

УДК:619:616–006:616–097.08

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ МЫШЕЙ BALB/C ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ВИРУСНОГО ЛЕЙКОЗА РАУШЕРА

¹Я. Л. Русакова, младший научный сотрудник

²С. Н. Магер, доктор биологических наук

³В. В. Храмцов, доктор ветеринарных наук

¹Новосибирский НИИ патологии кровообращения
им. акад. Е. Н. Мешалкина

²Новосибирский государственный аграрный университет

³Институт экспериментальной ветеринарии Сибири
и Дальнего Востока

E-mail: Yarojana@mail.ru

Ключевые слова: гематологические, морфологические, иммунологические изменения, экспериментальный лейкоз Раушера

Реферат. Введение мышам вируса лейкоза Раушера приводит к увеличению селезенки в 21,9 раза; по мере прогрессирования инфекции границы белой и красной пульпы стираются, появляются множественные кровоизлияния и очаги некроза. В гиперпластический период, на 2-м месяце исследования, в синусах красной пульпы селезенки скапливается большое количество эритроцитов. За счет этого скопления площадь самих синусов значительно возрастает. Увеличиваются лимфатические фолликулы, некоторые сливаются друг с другом. Диффузно во всех зонах селезенки большое количество бластных клеток неправильной формы. Установлено, что развитие вирусного лейкоза сопровождается угнетением иммунного ответа восприимчивых к антигену мышей, причем иммуносупрессия наблюдается как В-клеточном, так и Т-клеточном звене иммунной системы. Через 2 месяца после инфицирования мышей вирусом лейкозом Раушера наблюдалось уменьшение уровня спонтанной пролиферации в спленоцитах по сравнению с контрольными значениями (1067 и 8072 имп/мин соответственно) и понижение ConA- и PWM-стимулированных пролифераций клеток (1934 и 30603; 1178 и 2033 имп/мин соответственно). Развитие вирусного лейкоза сопровождается пониженным уровнем спонтанной и ConA- стимулированной пролиферации спленоцитов и повышенным уровнем PWM-стимулированной пролиферации по сравнению с контролем. В то же время индекс спонтанной, ConA- и PWM-стимулированной пролиферации увеличивался со 2-го по 11-й месяц исследования. В гиперпластический период в клеточном составе белой пульпы селезенки увеличивается количество средних лимфоцитов. В красной пульпе возрастает количество плазмобластов, эритробластов, плазмоцитов и мегакариоцитов. В терминальной стадии значительно увеличилось количество эритробластов в красной пульпе.

В настоящее время во многих экспериментальных и клинических исследованиях активно изучаются морфофункциональные изменения органов иммунной системы при лечении лейкоза человека и животных [1].

Очень удобной моделью для изучения морфофункциональных изменений в органах иммунной системы при развитии лейкозного процесса являются мыши чувствительных линий, инфицированные ретровирусами. Особенности развития ретровирусной лейкемии мышей позволяют изучать ранние иммунологические изменения в организме после инфицирования, что имеет особую ценность в понимании ретровирусных инфекций [2]. Группа так называемых мышинных лейкозов состоит из нескольких штаммов вирусов мышинной лейкемии и вирусов саркомы, названных

по имени исследователей, впервые описавших их (например, Гросс, Френд, Молони, Раушер). Однако только вирусы лейкоза Френд – Раушера (FLV и RLV) у чувствительных линий мышей вызывают характерный синдром: увеличение селезенки и печени с изменениями в периферической крови и макроскопические фокусы ранних эритроидных клеток в селезенке [3]. При этом под серозными оболочками данных органов наблюдают кровоизлияния. Увеличение лимфатических узлов происходит лишь при прогрессировании болезни с явлением генерализации.

В связи с тем, что целью нашего исследования являлось изучение в эксперименте на модели мышей BALB/c динамики морфофункциональных изменений селезенки при воспроизведении хронической формы экспериментального лейкоза,

нами был выбран вирус лейкоза Раушера, вызывающий у мышей ретикулоклеточный и эритробластный лейкоз, а у крыс лимфатическую лейкемию, который при этом является гетерогенным и включает штамм вируса помощника (относится к группе вирусов лейкоза Гросса) [4].

