УДК 619:616-006.44:599.735.51:578.828

DOI:10·31677/2311-0651-2019-24-2-69-75

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВИ КРЫС ЛИНИИ WISTAR ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ BLV-ИНФЕКЦИИ

¹Е.С. Красникова, доктор ветеринарных наук, доцент ¹А.В. Красников, доктор ветеринарных наук, доцент ¹Р.В. Радионов, ассистент ¹Д.А. Артемьев, аспирант ²В.И. Околелов, доктор ветеринарных наук, профессор

¹Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова ²Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина E-mail: krasnikovaes77@yandex.ru

Ключевые слова: лейкоз, крупный рогатый скот, крысы аутбредной линии Wistar, патогномоничные изменения в органах, биохимические показатели крови.

Реферат. Установлено, что белые крысы аутбредной линии Wistar восприимчивы к пероральному заражению вирусом лейкоза крупного рогатого скота. При скармливании крысам молока BLV-инфицированных и больных лейкозом коров в их организме выявляют патогномоничные для лейкоза изменения: неоплазию на внутренних органах, а также явления гиперплазии, аденокарциномы, мастоцитомы и фибросаркомы в селезенке. Биохимические исследования сыворотки крови крыс выявили прогрессирующие признаки интоксикации, эндокринных нарушений и развития злокачественных процессов независимо от того, молоко инфицированных или больных лейкозом коров им скармливали. Ярко выраженные признаки поражения печени, почек и миокарда были отмечены у потомства экспериментальных животных.

BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS OF RATS – WISTAR LINE UNDER THE BLV EXPERIMENTAL INFECTION

¹E. S. Krasnikova, Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor

¹A. V. Krasnikov, Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor

¹R. V. Radionov, Assistant

¹D. A. Artemev, Post-Graduate Student

²V.I. Okolelov, Doctor of Veterinary Sciences, Professor

¹Saratov state agrarian University named after N. I. Vavilov, Saratov, Russia ²Omsk state agrarian University named after P. A. Stolypin, Omsk, Russia

Key words: leukemia, cattle, rats an outbred Wistar line, pathognomonic changes in organs, blood biochemical parameters.

Abstract. It is founded that an outbred Wistar line rats are susceptible to oral infection with bovine leukemia virus. Pathognomonic for leukemia changes such as neoplastic processes, as well as hyperplasia, adenocarcinoma, mastocytoma and fibrosarcoma in spleen were revealed in rats, when feeding them milk of BLV-infected and affected with leukemia cows. Progressive signs of intoxication, endocrine disorders and development of malignant processes were revealed by biochemical studies of the rats' blood serum, regardless of whether the milk of infected or affected with leukemia cows was fed to them. In the offspring of experimental animals pronounced signs of liver, kidney and myocardium damages were observed.

Энзоотический бычий лейкоз (EBL) является инфекционным заболеванием, встречающимся в природе у крупного рогатого скота. Вирусная этиология этого лимфопролиферативного заболевания была

впервые описана в 1969 г. J. Miller с соавт., которые обнаружили, что лимфоциты коров со стойким лимфоцитозом продуцируют вирусные частицы, видимые в электронный микроскоп после культивирования in vitro [1]. Как только возбудитель EBL (BLV) заражает клетку, он интегрирует промежуточное звено ДНК в качестве провируса в определенные сайты генома клетки-хозяина либо случайным образом. Этот вирус преимущественно поражает В-клетки. У крупного рогатого скота поликлональная пролиферация характерна в основном для CD5+ IgM, продуцирующих В-клетки, которые и являются главной мишенью для провирусной интеграции BLV [2]. Однако и другие типы клеток, такие как CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки, моноциты и гранулоциты, также могут быть инфицированы BLV [3].

BLV-инфекция широко распространена во всем мире и, согласно данным Всемирной организации по охране здоровья животных (OIE), является болезнью, имеющей важное значение для международной торговли [4].

