивных исследований и, следовательно, выявление тонкой динамики процесса, позволили наблюдать чётко выраженную цикличность в развитии болезни. Это позволило нам критически отнестись к традиционному представлению о персистентном лимфоцитозе. По-видимому, при лейкозе имеет место чрезвычайно динамичная многоуровневая, действующая по принципу биологических часов, регуляция количественного и качественного состава лимфоидных клеток периферической крови.

Очевидно, как отмечал А.Т. Левашева [66], это является отражением глубинных процессов на уровне взаимодействия пула лейкозных клеток и иммунной системы организма. Особого внимания в этом плане заслуживают критические точки лейкоцитоза, совпадающие с критическими периодами развития болезни.

Итак, рассматривая иммунный конфликт при лейкогенезе, необходимо подчеркнуть, что в ходе его реализации имеют место сложные клеточные взаимодействия. При этом иммунологический статус организма больного животного, как связующее звено двух процессов – инфекции BLV и неоплазии, приобретает существенное значение и отражает две относительно самостоятельные специфические функции иммунокомпетентной системы – иммунологию онковирусной инфекции и иммунологию собственно лейкозного процесса. Если первой части мы уже достаточно подробно коснулись выше, то второй части следует уделить некоторое внимание.

Итак, при развитии собственно лейкозного процесса (в развёрнутой клинко-гематологической и терминальной стадии) иммунный ответ на белки BLV продолжает иметь место (как фоновое явление), а иммунный ответ на трансформированные (лейкозные) клетки следует характеризовать в двух разнонаправленных качествах – I программа – специфический киллерный ответ на «элиминацию чужого в своём». Здесь можно провести извращённую проекцию взаимоотношения «мать-плод», «опухоль – опухоленоситель». Известно, что плод, обладая определённой гетерогенностью, остаётся, в непрекосновенности благодаря направленному надзору, определяющемуся как охранительный, а не элиминирующий. То же самое может быть и с опухолью.

В заключение необходимо отметить, что при опухолевых болезнях, в том числе при гемобластозах крупного рогатого скота, генетика иммунных и других процессов организма пока ещё изучена недостаточно. Вместе с тем добытые нами факты позволили раскрыть новые аспекты патогенеза гемобластозов на модели жвачных животных.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бернет Ф. Клеточная иммунология. – М.: Медицина. 1971. – 642 с.
2. Котлярова Н.Н. Выделение лейкозного антигена реакцией анафилактики с десенсибилизацией и изучение взаимосвязи лейкоза человека и крупного рогатого скота: автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Белая Церковь, 1971. – 19 с.
3. Голосова Т.В., Файнштейн Ф.Э., Мартынова В.А. Состояние иммунитета у больных острым лейкозом в период развития инфекционных осложнений// Вопр. экспериментальной и клин. лейкологии. – М.: Медицина, 1976. – С. 65–72.
4. Prehn R., Lappe M. An immunostimulation theory of tumor development// Transplant. Rev. – 1971. – Vol. 7. – P. 26–53.

5. Садоускас П.Б., Тамошюнас В.И., Адомайтене Д. Проблемы и перспективы изучения иммунологических аспектов лейкозов// Тр. АН Лит. ССР. Сер. В. – 1975. – Т. 2, № 2. – С. 97–107.
6. Чередыев А.Н. Количественная и функциональная оценка Т- и В- систем у человека // Итоги науки и техники: Общие вопросы патологии. – М.: ВИНТИ, 1976. – Т. 4. – С. 124.
7. Анохин Ю.Н., Ярилин А.А. Миграция и расселение Т- и В- лимфоцитов// Успехи соврем. биологии 1980. – Т. 80, № 2. – С. 238–252.
8. Быковская С.Н., Груntenко Е.В. Т-лимфоциты в противоопухолевом иммунитете. – Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние. – 1982. – 270 с.
9. Кульберг А.Я. Молекулярная иммунология. – М.: Высшая школа. – 1985. – 286 с.