Известно, что селезенка является депо крови, она немедленно реагирует на инфицированность организма, особенно при острых инфекциях. Объем и масса этого органа сильно варьируют в зависимости от депонирования крови и активности процессов кроветворения. При этом именно селезенка отвечает за формирование иммунного ответа при попадании антигенов в кровь, являясь главным источником антител при внутрисосудистом введении антигенов [5, 6]. Под действием антигена активизируются детерминированные лимфоциты и образуются иммунокомпетентные клетки [7–9].

В то же время в литературе недостаточно сведений об изучении морфофункциональных изменений, происходящих в селезенке инфицированных животных. В частности, это касается относительной площади различных структурных зон белой пульпы селезенки, плотности их клеточных элементов.

Среди наиболее изученных морфологических изменений, происходящих при вирусиндуцированном лейкозе Раушера у мышей линии BALB/c, нам удалось найти описание ультраструктурных и функциональных изменений различных участков костного мозга. Так, установлено, что в субэндостальной области костного мозга мышей по сравнению с центральной частью увеличено число лимфоцитоподобных мононуклеаров, обладающих повышенной колониеобразующей способностью и несущих на поверхности антиген, общий с антигеном костного мозга [10]. Исследование показало также неоднородность лейкозно-измененных клеток субэндостальной области костного мозга на ультраструктурном уровне в зависимости от зрелости клеток и стадии развития лейкоза Раушера, что подтверждает раннее вовлечение в лейкозный процесс родоначальных гемопоэтических клеток и согласуется с данными об изменении колониеобразующей активности субэндостальной области костного мозга при лейкозе Раушера. Кроме того, известно, что начальные этапы вирусного лейкозогенеза характеризуются, наряду с изменением количества стволовых кроветворных клеток, преобладанием клеток-предшественников, которые различны в исследуемых участках костного мозга и находятся в зависимости от стадии развития

лейкоза. Подтверждается неэффективность эритропоэза при лейкозе Раушера: кроветворное микроокружение костного мозга зараженных мышей является дефектным. Структура клеток нарушена, появляются новые типы эритроидных островков, изменяются ультраструктурные и ультрацитохимические особенности стромальных клеток и их комплексов с гемопоэтическими клетками [10, 11].

Что касается изучения морфофункциональных изменений, происходящих в селезенке при развитии вирусного лейкоза Раушера, исследователи отмечают разрастание ретикулярных клеток и эритробластов в красной пульпе селезенки, в печени – в синусоидах и по периферии печеночных долек, в костном мозге и лимфатических узлах – в виде очажков вокруг сосудов [12].

При этом необходимо отметить, что исследования по изучению морфофункциональных изменений при ретровирусной лейкемии мышей относятся в основном к 70-м годам прошлого столетия.

Целью нашего исследования было изучение в эксперименте на модели мышей BALB/c динамики морфофункциональных изменений селезенки при воспроизведении хронической формы экспериментального лейкоза Раушера, а именно изменения площади структурно-функциональных зон селезенки и их клеточного состава в ранний гиперпластический и поздний терминальный период болезни.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для создания экспериментальной модели использовали мышей линии BALB/c НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга (г. Томск). Для заражения мышей опытной группы вирусом лейкоза Раушера брали инфицированный материал (селезенку больных лейкозом Раушера мышей массой 200 мг), суспендировали с 200 мкл физиологического раствора, центрифугировали 5 мин при 1000 об/мин, собирали надосады, доводили до начального объема 200 мкл, разводили в 100 мл физиологического раствора. Для заражения 1 животного брали 0,1 мл (1/1000 часть селезенки), инъекцию выполняли внутрибрюшинно. Контрольной группе вводили физиологический раствор в том же количестве.

Контрольное исследование проводили через 2 и 11 месяцев. Материал для исследования забирал после декапитации животных под эфирным наркозом. Селезенку взвешивали, фиксировали в 10%-м растворе забуференного формалина. По

стандартной гистологической методике выполняли проводку материала, заливали объекты исследования в парафиновые блоки, с которых делали гистологические срезы 5–7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и азури-эозином. Морфометрию срезов и подсчет клеточных элементов производили в отдельных структурно-функциональных зонах. Морфометрию срезов проводили методом точечного счета с помощью стандартной сетки (256 точек), вмонтированной в окуляр микроскопа МБС-10. Подсчитывали абсолютное количество клеток при помощи окулярной сетки площадью 2025 мкм². Статистическую обработку полученных данных проводили методом подсчета средних арифметических (М) и стандартных ошибок (m). В таблицах информация представлена в виде М±m. Уровень значимости различий вариационных рядов оценивали параметрическим t- критерием Стьюдента.