Хотя крупный рогатый скот является приоритетным природным хозяином BLV, буйволы, зебу, яки и альпака также могут быть инфицированы естественным путем. Экспериментальная BLV-инфекция была изучена у коз и овец, а также воспроизведена у кроликов, крыс и цыплят [5], что свидетельствует о значительном патогенном потенциале вируса.

М. И. Гулюкиным с соавт. были представлены доказательства возможности заражения кроликов вирусом лейкоза крупного рогатого скота, как перорально с молоком, так и парентерально кровью от больной энзоотическим лейкозом коровы, при этом у 30% зараженных животных был отмечен лейкозитоз до 11–12,6 тыс/мкл и относительный лимфоцитоз до 65–77%. ДНК провируса лейкоза в крови кроликов при пероральном способе введения была зарегистрирована уже через 7 сут от начала эксперимента, что на неделю раньше, чем при внутривенном введении крови, и является показателем эффективного проникновения вируса через барьер желудочно-кишечного тракта [6]. Значимая роль алиментарного пути заражения при лейкозе крупного рогатого скота показана и зарубежными авторами [5]. Анализируя данные М. И. Гулюкина с соавт. [6], можно заметить цикличность лейкозного процесса у кроликов, выражающуюся волнообразной динамикой результатов ПЦР и ИФА-исследований животных. Подобная волнообразная, но в общем виде аритмическая динамика была отмечена П. Н. Смирновым в гематологических показателях больных лейкозом коров, что автор связывает с реверсией продукции противовирусных антител – IgG на IgM и вновь на IgG [7].

Зарубежными исследователями было показано, что инокуляция кроликов и крыс BLV-продуцирующими клетками линии FLK-BLV (эмбриональные клетки почки ягненка) и лейкоцитами больной лейкозом коровы вызывает у 1/3 лабораторных животных первичное заболевание с клиническими (ринит и пневмония), гематологическими (лейкоцитоз с появлением незрелых клеток крови) и гистопатологическими (увеличение лимфатических узлов и лимфоцитарные инфильтраты) изменениями. Эти результаты, более выраженные у крыс, были аналогичны изменениям, индуцируемым полевым штаммом BLV у его природных хозяев [8].

В то же время V. Altanerova с соавт. сообщают, что у крыс линии Wistar при подкожном или внутрибрюшинном заражении клоном BLV-FLK клеток патогенные эффекты не были отмечены. Однако уже через 3 недели после инфекции была выявлена сероконверсия, наблюдавшаяся в течение всей жизни инфицированных крыс. Из селезенки этих крыс были получены 9 клеточных культур, одна из которых стойко продуцировала BLV, что, по мнению авторов, служит доказательством туморогенности BLV для крыс, и эти клетки были названы R (BLV). Показав персистирующую BLV-инфекцию у крыс, авторы предполагают, что крысы могут служить резервуаром вируса лейкоза крупного рогатого скота в природе [9].

К Boris-Lawrie с соавт. также сообщают, что BLV при подкожной инъекции клеток, продуцирующих вирус D17, и провирусной ДНК не приводит к клиническому заболеванию крыс, но при этом индуцирует продукцию антител к p24Gag и gp51Env антигенам вируса. Авторы считают, что индукция антител является свидетельством экспрессии вирусных генов, т.е. продуктивной BLV-инфекции у крыс [10].

В этой связи целью наших исследований стал поиск биохимических маркеров нарушения деятельности внутренних органов и гомеостаза организма в целом у BLV-инфицированных крыс линии Wistar, а также патогномоничных для лейкоза изменений.

Объектом исследования явились крысы линии Wistar (n=60). Крысы были разделены на 3 равные группы, содержались в идентичных условиях и ежедневно получали вволю свежее сырое коровье молоко. Первой группе (I) крыс скармливали молоко интактных коров, второй (II) – молоко BLV-инфицированных

коров и третьей (III) – молоко клинически больных лейкозом коров (на основании данных госветслужбы). Потомство крыс содержалось совместно с родителями. Крысы всех групп были разделены на 2 подгруппы: в подгруппе «а» были взрослые крысы, в подгруппу «б» вошло их потомство.