10. Славина Е.Г. Лимфоциты – естественные киллеры (К-киллеры) – эффекторные клетки естественной резистентности// Итоги науки и техники: Онкология. – М.: ВИНТИ. – 1984. – Т. 13. С.98–141.
11. Петров Р.В. Иммунология и иммуногенетика. – М.: Медицина, 1976. – 336 с.
12. Тамошюнас В.И., Пеикус Ю.К. Иммунохимическое изучение сывороточных и клеточных иммуноглобулинов при лейкозах крупного рогатого скота и значение этих исследований// Состояние и перспективы развития исследований по иммунологии лейкозов. – Горький, 1980. – С. 14–15.
13. Тамошюнас В.И., Суровас В.М., Садаускас П.Б. К иммунохимическому изучению популяций лимфоцитов периферической крови// Методы в биохимии/ Изд. Ин-та биохимии АН Лит. ССР. – Вильнюс, 1975. – С. 440–444.
14. Хаитов Р.М. В-супрессоры и контрасупрессоры при опухолевом росте// Итоги науки и техники: Онкология. – М.: ВИНТИ, 1984. – Т. 13. – С. 5–45.
15. Шубинский Г.З., Лозовой В.П. Функциональные свойства Т-лимфоцитов у больных хроническим лимфолейкозом// Иммунология. – 1983. – № 4. – С. 62–65.
16. Бурба Л.Г. Экспериментальное воспроизведение лейкозов у сельскохозяйственных животных// Проблемы экспериментальной онкологии человека и животных. – М.: Колос, 1979. – С. 229–232.
17. Бурба Л.Г., Кунаков А.А. Диагностика лейкозов сельскохозяйственных животных. – М.: Колос, 1984. – 190 с.
18. О генетической предрасположенности к лейкозу, внутриутробной и «горизонтальной» передачи его у крупного рогатого скота/ В.А. Бусол, Н.Н. Доронин, Н.С. Мандыгра [и др.] // Вирусологические аспекты изучения этиологии лейкоза крупного рогатого скота: тез. докл. Всесоюз. конф. – Рига, 1983. – С. 32–33.
19. Иммунологические аспекты патогенеза и диагностики гемобластозов крупного рогатого скота / Г.Ф. Коромыслов, А.К. Газдаров, И.И. Яременко, И.В. Чупырина // Иммунология и иммунотерапия лейкозов человека и животных: Тез. докл. Всесоюз. конф. Самарканд, 9–11 окт. 1984 г. – Ташкент, 1984. – С. 119–120.
20. Крикун В.А., Рожнова Н.В. Оценка функциональной активности иммунокомпетентных клеток у инфицированных ретровирусом и больного лейкозом крупного рогатого скота с помощью реакции ингибции прилипания лейкозов// Роль иммунной системы в патогенезе лимфопролиферативных заболеваний: тез. докл. Всесоюз. конф. – Новосибирск, 1984. – С. 141–142.
21. Симонян Г.А. Колчин П.Д. Метод иммунодиагностики в системе мероприятий по борьбе с лейкозами крупного рогатого скота// Иммунология и иммунотерапия лейкозов человека и животных: Тез. докл. Всесоюз. конф./ Самарканд, 9–11 окт. 1984 г. – Ташкент, 1984. – С. 163–164.
22. Случай экспериментального индуцированного плазмочитарного лейкоза у крупного рогатого скота/ Л.И. Нагаева, С.В. Чепенко, Г.В. Куделева, М.А. Глазере // Этиология, диагностика и эпизоотология лейкоза крупного рогатого скота. – Рига: Зинатне, 1982. – С. 16–24.
23. Агеев А.И. Молекулярно-биологические и иммунологические механизмы вирусного канцерогенеза// Онкология. – 1975. – Т. 8. – С.5–72.
24. Агеев А.И. Гордиенко С.П., Саканделизе О.Г. Иммунизм и терапия экспериментальных опухолей. – Кишинев: Штиинца, 1982. – С.149–151.
25. Hellström K., Hellström J. Immunologic defenses against cancer// Immunology/Ed. R. Good, D. Fischer – New-York; London: Acad. Press., 1972. – P. 209.