Для оценки функциональной активности лимфоидных клеток изучали влияние антигена на спонтанную и стимулированную митогенами пролиферацию спленоцитов. Пролиферативную активность клеток оценивали по включению Н³-тимидина в ДНК делящихся клеток. Результаты оценивали в импульсах в минуту на 100 · 10³ клеток, подсчитывали средние значения по триплету. Индекс стимуляции рассчитывали по формуле $IS = \frac{O}{K}$, где O – радиоактивность в лунках с митогеном; K – радиоактивность в лунках без митогена. Оценку данных проводили в абсолютных значениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Через 2 месяца в опытной группе масса селезенки увеличилась в 5,27 раза по сравнению с контролем (рис. 1).

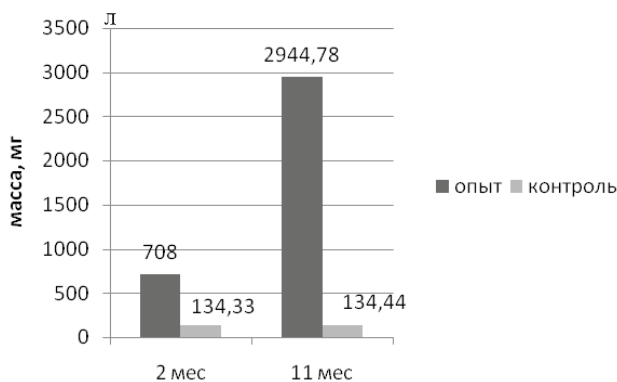


Рис. 1. Изменение массы селезенки на 2-м и 11-м месяце исследования

При изучении микропрепаратов селезенки опытной группы наблюдается стирание границ белой и красной пульпы, в различных участках выявляются скопления малодифференцированных клеток и иногда мегакариоцитов, встречаются очаги некроза (рис. 2, а, б). При этом на микропрепаратах селезенки контрольной группы видно, что красная пульпа селезенки интактных мышей представляет собой сеть из ретикулярных фибробластических клеток и ретикулярных волокон, между которыми расположено большое количество макрофагов, зернистых и незернистых лейкоцитов, нормальные и распадающиеся эритроциты, а также кровеносные сосуды типа венозных синусов (см. рис. 2, в, г).

На 11-м месяце исследования мы наблюдали полное стирание границ белой и красной пульпы в опытной группе, многочисленные очаговые и крупноочаговые деструктивные кровоизлияния, а также обширные зоны некроза со слабо-умеренной лейкоцитарной инфильтрацией (см. рис. 2, д-ж). Лимфатические фолликулы в различной степени увеличены, некоторые из них сливаются друг с другом. Диффузно во всех зонах селезенки большое количество бластных клеток неправильной формы (см. рис. 2, з, и).

Изучение структурно-функциональных зон селезенки показало, что через 2 месяца после инфицирования мышей увеличилась площадь синусов красной пульпы в опытной группе при уменьшении площади остальных зон (герминативные центры, мантий и др. (табл. 1). При этом площадь герминативных центров сократилась в 2,1 раза, маргинальная зона уменьшилась в 3,05 раза по сравнению с контрольной группой. Относительная площадь центральной артерии сократилась в 2,15 раза. Зона мантия уменьшилась на 4,21%, периартериальной муфты – на 0,83, тяжи красной пульпы – на 2,17%. Площадь синусов красной пульпы увеличилась на 23,67%.

На 11-м месяце исследования площадь герминативного центра инфицированных мышей увеличилась в 2,18 раза по сравнению с контрольной группой. Зона мантия не визуализируется. Уменьшились маргинальная зона, зона центральной артерии и тяжи красной пульпы – в 1,5; 2,4 и 2,6 раза соответственно. Площадь синусов красной пульпы увеличилась в 2,2 раза по сравнению с контролем. Как видно из данных, приведенных в табл. 1, в терминальной стадии болезни площадь герминативных центров, маргинальной зоны и центральной артерии увеличилась по сравнению с ранним гиперпластическим периодом.