Через 3, 6, 9 и 12 месяцев от начала эксперимента у животных каждой группы осуществляли аспирацию крови из боковой хвостовой вены для молекулярно-генетических (ПЦР), серологических (ИФА) и гематологических исследований. Биохимические исследования выполняли на анализаторе StatFax 3300 с применением реагентов производства АО «ДИАКОН-ДС» (Россия).

После получения крови по 5 крыс каждой группы подвергали эвтаназии путем смещения шейных позвонков после предварительной аэрозольной анестезии диэтиловым эфиром. При вскрытии фиксировали патоморфологические изменения.

Цитологические изменения в селезенке детектировали путем световой иммерсионной микроскопии мазков-отпечатков (х1600), окрашенных с использованием набора Лейкодиф 200 (Erba Lachema, Чехия). Микроскопию осуществляли с помощью бинокулярного микроскопа Армед XS-90 (Россия).

Все исследования с участием крыс проводились согласно Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

Результаты ПЦР и ИФА-исследований животных показали, что уже через 3 месяца выкармливания молоком инфицированных и больных лейкозом коров крысы были инфицированы BLV. Крысы контрольных групп Ia и Iб были интактны к BLV на протяжении всего эксперимента [11].

Данные сравнительного анализа результатов биохимических исследований крови крыс приведены в табл. 1—4. При анализе результатов мы ориентировались как на референсные значения для крыс линии Wistar, приведенные в справочнике по физиологическим, биохимическим и биометрическим показателям нормы экспериментальных животных В. Г. Макарова и М. Н. Макаровой [12], так и на данные контрольных групп. При выборе биохимических маркеров крови мы руководствовались стандартным набором показателей, позволяющим охарактеризовать функциональное состояние основных органов и систем организма.

Таблица 1 Биохимические показатели крови крыс (3 месяца с начала эксперимента)

Показатель	Группа/возраст						
	Іа/9 мес	Ib/2 мес	IIa/9 мес	IIb/1 мес	IIIa/9 мес	IIIb/неонат.	
ЩФ, Ед/л	261,9±25,3	697,5±68,7	195,9±18,8*#	579,5±55,3*	265,5±26,1#	_	
Мочевина, ммоль/л	7,6±0,7	6,6±0,6	8,0±0,8#	6,9±0,6	6,4±0,6*#	_	
Креатинин, мкмоль/л	51,5±4,8	44,6±4,1	39,2±3,6*#	52,5±5,1*	83,0±8,2*#	_	
Глюкоза, ммоль/л	24,7±2,2	17,2±1,6	12,1±1,1*#	14,8±1,4*	14,4±1,3*#	_	
Общий белок, г/л	74,5±7,1	92,7±8,9	64,2±6,2*	80,1±7,8*	66,3±6,5*	_	
Альбумин, г/л	38,1±3,6	48,8±4,4	39,7±3,7	33,5±3,1*	38,8±3,6	_	
АЛТ, Ед/л	108,6±10,1	81,3±8,1	93,3±9,2*#	62,7±6,2*	42,5±4,1*#	_	
АСТ, Ед/л	176,5±17,5	162,5±16,1	381,3±37,8*#	123,3±11,9*	118,7±11,6*#	_	
Билирубин общий, мкмоль/л	3,5±0,3	3,1±0,3	3,3±0,3	12,1±1,1*	3,2±0,3	_	

Примечание. Здесь и далее: * отличие опытной группы от контрольной; # отличие опытных групп между собой; Р≤0,1.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, в группе IIIа наблюдается увеличение содержание креатинина, что может свидетельствовать о развивающейся почечной патологии. В группе IIb повышение общего белка происходит за счет глобулиновой фракции, что свидетельствует о высоком иммунном статусе животных. В группах IIa и IIIa коэффициент де Ритиса составляет 4 и 3 соответственно, что может быть показателем сердечной патологии у животных.