26. Пеикус Ю.К. Некоторые показатели гуморального иммунитета больного лимфолейкозом крупного рогатого скота: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Вильнюс, 1972. – 22 с.

27. Шмальгаузен И. И. Пути и закономерности эволюционного процесса. Избр. тр. – М.: Наука, 1983. – 360 с.
28. *Fernandes-Crus E., Gilman S. C., Feldman I. D.* Immunotherapy of a chemically-induced sarcoma in rats. Characterization of the effector T-cell subset and nature of suppression/ *J. Immunol.* – 1982. – Vol. 128, N 3, – P. 1112–1117.
29. *Good R. A.*, Perspective the immune response in health and disease// *Progr. Immunol.* V. 5: Int. Congr. Immunol., Kyoto, Aug. 21–26, 1983. – Tokyo, 1984, 1607. – P. 1615.
30. *Klein G.* Induction, expression, and manipulation of immunity tumors. A summary// *Inst:* – P. 1269–1275.
31. *Makinodan T.* Late effects of radiation on the immune systems: a Summary. – *Advances in Radiation Research: Biology and Medicine/* Ed. J. Duplan, A. Chapiro. – 182. – Vol. 3. – N.G. e. a.: Gordon and Breach. Sci. Publ., s.a – P. 1417–1424.
32. *Ting Chon-Chik, Hargrove Myrthey E.* Tumor cell-triggered macrophage-mediated suppression of the T-cell cytotoxic response to tumor – associated antigens, II. Mechanisms for induction of Suppression// *J. Nat. Cancer Inst.* – 1982. – Vol. 69, N 4. P. 873–878.
33. Гевонян В. С., Коропов И. В. Изменение неспецифической резистентности и иммунореактивности кроликов, инфицированных вирусом лейкоза крупного рогатого скота// Иммунология и иммунотерапия лейкозов человека и животных: тез. докл. Всесоюз. конф. Самарканд, 9–11 окт. 1984 г. – Ташкент, 1984. – С. 43–44.
34. Шишков В. П. Иммунологические аспекты ветеринарной лейкологии// Иммунология и иммунотерапия лейкозов человека и животных: тез. докл. Всесоюз. конф. Самарканд, 9–11 окт. 1984 г. – Ташкент, 1984. – С. 3–5.
35. Богомолец А. А. Тер. архив. – 1929. – Т. 7. – № 1. – С. 108–118.
36. Богомолец А. А. Избранные труды. – Киев. – 1985. – № 3. – С. 195–203.
37. *Chow D. A., Green M. J., Greenberg A. H.* – *Int. J. Cancer*, 1979, v. 23, p. 788–797.
38. *Chow D. A., Miller V. E., Carlson G. A., Pohajdak B., Grunberg A. H.* – *Invas. Metas.*, 1981, v. 1, p. 205–219.
39. *Gillespie G. Y., Russel S. W.* – *J. Reticuloendothel. Soc.*, 1980, 27, p. 535.
40. *Boumassar* Natural resistance against tumors «in vivo» / A. M. Iorio, P. Campanile, M. Neri [et. al.] //– *Immunoregul. Procc. Workshop, Urbino*, 8–10 July, 1981. – New-York\$ London, 1983. – P. 419–452.
41. *Lohmann-Matthes M. L.* Natural immunity and macrophages. Introductory remarks //– *Recent adv Immunol. Proc. Sth Eur. Immunol. Keit.*, Istanbul, June, 1982, – New-York; London, 1984. – P. 15–16.
42. Дейчман Г. И. Роль естественной резистентности в реакции организма на возникновение, рост и метастазирование опухолей// *Итоги науки и техники: Онкология.* – М.: ВИНТИ. – 1984. – Т. 13. – С. 46–97.
43. Фомина В. Г., Давыдова Т. В., Щагал Д. И., Гехт Б. М., Евсеев В. А. Состояние некоторых показателей естественного иммунитета у больных миастенией// *Иммунология.* – 1981. № 1. – С. 67–70.