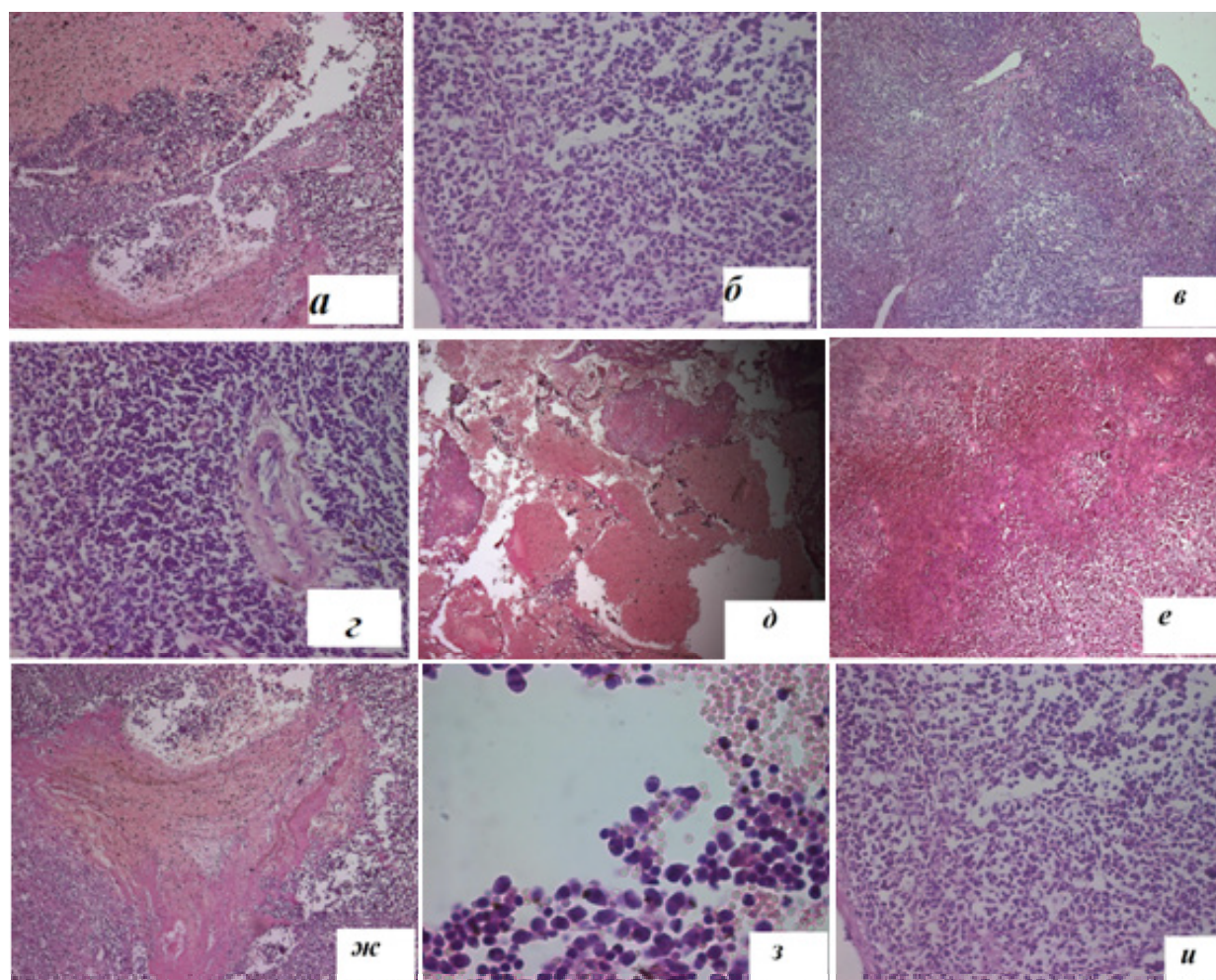


Рис. 2. Морфофункциональные изменения селезенки опытной и контрольной группы (окраска гематоксилином и эозином): а, б – опытная группа через 2 месяца, увеличение $\times 50$ и 100 – видны очаги некроза, кровоизлияния, скопления малодифференцированных клеток, встречаются мегакарициты; в, з – контрольная группа, увеличение $\times 50$ и 100 ; д, е, ж, з, и – опытная группа через 11 месяцев, увеличение $\times 50$, 100 и 250 – пояснения в тексте