Биохимические показатели крови крыс (6 месяцев с начала эксперимента)

		1 1	,		1 /		
Поморожения	Группа /возраст						
Показатель	Ia/12 мес	Ib/5 мес	IIa/12 мес	Пb/4 мес	IIIa/12 мес	IIIb/3 мес	
1	2	3	4	5	6	7	
ЩФ, Ед/л	287,3±25,9	226,5±21,9	150,3±14,5*#	723,6±70,9*	251,2±24,7*#	308,4±28,5*	
Мочевина, ммоль/л	6,7±0,6	7,5±0,7	5,1±0,5*#	4,6±0,4*	3,6±0,3*#	4,8±0,4*	
Креатинин, мкмоль/л	59,3±5,6	56,8±5,3	48,4±4,4*#	73,3±6,9*#	62,1±6,1#	69,9±6,8*#	

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
Глюкоза, ммоль/л	3,5±0,3	4,31±0,4	7,4±0,7*#	7,5±0,7*#	6,3±0,6*#	12,9±1,1*#
Общий белок, г/л	63,3±6,1	69,1±6,5	74,2±7,1*#	61,1±5,9	66,1±6,4#	71,6±6,9*#
Альбумин, г/л	31,8±2,9	30,1±2,8	39,7±3,7*#	30,1±2,9#	26,2±2,3*#	24,8±2,1*#
АЛТ, Ед/л	52,8±5,1	69,8±6,5	44,7±4,2*	70,2±6,7#	42,4±4,1*	80,8±7,8*#
АСТ, Ед/л	112,9±11,6	199,4±18,9	222,8±21,3*#	234,0±22,4*	178,6±16,9*#	237,2±22,7*
Билирубин общ, мкмоль/л	2,8±0,3	1,2±0,1	7,6±0,6*#	15,1±1,4*#	6,4±0,4*#	12,8±1,2*#

Спустя полгода с начала эксперимента изменения в биохимических показателях крови крыс относительно контроля становятся более выраженными (см. табл. 2). В группе Па наблюдается значительное снижение показателя щелочной фосфатазы, что может свидетельствовать о нарушении в работе щитовидной железы у взрослых животных, в первую очередь, о ее гиперфункции. В группах Па и Шб возрастает доля глобулиновой фракции белка, что может быть следствием прогрессирования инфекционного процесса. Коэффициент де Ритиса в экспериментальных группах продолжает расти, т.е. сердечная патология развивается. Повышение билирубина, так же как и увеличение активности печеночного фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ) в группе Пв, может быть маркером начинающейся патологии печени либо гемолитической анемии в экспериментальных группах. Высокий уровень щелочной фосфатазы на фоне увеличения количества билирубина и предельных значений АЛТ в группе Пв, так же как и у потомства П группы, может являться маркером заболеваний гепатобилиарной системы. Увеличение содержания креатинина в сыворотке крови крысят Пб и Пб групп может быть признаком начинающейся почечной недостаточности, так как повышение концентрации креатинина при почечной недостаточности происходит раньше, чем повышение концентрации мочевины.

Таблица 3 Биохимические показатели крови крыс (9 месяцев с начала эксперимента)

					. ,		
Показатель	Группа/возраст						
	Іа/15 мес	Ib/8 мес	IIa/15 мес	IIb/7 мес	IIIa/15 мес	IIIb/6 мес	
ЩФ, Ед/л	224,3±21,2	334,3±32,4	203,4±19,7*#	122±12,1*#	144,5±13,7*#	190,2±18,5*#	
Мочевина, ммоль/л	4,8±0,3	7,2±0,7	6,7±0,6*#	7,4±0,7	3,5±0,3*#	6,7±0,6	
Креатинин, мкмоль/л	52,1±5,9	54,4±5,3	64,4±6,2*	69,5±6,7*#	60,1±5,8*	75,2±7,2*#	
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,5	7,5±0,7	5,4±0,5	8,9±0,8*#	5,8±0,5*	2,1±0,2*#	
Общий белок, г/л	47,2±4,5	44,3±4,2	45,5±4,4	72,1±7,1*#	50,8±4,7	40,5±3,8#	
Альбумин, г/л	28,5±2,6	29,6±2,7	30,6±2,9	29,2±2,8#	28,2±2,7	32,9±3,1*#	
АЛТ, Ед/л	52,8±5,1	65,2±6,4	62,1±5,8*#	50,1±4,7*#	42,4±4,1*#	25,9±2,2*#	
АСТ, Ед/л	130,2±11,5	200,5±18,9	232,1±23,1*#	232,7±22,1*	174,3±16,9*#	213,3±20,8*	
Билирубин общий, мкмоль/л	2,8±0,2	4,4±0,4	11,9±1,1*#	6,3±0,6*#	7,4±0,7*#	12,8±1,1*#	