44. Гуткин В. С., Горбатов В. А., Феоктистова Т. А. Лизосомы в антибактериальном иммунитете. М.: Колос, 1984. – 303 с.
45. Адо А. Д. Патофизиология фагоцитов. – М.: Медицина, 1961. – 222 с.
46. Карр Ян. Макрофаги. Обзор ультраструктуры и функции. – М.: Медицина, 1978. – 189 с.
47. Маянский Д. Н. Клетка Купфера и система мононуклеарных фагоцитов. – Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1981. – 172 с.
48. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1983. – 254 с.
49. Адо А. Д., Маянский А. Н. Современное состояние учения о фагоцитозе// *Иммунология.* – 1983. – № 1. – С. 20–26.
50. Анфалова Т. В., Галкатинов В. Г. Макрофаг в системе взаимодействующих Т– и В– клеток// *Итоги науки и техники: Общие вопросы патологии.* – М.: ВИНТИ, 1977. – Т. 5. – С. 61–80.
51. Струков А. И. Новые данные о полиморфноядерных лейкоцитах (нейтрофильных гранулоцитах) // *Арх. патологии.* – 1980. – Т. 42. – № 10. – С. 89–90.

52. Eckert R., Jenssen H. – L. Methoden isolierung von zellen des immunsystems – kritische einschätzung, artefacte. – *Allegrie und Immunol.*, 1982, v. 28, № 3, p. 155–164.
53. Baldwin R.W. Modification of cell antigens during aminoazo dye carcinogenesis in rat liver. – *Brit. J. Cancer*, 1964, v. 18, p. 285–288..
54. Baldwin R.W., Glaves P., Pimmet M. et al. Tumor specific antigen expression on chemically induced rat tumors. – *Ann. Inst. Pasteur*, 1972, v. 122. P. 715–728.
55. Baldwin R.W. Microglia and brain macrophages. – In: *The reticuloendothelial system: a comprehensive treatise* (Ed. J. Curr, W. Daems.), New-York, 1980, v. 1, p. 635–660.
56. Baldwin R.W. Specific and non. specific responses in host resistance to tumors. – *Tokai J. Exp. And Clin. Med.*, 1983, № 5–6, p. 419–428.
57. Васильев Н.В. К характеристике общебиологических основ иммунитета// Витамины и иммунитет. – Томск, 1979. – С. 4–60.
58. Олейник И.И., Пономарева А.Г., Царев В.Н., Бородинов Н.В. Экспериментальное и клиническое изучение иммунорегулирующего действия лизоцима// Иммунология. – 1982. – № 3. – С.78–81.
59. Ахундова А.М., Тер-Мктычева О.Х. Функциональное состояние зрелых нейтрофильных гранулоцитов у больных острым лимфобластным лейкозом в периоде длительной гематологической ремиссии// Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. – 1974. – С. 169–161.
60. Бухарин О.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине. – Томск, 1974.
61. Кротова Т.А., Розанова Л.М., Смирнова А.И. и др. Микрофлора, иммунитет и иммунотерапия при лейкозах// Лейкозы. Л. – 1975. – С. 93–104.
62. Голосова Т.В., Файнштейн Ф.Э., Мартынова В.А. Состояние иммунитета у больных острым лейкозом в период развития инфекционных осложнений// Вопросы эксп. и клинической лейкологии. – М.: Медицина, 1976. – С.65–72.
63. Выговская Я.И., Мазурок А.А., Шницар З.В. Иммунологический статус больных с различными цитохимическими и иммунологическими вариантами бластного криза хронического миелолейкоза// Иммунология иммунотерапия лейкозов человека и животных: Тез. докл. Всесоюзн. конф./ Самарканд, 9–11 октября 1984, – Ташкент. 1984. – С. 13.
64. Ряузова Л.Ю., Соловей Д.Я., Яворковский Л.И., Гипш Н.М. и др. Некоторые показатели иммунитета у больных с цитопеническим синдромом// Иммунология и иммунотерапия лейкозов человека и животных: Тез. докл. Всесоюзн. конф./ Самарканд, 9–11 октября, 1984. – Ташкент. – 1984. – С. 27.