Таблица 1

Изменения относительной площади структурно-функциональных зон селезенки мышей, зараженных вирусом лейкеза Раушера ($M \pm m$)

Структурно-функциональные зоны	2 месяца		11 месяцев	
	опыт	контроль	опыт	контроль
Герминативный центр	$3,30 \pm 0,18^*$	$6,93 \pm 0,20$	$12,10 \pm 0,45^{**\Delta}$	$5,56 \pm 0,25$
Мантий	$8,72 \pm 0,38^*$	$12,93 \pm 0,32$	-	$13,05 \pm 0,25$
Маргинальная зона	$6,02 \pm 0,34^*$	$18,37 \pm 0,26$	$16,24 \pm 0,29^{**\Delta}$	$24,04 \pm 0,41$
Центральная артерия	$0,40 \pm 0,05^*$	$0,86 \pm 0,06$	$0,20 \pm 0,03^{**\Delta}$	$0,48 \pm 0,02$
Периартериальная муфта	$1,05 \pm 0,05^*$	$1,88 \pm 0,04$	$1,33 \pm 0,04$	$1,38 \pm 0,09$
Тяжи красной пульпы	$11,83 \pm 0,34^*$	$14,00 \pm 0,35$	$10,92 \pm 0,75^{**}$	$28,51 \pm 0,91$
Синусы красной пульпы	$68,70 \pm 1,34^*$	$45,03 \pm 0,37$	$59,20 \pm 0,52^{**\Delta}$	$26,96 \pm 0,64$

* Различия достоверны (при $P \leq 0,05$) в сравнении с данными контрольной группы через 2 месяца наблюдения.

** Различия достоверны (при $P \leq 0,05$) в сравнении с данными контрольной группы через 11 месяцев наблюдения.

Δ Различия достоверны (при $P \leq 0,05$) в сравнении с данными опытной группы через 2 месяца наблюдения.

При изучении клеточного состава селезенки опытной группы мышей на 2-м месяце наблюдения в герминативных центрах количество малых

лимфоцитов уменьшилось на 6,02%, макрофагов – на 2,31 и ретикулярных клеток на 0,49%. Количество лимфобластов увеличилось в 2,4 раза,

средних лимфоцитов – на 4,48%, клеток на стадии митоза – в 6,1 раза по сравнению с контрольными значениями.

В *маргинальной зоне* селезенки опытной группы в этот же период исследования количество средних лимфоцитов увеличилось в 3,07 раза, малых лимфоцитов, макрофагов и ретикулярных клеток – уменьшилось на 6,78; 0,74 и 1,07% соответственно.

В *зоне периаартериальной муфты* в раннем периоде гиперпластической стадии болезни отмечалось увеличение количества средних лимфоцитов на 3,85% и уменьшение количества малых лимфоцитов на 2,57, макрофагов – на 1,65% по сравнению с контролем.

В *тяжах красной пульпы* наблюдалось увеличение количества плазмобластов в 1,5 раза и незрелых плазмочитов в 2 раза по отношению к контрольным значениям. Количество зрелых плазмочитов уменьшилось на 5,56, макрофагов – на 2,85, ретикулярных клеток – на 2,29% и нейтрофилов – в 4,5 раза. Количество мегакариоцитов возросло в 1,7, а эритробластов – в 3,96 раза.

В *синусах красной пульпы* через 2 месяца увеличилось количество незрелых и зрелых плазмочитов на 3,91 и 7,37% соответственно, эритробластов – в 5,44 раза по отношению к контрольной группе. Количество макрофагов уменьшилось в 2,2, нейтрофилов – в 5,6 раза, ретикулярных клеток – на 0,69%.

В терминальной стадии болезни, на 11-м месяце наблюдения, в *герминативном центре и маргинальной зоне* клетки не идентифицируются.