Спустя еще 3 месяца с начала эксперимента (см. табл. 3) нами было отмечено дальнейшее снижение уровня щелочной фосфатазы, что может свидетельствовать о развитии эндокринных нарушений у крыс экспериментальных групп. Наиболее яркие изменения наблюдали у потомства III группы, поедающего молоко больных коров: высокий креатинин и низкий общий белок в комплексе свидетельствуют о преобладании катаболических процессов в организме над анаболическими; низкое содержание глюкозы на фоне высококалорийной диеты – показатель состояния интоксикации; незначительно представленная глобулиновая фракция белков крови – показатель выраженной иммуносупрессии; стабильно низкий уровень АЛТ – показатель злокачественных новообразований в организме; высокий коэффициент де Ритиса указывает на тяжелое поражение миокарда; высокий билирубин – на поражения печени и гемолитические процессы. В других экспериментальных группах биохимические изменения могут являться признаками поражения почек (увеличение показателей мочевины и креатинина), печени (синхронный рост билирубина и АЛТ) и миокарда (высокий коэффициент де Ритиса и АСТ), а также можно отметить выраженную иммунную реакцию в группе IIб (увеличение глобулиновой фракции белка).

Таблица 4

Показатель	Группа/возраст						
	Ia/18 мес	Ib/11 мес	IIa/18 мес	IIb/10 мес	IIIa/18 мес	IIIb/9 мес	
ЩФ, Ед/л	370,6±36,6	337,3±51,3	298,9±28,6*#	216,1±20,9*#	461,3±44,8*#	295,2±27,9*#	
Мочевина, ммоль/л	6,4±0,6	5,5±0,5	8,0±0,8*#	10,8±1,0*#	9,2±0,9*#	9,3±0,9*#	
Креатинин, мкмоль/л	50,8±4,8	66,2±6,4	106,7±10,1*	76,4±7,4*	105,6±10,2*	74,4±7,3*	
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,4	5,2±0,5	6,2±0,6*#	14,7±1,5*#	24,9±2,2*#	12,6±1,2*#	
Общий белок, г/л	72,0±7,1	62,9±6,1	46,7±4,3*#	54,2±5,1*#	67,8±6,6#	62,5±5,9#	
Альбумин, г/л	38,8±3,7	37,8±3,6	37,8±3,7	37,9±3,5	44,1±4,2*	41,6±3,9	
АЛТ, Ед/л	58,8±5,7	79,7±7,7	90,3±8,9*	94,5±8,1*#	99,4±9,8*	46,7±4,4*#	
АСТ, Ед/л	124,4±12,8	172,3±16,2	272,0±26,1*	277,6±25,9*	268,4±23,6*	233,7±22,2*	
Билирубин общий, мкмоль/л	4,4±0,4	4,6±0,4	14,1±1,4*	12,2±1,2*#	15,1±0,5*	15,8±0,5*#	

Заключительное исследование сыворотки крови крыс (табл. 4) снова показало наиболее значительные изменения биохимических показателей относительно контроля в группе животных IIIб — можно предположить нарушения в работе печени, почек, сердца, изменения гормонального фона, развитие онкологических заболеваний. Медицинскими врачами установлено, что у людей с острыми лейкозами имеет место дисфункция эндокринной системы, что приводит к нарушению обмена веществ [13]. Выравнивание уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови животных экспериментальных групп может быть следствием увеличения ее за счет печеночной фракции, так как отмечается дальнейший рост АЛТ и билирубина и все это свидетельствует о деструкции гепатоцитов и снижении функции органа. Возросшие показатели мочевины и креатинина, вероятнее всего, являются следствием почечной недостаточности. Следует отметить и снижение иммунной реакции у животных всех экспериментальных групп (низкий глобулин). Высокий уровень глюкозы может быть показателем дисфункции обменных процессов вследствие нарушения гормонального фона.