65. Приедниекс О.К., Лагановский С.Я., Мозгис В.Я., Блузманис Я.Р. Влияние вируса лейкоза на развитие патологии у коров// Этиология, патогенез и вопросы эпизоотологии лейкоза крупного рогатого скота: Сб. науч. тр./ ВАСХНИЛ. Сиб.отд-ние. – Новосибирск, 1986. – С.63–66.
66. Левашев А.Т. Уровень иммуноглобулинов сывороток крови ягнят, экспериментально инфицированных онковирусом типа C// Иммунология и иммунотерапия лейкозов человека и животных: Тез. докл. Всесоюзн. конф./ Самарканд, 9–11 октября 1984. – Ташкент. – 1984. – С. 58–59.
67. Смирнов П.Н. О путях передачи лейкоза крупного рогатого скота./ Ветеринария. – 1988. – № 12. – С. 28.
68. Смирнов П.Н., Донник И.М., Эльмурзаев Л.Э. Сельскохозяйственные животные как потенциальные накопители токсикантов окружающей среды и проблема производства экологически безвредных продуктов животноводства// В сборнике: Опыт и проблемы обеспечения продовольственной безопасности государства: материалы межрегион. науч. – практ. конф. 1998. – С. 178–180.

## REFERENCES

1. Burnet F. Cellular immunology. – М.: Medicine. 1971. – 642 p
2. Kotlyarova N.N. The selection of leukemic antigen reaction of anaphylaxis with desensitization and study of the relationship of leukemia of man and of cattle: author. dis. kand. vet. Sciences. – White Church, 1971. – 19 C.
3. Golosova T.V., Feinstein, F. E., Martynova, V. A. the immune Status in patients with acute leukemia during the period of development of infectious complications// Vopr. experimental and wedge. lakatamia. – М.: Medicine, 1976. – P. 65–72.

4. Prehn R., Lappe M. An immunostimulation theory of tumor development// Transplant. Rev. – 1971. – Vol. 7. – P. 26–53.
5. Sadauskas P.B., Tamosiunas V.I., Adomaitiene D. Problems and prospects of studying the immunological aspects of leukemias, Proc. EN Lit. SSR. Ser. V. – 1975. – Vol. 2, No. 2. – P. 97–107.
6. Chiradeep A.N. Quantitative and functional assessment of T – and b – systems in humans // Results of science and technology: General issues of pathology. – M.: VINITI, 1976. – T. 4. – P. 124.
7. Anokhin Yu. N., Yarinin, A.A. Migration and settlement of T – and b cells// Uspekhi Sovrem. biology 1980. – Vol. 80, No. 2. – Pp. 238–252.
8. Bykovskaya S.N., Gruntenko, E. V. T-lymphocytes in antitumor immunity. – Novosibirsk: Nauka, Sib. otd-nie. – 1982. – 270 p.
9. Kulberg A. Ya., Molecular immunology. – M.: Higher school. – 1985. – 286 p.
10. Slavina E.G. Lymphocytes – natural killers (killers) – the effector cells of the natural resistance// Results of science and technology: Oncology. – M.: VINITI. – 1984. – Vol. 13. S. 98–141.
11. Petrov R. V. Immunology and immunogenetics. – M.: Medicine, 1976. – 336 p.
12. Tamosiunas V.I., Pesky Y.K. Immunochemical study of serum immunoglobulins and cell in leukemia of cattle and the value of these studies// the State and prospects of development of research on immunology of leukemias. – Gorky, 1980. – P. 14–15.
13. Tamosiunas V.I., Surova V.M. Sadauskas P.B. immunochemical study of the lymphocyte populations of peripheral blood// Methods in biochemistry/. Ed. Institute of biochemistry, Academy of Sciences of Lit. SSR. – Vilnius, 1975. – S. 440–444.