В *периаартериальной муфте* в 4,59 раза увеличилось количество средних лимфоцитов, ретикулярных клеток – в 6,23 раза. Количество малых лимфоцитов уменьшилось в 1,83 раза. В периаартериальной муфте обнаружались эритробласты и количество их составило 13,35%.

В *тяжах красной пульпы* количество плазмобластов увеличилось в 1,6 раза, незрелых плазмочитов – на 3%. Количество зрелых плазмочитов уменьшилось на 22,63%. Количество клеток на стадии митоза возросло в 1,79 раза. Количество макрофагов уменьшилось в 1,89 раза. Количество ретикулярных клеток увеличилось в 5 раз и мегакариоцитов в 2,35 раза. Количество нейтрофилов уменьшилось на 0,52%. Значительно возросло количество эритробластов – в 99,7 раза.

В *синусах красной пульпы* увеличилось количество средних лимфоцитов на 2,79%, а малых лимфоцитов – уменьшилось в 1,54 раза. Увеличилось количество незрелых плазмочитов в 7,36 раза. Количество макрофагов уменьшилось в 2,99 раза. Количество ретикулярных клеток увеличилось в 2,03 раза. Количество нейтрофилов уменьшилось в 2,36 раза. Значительно возросло количество эритробластов – в 71,24 раза.

Влияние вируса лейкоза Раушера на спонтанную и стимулированную митогенами пролиферацию спленоцитов отражено в табл. 2.

Таблица 2

Уровень пролиферативной активности спленоцитов *in vitro* в опытной и контрольной группах

Проллиферативная активность	2 месяца			11 месяцев		
	опыт		контроль	опыт		контроль
	имп/мин	ИС	имп/мин	имп/мин	ИС	имп/мин
Спонтанная	1067,0±135,7*	0,13	8072,0±270,1	914,0±88,92	0,60	1515,0±399,9
ConA	1934,0±106,6*	0,06	30603,0±1312,4	21223,0±1001,1**	0,40	53618,0±1018,4
PWM	1178,0±201,9*	0,58	2033,0±113,5	13202,5±714,5	1,15	11493,0±915,5

* Различия достоверны (при $P \leq 0,05$) в сравнении с данными контрольной группы через 2 месяца наблюдения.

** Различия достоверны (при $P \leq 0,05$) в сравнении с данными контрольной группы через 11 месяцев наблюдения.

Как видно из приведенных данных, уровень спонтанной пролиферации уменьшается в спленоцитах мышей опытной группы через 2 месяца после инфицирования по сравнению с контролем – 1067 и 8072.

Установлено понижение ConA-стимулированной пролиферации клеток в опытной группе по сравнению с контролем (1934 и 30603 имп/мин), а также понижение PWM-стимулированной пролиферации (1178 и 2033 имп/мин соответ-

ственно) на этом этапе исследования. С развитием вирусного лейкоза уровень спонтанной и ConA-стимулированной пролиферации спленоцитов остается пониженным по сравнению с контролем. Причем достоверно значимым по сравнению с контролем было уменьшение ConA-стимулированной пролиферации спленоцитов. Уровень пролиферативной активности PWM-стимулированных спленоцитов в опытной группе увеличивается (13202,5 имп/мин против 11493

в контроле). Показатели, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о том, что индекс спонтанной, ConA- и PWM-стимулированной пролиферации увеличивался со 2-го по 11-й месяц исследования с 0,13 до 0,60; с 0,06 до 0,40 и с 0,58 до 1,15 у.е. соответственно.

Таким образом, снижение спонтанной и митоген-стимулированной пролиферации по отношению к контрольным значениям отражает развитие иммуносупрессии, вызванной вирусом лейкоза Раушера. В терминальной стадии болезни индекс стимуляции увеличивается по сравнению с предшествующей гиперпластической стадией, т.е. становится менее выраженным.