Таким образом, наиболее динамичны в сыворотке крови крыс были показатели щелочной фосфатазы. Показатели мочевины и креатинина у экспериментальных животных возрастают со временем, как и глюкоза крови. В целом относительно стабильными оказались показатели общего белка и альбумина. Ферменты АСТ и АЛТ имели небольшую положительную динамику, в то время как содержание общего билирубина крови было сильно увеличено у экспериментальных крыс относительно контроля и имело выраженную положительную динамику во времени.

Несколько иные результаты были получены П. Н. Смирновым и Т. В. Гарматаровой при исследовании сыворотки крови BLV-скомпрометированного скота. Ими было показано снижение количества сывороточного белка за счет фракций альбуминов и глобулинов, а при стимуляции ксенобиотиком цидектином было выявлено снижение способности к образованию циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови [14]. В связи с этим О. А. Рожков с соавт. предлагают стимуляцию естественной резистентности BLV-скомпрометированных коров биологически активными веществами, так как это активизирует синтез сывороточных глобулинов, макрофагальную систему, продукцию гранулоцитов и отдельных звеньев метаболической системы [15].

Цитологические исследования мазков-отпечатков селезенки крыс II и III экспериментальных групп показали присутствие в тканях органа признаков патологических процессов, в частности, гиперплазии, аденокарциномы, мастоцитомы и фибросаркомы селезенки.

Кроме того, на вскрытии экспериментальных крыс мы регулярно обнаруживали образования на внутренних органах, природу которых нам предстоит установить гистологическими и гистохимическими исследованиями. В частности, на кишечнике эти пролифераты напоминали сильно разросшиеся пейеровы бляшки. Часто пролифераты присутствовали на печени и, что заслуживает особого внимания, пролиферативные процессы постоянно регистрировались у животных ІІІб группы, иммунная реакция у которых была выражена в наименьшей степени по сравнению с другими экспериментальными крысами. По мнению П. Н. Смирнова, слабые антигенные реакции стимулируют рост высокоантигенных опухолей, поэтому частота неоплазий у больных с клеточным иммунодефицитом в тысячу раз более высока, чем в среднем в популяции [16].

Полученные нами результаты позволяют сделать следующие выводы:

- 1. Биохимические исследования показали признаки интоксикации, эндокринных нарушений и развития злокачественных процессов у экспериментальных животных, следствием чего, вероятно, и являются признаки поражения печени, почек и миокарда.
- 2. С течением времени большинство биохимических показателей крови экспериментальных животных приобретают достоверные отличия от контроля, при этом изменения носят однотипный характер независимо от того, молоко инфицированных или больных лейкозом коров скармливали крысам.
- 3. У экспериментальных крыс выявлены патогномоничные для лейкоза изменения: неоплазия на внутренних органах, а также явления гиперплазии, аденокарциномы, мастоцитомы и фибросаркомы в селезенке.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- *1. Virus-like* particles in phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte cultures with reference to bovine lymphosarcoma / J. Miller, L. Miller, C. Olson, K. Gillette. // J. Natl. Cancer. Inst. 1969. N 43. P. 1297–1305.
- *2. Estimation* of bovine leukemia virus (BLV) proviral load harbored by lymphocyte subpopulations in BLV-infected cattle at the subclinical stage of enzootic bovine leucosis using BLV–CoCoMo-qPCR / C. J. Panei, S. Takeshima, T. Omori [et al.] // BMC Vet. Res. 2013. N 9. P. 95.
- 3. *Seroprevalencia* de infección por el virus de leucosis bovina durante 2015 en rodeos de cría de la Zona Deprimida del Río Salado, provincia de Buenos Aires / C. Panei, F. Tassara, M. Pérez Aguirreburualde [et al.] // Analecta Vet. 2017. N 37. P. 65–68.
- *4. Enzootic* Bovine Leukosis / Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals: Paris: OIE, 2004. P. 729–738.
- 5. Bovine Leukemia Virus Infection in Neonatal Calves. Risk Factors and Control Measures / V. Ruiz, N. G. Porta, M. Lomónaco [et al.] // Front. Vet. Sci. 2018. N 5. P. 267.
- 6. Межвидовая передача вируса лейкоза крупного рогатого скота в эксперименте / М. И. Гулюкин, Н. Г. Козырева, Л. А. Иванова [и др.] //Вопросы вирусологии. -2015. -№ 60 (5). C. 32–37.
- 7. Смирнов П. Н. Идеальная модель развития лейкозного процесса у крупного рогатого скота: по материалам собственных исследований // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. -2015. -№ 2. -C. 80–82.
- 8. Bovine leukemia virus infection in laboratory animals / P. Dimitrov, L. Yossifova, E. Gardeva [et al.] // Comptes rendus de l'Académie bulgare des sciences: sciences mathématiques et naturelles. 2009. N 62 (8). P. 965–970.
- 9. Infection of rats with bovine leukaemia virus: establishment of a virus-producing rat cell line / V. Altanerova, D. Portetelle, R. Kettmann, C. Altaner // J. Gen. Virol. 1989. N 70. P. 1929–1932.
- 10. In vivo study of genetically simplified bovine leukemia virus derivatives that lack tax and rex / K. Boris- Lawrie, V. Altanerova, C. Altaner [et al.] // J. Virol. 1997. N 71. P. 1514–1520.
- 11. Гематологические показатели крыс линии Wistar при экспериментальной BLV инфекции / E. C. Красникова, А. В. Красников, Р. В. Радионов [и др.] // Инновации и продовольственная безопасность. -2018. -№ 4. -C. 139–146.
- 12. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: справочник / под ред. В. Г. Макарова, М. Н. Макаровой. СПб.: Лема, 2013. 116 с.
- 13. Ермолин А. Э. Состояние системы гипофиз-гонады у мужчин с острыми лейкозами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2002. С. 24.
- 14. Сравнительные показатели Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов основных классов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у инфицированных BLV и условно-патогенной микрофлорой коров / А. И. Павлова, П. Н. Смирнов, Л. П. Корякина [и др.] // Инновации и продовольственная безопасность. − 2017. − № 1 (15). − С. 17–21.
- 15. Влияние концентранта фульвовой кислоты на морфобиохимические показатели крови крупного рогатого скота, инфицированного BLV / О. А. Рожков, В. И. Боровой, П. Н. Смирнов [и др.] // Инновации и продовольственная безопасность. -2016. -№ 2 (12). C. 5–10.

16. Иммуноморфологические изменения, сопровождающие развитие гемобластозов человека и животных / П. Н. Смирнов, В. В. Храмцов, С. Н. Магер [и др.] // Инновации и продовольственная безопасность. -2017. -№ 4 (18). - C. 39–50.