14. Khaitov R. M. In suppressors and contrasuppressor in tumor growth// Results of science and technology: Oncology. – M.: VINITI, 1984. – Vol. 13. – P. 5–45.
15. Shubinskiy Z.G., Lozovoi, V. P., Functional properties of T lymphocytes in patients with chronic lymphocytic leukemia// Immunology. – 1983. – No. 4. – Pp. 62–65.
16. Burba, L.G. Experimental reproduction of leukemia in farm animals// Problems of experimental Oncology of humans and animals. – M.: Kolos, 1979. – S. 229–232.
17. Burba L.G. Kunakov, A.A. Diagnostics of leukemias farm animals. – M.: Kolos, 1984. – 190 C.
18. Genetic predisposition to leukemia, fetal and horizontal transmission in cattle/ V.A. Busola, N.N. Doronin, N. With. Mandira [et al.] // Virologic aspects of the study of ethology of bovine leukemia: proc. Dokl. Proceedings of all-Union. Conf. – Riga, 1983. – Pp. 32–33.
19. Immunological aspects of the pathogenesis and diagnosis of leukemia in cattle / G.F. Koromyslov, K. A. Gazdarov, I. Yaremenko, I. V. Chuprina // Immunology and the immunotherapy of leukemias of humans and animals: proc. Dokl. Proceedings of all-Union. Conf. Samarkand, 9–11 Oct. 1984 – Tashkent, 1984. – S. 119–120.
20. Krikun V.A., Rozhnova N. In. Assessment of functional activity of immunocompetent cells infected by retrovirus and of a patient with leukemia in cattle with the help of response inhibition of adhesion of leukemia// the Role of the immune system in the pathogenesis of lymphoproliferative diseases: proc. Dokl. Proceedings of all-Union. Conf. – Novosibirsk, 1984. – S. 141–142.
21. Simonyan G.A. Kolchin, P.D. Method for immunodiagnostics in the system of measures to combat leukemia cattle/ Immunology and the immunotherapy of leukemias of humans and animals: proc. Dokl. Proceedings of all-Union. Conf./ Samarkand, 9–11 Oct. 1984 – Tashkent, 1984. – Pp. 163–164.
22. The case of pilot induced plasmacytomas of leukemia in cattle/ L.I. Nagaev, S.V. Chepenko, year Kudelova, M.A. Glaser // the Etiology, diagnosis and epizootiology of bovine leukemia. – Riga: Zinatne, 1982. – S. 16–24.
23. Ageenko, A. I., Molecular biological and immunological mechanisms of viral carcinogenesis// Oncology. – 1975. – T. 8. – C. 5–72.
24. Ageenko, A. I., Gordienko S.P., O.G. Sakandelidze Immunity and therapy of experimental tumors. – Chisinau: Shtiintsa, 1982. – P. 149–151.
25. Hellström K., Hellström J. Immunologic defenses against cancer// Immunology/Ed. R. Good, D. Fischer – New York; London: Acad. Press., 1972. – R. 209.
26. Pesky Y.K. Some humoral immunity of patient with lymphatic leukemia in cattle: author. dis. kand. Biol. Sciences. – Vilnius, 1972. – 22 C.
27. Shmalgausen I. Ways and laws of evolutionary process. FAV. Tr. – M.: Nauka, 1983. – 360 p.

28. Fernandes-Crus E., Gilman S.C., Feldman I.D. Immunotherapy of a chemically-induced sarcoma in rats. Characterization of the effector T-cell subset and nature of suppression// J. Immunol. – 1982. – Vol. 128, N 3, – P. 1112–1117.
29. Good R.A. Perspective the immune response in health and disease// Progr. Immunol. V. 5: Int. Congr. Immunol., Kyoto, Aug. 21–26, 1983. – Tokyo, 1984, 1607. – R. 1615.
30. Klein G. Induction, expression, and manipulation of immunity tumors. A summary// Inst: – P. 1269–1275.
31. Makinodan T. the Late effects of radiation on the immune systems: a Summary. – Advances in Radiation Research: Biology and Medicine/ Ed. J. Duplan And A. Chapiro. – 182. – Vol. 3. – N. G. e.a.: Gordon and Breach. Sci. Publ., s.a – P. 1417–1424.