ВЫВОДЫ

1. При развитии вирусного лейкоза Раушера масса селезенки в гиперпластической стадии (2-й месяц наблюдения) увеличивается в 5,3 раза и в 21,9 раза в терминальной стадии (11-й месяц наблюдения).
2. В селезенке инфицированных мышей происходит стирание границ белой и красной пульпы, кровенаполнение синусов приводит к их разрыву, кровоизлияниям, некрозу тканей. По мере развития лейкоза наблюдается неуклонное прогрессирование процессов разрушения

- тканей селезенки и увеличивается количество недифференцируемых бластных клеток.
3. У мышей, инфицированных вирусом лейкоза Раушера, увеличивается площадь синусов красной пульпы за счет скопления эритроцитов в селезенке, причем в гиперпластический период (2-й месяц) в большей степени, чем в терминальный (11-й месяц). При этом площадь белой пульпы уменьшается, отражая иммуносупрессию у инфицированных животных.
 4. Установлено снижение спонтанной и митоген-стимулированной пролиферативной активности спленоцитов, что свидетельствует об угнетении Т- и В-иммунного ответа мышей, инфицированных вирусом лейкоза Раушера.
 5. Вирусная инфекция в период гиперпластической стадии развития способствует увеличению в селезенке количества средних лимфоцитов во всех зонах белой пульпы и плазмобластов, эритробластов, плазмоцитов, мегакариоцитов в красной пульпе.
 6. Переход вирусной инфекции в терминальную стадию экспериментального лейкоза характеризуется отсутствием идентификации клеток герминативного центра и маргинальной зоны, появлением эритробластов в зоне периартериальной муфты и большой перегруженностью эритробластами красной пульпы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Murine leukaemia virus infections as model for retroviral disease in humans* / M. S. Roberts, J. J. Harvey, S. E. Macatonia, S. C. Knight // *Dendritic Cells in Fundamental and Clinical Immunology*, Edited by Kamperdijk et al., *Advances in Experimental Medicine and biology*. – 1993. – Vol. 329. – P. 533–537.
2. *Gallagher J. T., Andrew J., Dexter T. M.* Developmentally-related changes in surface membrane glycopeptides of murine haemopoietic cells // *Biochem. J.* – 1987. – Vol. 242. – P. 857–865.
3. *Ken Sam Wong.* Friend erythroleukemia in p53 mice: a model for the molecular evaluation of cancer // A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of master of science, graduate department of medical biophysics, University of Toronto. – 1999. – 112 p.
4. *Сатин М. Р., Никитюк Д. Б.* Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М.: Джангар, 2000. – С. 184.
5. *Закономерности* вариабельности лимфоидных структур периферического звена иммунной системы / В. К. Сырцов, В. М. Евтушенко, С. П. Ковалев, Г. П. Койгушская // *Вісник проблем біології та медицини*. – 2003. – Вип. 3. – С. 87–88.
6. *Влияние* гомо- и гетеротопических стрессов на иммуноморфологию лимфоидных органов / М. Ю. Капитонова, М. Улла, М. Н. Х. Нор Ашикин [и др.] // *Морфология*. – 2011. – Т. 140, № 5. – С. 90–91.
7. *Магер С. Н., Деметьева Е. С.* Физиология иммунной системы: учеб. пособие. – СПб.: Лань, 2014. – 192 с.
8. *Молдавская А. А., Долин А. В.* Морфологические критерии строения селезенки в постнатальном онтогенезе // *Успехи современного естествознания*. – 2009. – № 2. – С. 15–18.
9. *Науменко О. И., Николаенко Н. И., Бутенко З. А.* Ультраструктурная и функциональная характеристика клеток субэндостальной области костного мозга при вирусном лейкозогенезе // *Стволовая клетка в норме и при патологии: Всесоюз. конф. с междунар. участием* / под ред. Е. Д. Гольдберг, В. А. Козлова. – Томск, 1988. – С. 8–9.