REFERENCES

- 1. Miller J, Miller L, Olson C, Gillette K. Virus-like particles in phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte cultures with reference to bovine lymphosarcoma // J Natl Cancer Inst. $-1969. N_2 43. P. 1297-1305.$
- 2. Panei CJ, Takeshima S, Omori T, Nunoya T, Davis WC, Ishizaki H, Matoba K., Aida Y Estimation of bovine leukemia virus (BLV) proviral load harbored by lymphocyte subpopulations in BLV-infected cattle at the subclinical stage of enzootic bovine leucosis using BLV–CoCoMo-qPCR // BMC Vet Res. $-2013. N_{\odot} 9. P. 95.$
- 3. Panei C, Tassara F, Pérez Aguirreburualde M, Echeverría M, Galosi C, Torres A, H. J.E. Sila. Seroprevalencia de infección por el virus de leucosis bovina durante 2015 en rodeos de cría de la Zona Deprimida del Río Salado, provincia de Buenos Aires // Analecta Vet. − 2017. − № 37. − P. 65–68.
- 4. Enzootic Bovine Leukosis In: Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, Paris: OIE. 2004. P. 729–738.
- 5. Ruiz V, Porta NG, Lomónaco M, Trono K, Alvarez I. Bovine Leukemia Virus Infection in Neonatal Calves. Risk Factors and Control Measures // Front Vet Sci. 2018. –№ 5. P. 267.
- 6. Gulyukin M.I., Kozyreva N.G., Ivanova L.A., Stepanova T.V., Klimenko A.I., Kovalenko A.V., Drobin Y.D., Vasilenko V.N. Experimental interspecies transmission of the bovine leukaemia virus // Voprosy virusologii. − 2015. − № 60 (5). − P. 32–37.
- 7. Smirnov P.N. Perfect model development of leukemia in cattle: materials own research // Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii. 2015 № 2. P. 80–82.
- 8. Petar Dimitrov, Liliya Yossifova, Elena Gardeva, Aneta Todorova, Rumen Valtchovski, Anton Kril, Russy Russev Bovine leukemia virus infection in laboratory animals // Comptes rendus de l'Académie bulgare des sciences: sciences mathématiques et naturelles. − 2009. − № 62 (8). − P. 965–970.
- 9. Altanerova V, Portetelle D, Kettmann R, Altaner C. Infection of rats with bovine leukaemia virus: establishment of a virus-producing rat cell line // J Gen Virol. − 1989. − № 70. − P. 1929–1932.
- 10. Boris-Lawrie K, Altanerova V, Altaner C, Kucerova L, Temin HM. In vivo study of genetically simplified bovine leukemia virus derivatives that lack tax and rex // J Virol. 1997. № 71. P. 1514–1520.
- 11. Krasnikova E. S., Krasnikov A. V., Radionov R. V., Belyakova A. S., Okolelov V. I. Hematological parameters of rats Wistar line under the BLV experimental infection // Innovations and Food Safety. 2018. N 4. P. 139–146.
- 12. HANDBOOK. Physiological, biochemical and biometric parameters of the norm of experimental animals / edited by doctor of medical Sciences, Professor Makarov V.G. and doctor of medical Sciences Makarova M.N. SPB.: Publishing house «LEMA», 2013. 116 p.
- 13. Ermolin A. E. The condition of the pituitary-gonadal system in men with acute leukaemia. Dis. ... kand. med. sciences». 2002. P. 24.
- 14. Pavlova A. I., Smirnov P. N., Koriakina L. P., Garmatarova T. V., Kotliarova O. S., Razymnaia V. E., Romanov P. L. Comparative indices of T-and B-lymphocyt content, immunoglobulins of main classes and circulating immune complexes (CIC) in infected BLV and conditionly-pathogenic microflorous of cows // Innovations and Food Safety. -2017. -N 1 (15). -P. 17–21.
- 15. Rozhkov O.A., Borovoy V.I., Smirnov P.N. Trostyansky I.V., Sinyatkin N.V., Leonova M.A., Agarkova T.A., Pogrebnyak V.I., Garmatarova T.V., Hramtsov V.V., Shkil N.N. Influence kontsentranta fulvic acid on morfobiohimicheskie indicators cattle blood infected with BLV // Innovations and Food Safety. $-2016. N \ge 2$ (12). -P. 5-10.
- 16. Smirnov P. N. Khramtsov V. V., Mager S. N. Razumovskaia V. M. A. Amirokhov Tiynkov I. V. Immuno morphological changes accompanying the development of hematological malignancies of humans and animals // Innovations and Food Safety. -2017. -N 4 (18). -P. 39–50.