32. Ting Chon-Chik, Hargrove Myrthey E. Tumor cell-triggered macrophage-mediated suppression of the T-cell cytotoxic response to tumor – associated antigens, II. Mechanisms for induction of Suppression// J. Nat. Cancer Inst. – 1982. – Vol. 69, N 4. P. 873–878.
33. Gevonian V.S., I.V. Koropy Change nonspecific resistance and immunoreactivity of the rabbits infected with the virus of bovine leukemia// Immunology and the immunotherapy of leukemias of humans and animals: proc. Dokl. All-Union. Conf. Samarkand, 9–11 Oct. 1984 – Tashkent, 1984. – Pp. 43–44.
34. Shishkov V.P. Immunological aspects of veterinary leishmaniasis// Immunology and the immunotherapy of leukemias of humans and animals: proc. Dokl. All-Union. Conf. Samarkand, 9–11 Oct. 1984 – Tashkent, 1984. – S. 3–5.
35. Bogomolets, A.A. Ter. archive. – 1929. – T. 7. – No. 1. – S. 108–118.
36. Bogomolets A.A. Selected amplitude. – Kiev. – 1985. – No. 3. – Pp. 195–203.
37. Chow D.A., Green M.J., Greenberg A.H. – Int. J. Cancer, 1979, V. 23, p. 788–797.
38. Chow D.A., Miller, V.E., Carlson G.A., Pohajdak B., Grunberg A.H. – Invas. Metas., 1981, v. 1, p. 205–219.
39. Gillespie G.Y., Russel, S.W. – J. Reticuloendothel. Soc., 1980, 27, p. 535.
40. Boumassar Natural resistance against tumors in vivo / A.M. Iorio, P. Campanile, M. Neri [et. al.] //– Immunoregul. Procc. Workshop, Urbino, 8–10 July, 1981. – New-York\$ London, 1983. – P. 419–452.
41. Lohmann-Matthes M.L. Natural immunity and macrophages. Introductory remarks //– Recent adv Immunol. Proc. Sth Eur. Immunol. Keit., Istanbul, June, 1982, New-York; London, 1984. – P. 15–16.
42. Deitchman G.I. the Role of natural resistance in the body's response to the occurrence, growth and metastasis of tumors// Results of science and technology: Oncology. – M.: VINITI. – 1984. – Vol. 13. – P. 46–97.
43. Fomin, V.G., Davydova T.V., Sahal D.I., Hecht, B. M., Evseev V.A. the State of some indices of natural immunity in patients with myasthenia// Immunology. – 1981. No. 1. – P. 67–70.
44. Gutkin B.S., Gorbato V.A., Feoktistova, T.A. Lysosomes in antibacterial immunity. M.: Kolos, 1984. – 303 p.
45. ADO A.D. Pathophysiology of phagocytes. – M.: Medicine, 1961. – 222 p.
46. Carr, Jan. Macrophages. Review of ultrastructure and function. – M.: Medicine, 1978. – 189 p.
47. Mayansky, D.N. Kupffer cells and system of mononuclear phagocytes. – Novosibirsk: Nauka, Sib. otd-nie, 1981. – 172 p.
48. Mayansky A.N., Mayansky, D.N. Essays on neutrophils and macrophages. – Novosibirsk: Nauka, Sib. otd-nie, 1983. – 254 p.
49. ADO A. D., Mayansky A.N. Modern status of the doctrine of phagocytosis// Immunology. – 1983. – No. 1. – S. 20–26.
50. Anfalova T.V., Galatino V.G. Macrophage in the system of interacting T and b cells// Results of science and technology: General issues of pathology. – M.: VINITI, 1977. – T. 5. – S. 61–80.
51. Strukov A.I. New data on polymorphonuclear leukocytes (neutrophil granulocytes) // Arch. pathology. – 1980. – Vol. 42. – No. 10. – Pp. 89–90.