10. Науменко О.И. Роль гемопоэтического микроокружения костного мозга в норме и при лейкозе // Эксперимент. онкология. – 1992. – Т. 14, № 1. – С. 11–20.
11. *Granulopoiesis in “preleukemic” mice with anemia induced by Rauscher leukemia virus, variant a* / H.E. Broxmeyer, L. Koltun, J. LoBue [et al.] // *J. Natl Cancer Inst.* – 1975. – Vol. 55 (5). – P. 1123–1127.
1. Roberts M.S., Harvey J.J., Macatonia S.E., Knight S.C. Murine leukaemia virus infections as model for retroviral disease in humans. *Dendritic Cells in Fundamental and Clinical Immunology*, Edited by Kamperdijk et al., *Advances in Experimental Medicine and biology*, Vol. 329 (1993): 533–537.
2. Gallagher J.T., Andrew J., Dexter T.M. Developmentally-related changes in surface membrane glycopeptides of murine haemopoietic cells. *Biochem. J.*, Vol. 242 (1987): 857–865.
3. Ken Sam Wong. Friend erythroleukemia in p53 mice: a model for the molecular evaluation of cancer. *A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of master of science, graduate department of medical biophysics, University of Toronto*. 1999. 112 p.
4. Sapin M.R., Nikityuk D.B. *Immunnaya sistema, stress i immunodefitsit*. Moscow: Dzhangar, 2000. pp. 184.
5. Syrtsov V.K., Evtushenko V.M., Kovalev S.P., Koygushskaya G.P. *Zakonomernosti variabel'nosti limfoidnykh struktur perifericheskogo zvena immunnoy sistemy* [Visnik problem biologii ta meditsini], Vip. 3 (2003): 87–88.
6. Kapitonova M.Yu., Ulla M., Nor Ashikin M.N. Kh. i dr. *Vliyanie gomo- i geterotopicheskikh stressov na immunomorfologiyu limfoidnykh organov* [Morfologiya], T. 140, no. 5 (2011): 90–91.
7. Mager S.N. Dement'eva E.S. *Fiziologiya immunnoy sistemy* [Ucheb. posobie]. Sankt Peterburg: Lan', 2014. 192 p.
8. Moldavskaya A.A., Dolin A.V. *Morfologicheskie kriterii stroeniya selebenki v postnatal'nom ontogeneze* [Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya], no. 2 (2009): 15–18.
9. Naumenko O.I., Nikolaenko N.I., Butenko Z.A. *Ul'trastrukturnaya i funktsional'naya kharakteristika kletok subendostal'noy oblasti kostnogo mozga pri virusnom leykozogeneze* [Stvolovaya kletka v norme i pri patologii: Vsesoyuz. konf. s mezhdunar. uchastiem]. Tomsk, 1988. pp. 8–9.
10. Naumenko O.I. *Rol' gemopoeticheskogo mikrookruzeniya kostnogo mozga v norme i pri leykoze* [Eksperiment. onkologiya], T. 14, no. 1 (1992): 11–20.
11. Broxmeyer H.E., Koltun L., LoBue J. et al. *Granulopoiesis in “preleukemic” mice with anemia induced by Rauscher leukemia virus, variant a*. *J. Natl Cancer Inst.*, Vol. 55 (5) (1975): 1123–1127.

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF SPLEEN OF BALB/C MICE SUFFERED FROM RAUSCHER LEUKEMIA VIRUS

Rusakova Ia. L., Mager S. N., Khramtsov V. V.

Key words: hematological, morphological, immunological changes, experimental Rauscher leucosis

Abstract. The research shows that application of Rauscher leucosis virus leads to 21.9 times increasing of lien; disease progress results in wearing borders of white and red pulp and various bloodstrokes and necrosis areas appear. The authors observed many erythrocytes in red pulp lien atriums in 2 month of research in hyperplastic period. This results in reducing of atriums square; splenic lymph follicles grow and interlock each other; many irregular blast cells appear in all parts of lien diffusely. Progress of viral leucosis comes with immune system suppression of responding mice; immune suppression is observed in B-cell chain of immune system and T-cell chain. In 2 months after infecting mice with Rauscher virus, the authors observed less spontaneous proliferation in splenocytes compared with the control group (experiment/control = 1067/8072) and reducing of ConA and PWM stimulated cell proliferation (experiment/control = 1934/30603) and (experiment/control = 1178/2033) correspondently. Progress of viral leucosis comes with low spontaneous and ConA stimulated proliferation of splenocytes and high PWM stimulated proliferation in comparison with the control group. Index of spontaneous, ConA and PWM stimulated proliferation increased from the 2nd to 11th month of the research. The authors observed increasing of the number of medium lymph in cell composition of lien white pulp; the number of plasmoblast, erythroblast, plasmocytes and megakaryocytes is increasing in the red pulp. The number of erythroblast in the red pulp increased in the end-stage.