52. Eckert R., Jenssen H. – L. Methoden isolierung von zellen des immunsystems – kritische einschätzung, artefacte. – Allegrie und Immunol., 1982, V. 28, No. 3, p. 155–164.
53. Baldwin R.W. Modification of cell antigens during aminoazo dye carcinogenesis in rat liver. – Brit. J. Cancer, 1964, v. 18, p. 285–288..
54. Baldwin R.W., Graves, P., Pimmet M. et al. Tumor specific antigen expression on chemically induced rat tumors. – Ann. Inst. Pasteur, 1972, v. 122. P. 715–728.

55. Baldwin R.W. Microglia and brain macrophages. – In: The reticuloendothelial system: a comprehensive treatise (Ed. J. Curr, W. Daems.), New-York, 1980, V. 1, p. 635–660.
56. Baldwin R.W. Specific and non. specific responses in host resistance to tumors. Tokai J. Exp. And Clin. Med., 1983, № 5–6, p. 419–428.
57. Vasilyev N. In. To the characterization of the biological foundations of the immune system// Vitamins and the immune system. – Tomsk, 1979. – P 4–60.
58. Oleynik, I. I., Ponomarev A. G., Tsarev V.N., The Borodinov N. In. Experimental and clinical study of the immunoregulatory actions of lysozyme// Immunology. – 1982. – No. 3. – P. 78–81.
59. Akhundov A. M., Ter-Mkrtychev O. K. the Functional state of Mature neutrophilic granulocytes in patients with acute lymphoblastic leukaemia, the prolonged hematologic emission// Actual problems of Hematology and blood Transfusiology. – 1974. – S. 169–161.
60. Bukharin O. V., Vasilev N. In. Lysozyme and its role in biology and medicine. – Tomsk, 1974.
61. Krotova, T. A., Rozanova, L. M., Smirnov A. I., etc. Microflora, immunity, and immunotherapy in leukemia// Leukemia. L. – 1975. – S. 93–104.
62. Golosova T. V., Feinstein, F. E., Martynova, V. A. the immune Status in patients with acute leukemia during the period of development of infectious complications// exp. and clinical leukaemia. – M.: Medicine, 1976. – P. 65–72.
63. The vygovska Ya. I., Mazurok A. A., Z. V. Shnitsar Immunological status of patients with various cytochemical and immunological variants of blast crisis of chronic myeloid leukemia// Immunology immunotherapy of leukemias of humans and animals: proc. Dokl. All-Union. Conf./ Samarkand, 9–11 October 1984 – Tashkent. 1984. – S. 13.
64. Rausova L. Y., Solovei D. Y., Tworowski L. I., Gipsh N. M. etc. Some indicators of immunity in patients with superficial cytopenic conditions syndrome// Immunology and the immunotherapy of leukemias of humans and animals: proc. Dokl. All-Union. Conf./ Samarkand, 9–11 October, 1984. – Tashkent. – 1984. – S. 27.
65. Priednieks D. C., Saganowski S. Y., Moshis V. J., Bluzmanis J. R. Effect of a leukemia virus on development of pathology in cows// the Etiology, pathogenesis and questions epizootiology of bovine leukemia: Sat. scientific. Tr./ VASKHNIL. Sib. otd-nie. – Novosibirsk, 1986. – P. 63–66.
66. Levashev A. T. Level of immunoglobulins of blood serum of lambs experimentally infected with oncoviruses type// Immunology and the immunotherapy of leukemias of humans and animals: proc. Dokl. All-Union. Conf./ Samarkand, 9–11 October 1984. – Tashkent. – 1984. – P. 58–59.
67. Smirnov P. N. About the transmission of bovine leukemia./ Veterinary medicine. – 1988. – No. 12. – S. 28.
68. Smirnov P. N., Donnik I. M., Elmurzayev L. E. livestock as potential reservoirs of toxicants to the environment and the problem of the environmentally friendly manufacture of livestock products// In the collection: Experience and issues of food security States: materials Mezregion. scientific. – pract. Conf. 1998. – S. 178–180.