

УДК 619:616–006:616–097.08

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА СУБАЛИН НА МОРФОЛОГИЮ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЫШЕЙ BALB/C, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ЛЕЙКОЗА РАУШЕРА¹Я. Л. Русакова, младший научный сотрудник²С. Н. Магер, доктор биологических наук³В. В. Храмцов, доктор ветеринарных наук¹Новосибирский НИИ патологии кровообращения
им. акад. Е. Н. Мешалкина²Новосибирский государственный аграрный университет³Институт экспериментальной ветеринарии Сибири
и Дальнего Востока
E-mail: Yarojana@mail.ru**Ключевые слова:** гематологические, морфологические, иммунологические изменения, экспериментальный лейкоз Раушера, субалин

Реферат. Показаны морфологические изменения, происходящие в периферической крови и в лимфатических узлах под воздействием препарата субалин на экспериментальной модели мышей линии BALB/c, инфицированных вирусом лейкоза Раушера (ВЛР). ВЛР вызывает 100 %-ю гибель животных. Введение препарата субалин не продлило срок жизни зараженным животным. ВЛР вызывает нарастающую эритропению и лейкопению в гиперпластический период заболевания. В терминальной стадии лейкоза количество лейкоцитов у зараженных животных восстанавливается. Под действием субалина происходит выравнивание гематологических показателей и лейкопоза зараженных ВЛР мышей. В лимфатических узлах ВЛР в ранний гиперпластический период вызывает снижение транспортной функции и усиление пролиферативной активности лимфоидных клеток. В терминальной стадии заболевания происходит угнетение иммунного ответа. При одновременном введении препарата субалин ВЛР-инфицированным мышам на ранней стадии отмечается уменьшение В-зоны лимфатического узла и усиление транспортной функции. В терминальный период происходит активация В-звена, количество зрелых антителообразующих клеток под действием субалина увеличивается.

В настоящее время, благодаря быстрому развитию науки, учеными разных стран активно проводятся исследования в области профилактики и лечения лейкозов человека и животных, уделяется большое внимание изучению органов иммунной системы при различных экспериментальных патологических состояниях [1–3]. Изучен механизм вирусного лейкозогенеза [4–6]. Исследованы отличия спектров поверхностных антигенов стволовых клеток эритролейкоза от нормальных стволовых клеток крови [7]. Разрабатываются иммуноферментная и молекулярно-биологическая диагностика [8–10]. С 70-х годов прошлого века рассматриваются возможности применения вакцинации, нативного интерферона и других препаратов для профилактики и лечения лейкозов [11–20]. Известно, что интерфероны защищают клетки от вирусной инфекции, подавляя внутриклеточную репликацию ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Группой украинских ученых разработан препарат субалин (группа пробиотиков). Доказана

его высокая активность в отношении многих патогенных вирусов [21–29].

Актуальность и научная новизна нашей работы обусловлена тем, что в доступной нам научной литературе не обнаружено сведений по динамике морфологических изменений лимфоидных органов экспериментальных животных, инфицированных вирусом лейкоза Раушера (после антигенной стимуляции), при воздействии препаратом субалин.

Ранее в своих публикациях мы показывали динамику различий гематологических показателей, изменений структуры и цитоархитектоники подвздошного лимфатического узла мышей, инфицированных ВЛР [30].

Целью настоящей работы было изучение гематологических изменений у мышей восприимчивой линии (BALB/c), а также морфофункциональных изменений подвздошного лимфатического узла при применении препарата субалин в гиперпластическом и в терминальном периоде

заболевания при длительном течении экспериментального вирусного лейкоза Раушера.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В эксперименте использовали самок мышей BALB/c в возрасте 2,5–3 месяца массой 18–22 г. Животных разделили на группы: группа антиген (АГ), группа субалин (Суб), группа антиген + субалин (АГ + Суб) и группа контроля (ЗД). Животным экспериментальных групп введение соответствующего биоматериала выполнялось одновременно, путем внутрибрюшинной инъекции.

В группе антиген (АГ) животных заражали вирусом лейкоза Раушера. Для экспериментального воспроизведения инфекции вируса Раушера брали селезенку массой 200 мг, суспендировали с 200 мкл физиологического раствора, центрифугировали при 1000 об/5 мин, собирали надосадок, доводили до начального объема 200 мкл и разводили в 100 мл физиологического раствора. Для заражения 1 животного брали 0,1 мл надосадочной жидкости (1/1000 часть селезенки).

В группе субалин (Суб) каждому животному вводили препарат субалин в количестве 1,5 дозы (доза отработана в предварительных опытах).

В группе антиген + субалин (АГ + Суб), кроме АГ в указанной дозировке (1/1000 часть селезенки), каждому животному вводили препарат субалин в количестве 1,5 дозы.

Контролем служила группа здоровых животных (ЗД), которым вводили физиологический раствор в объеме 0,5 мл.

В большинстве исследований, описанных в литературе, зараженные мыши погибали спустя 4–6 недель после инфекции, обычно из-за разрыва чрезвычайно увеличенной селезенки [6, 31, 32]. В нашем эксперименте мыши, зараженные вирусом Раушера, гибли постепенно в течение 11 месяцев наблюдения, начиная с 25-го дня после заражения. Материал для исследования (подздошные лимфатические узлы) забирали у каждого погибшего животного через 2 и 11 месяцев от начала эксперимента и проводили контрольные исследования крови 1 раз в месяц. Фиксацию материала выполняли 10%-м раствором формалина.

Приготовление срезов лимфатических узлов проводили традиционным способом подготовки материала для получения гистологического препарата; окраску – гематоксилином-эозином по Майеру и азур-эозином по Нохт-Максимуму

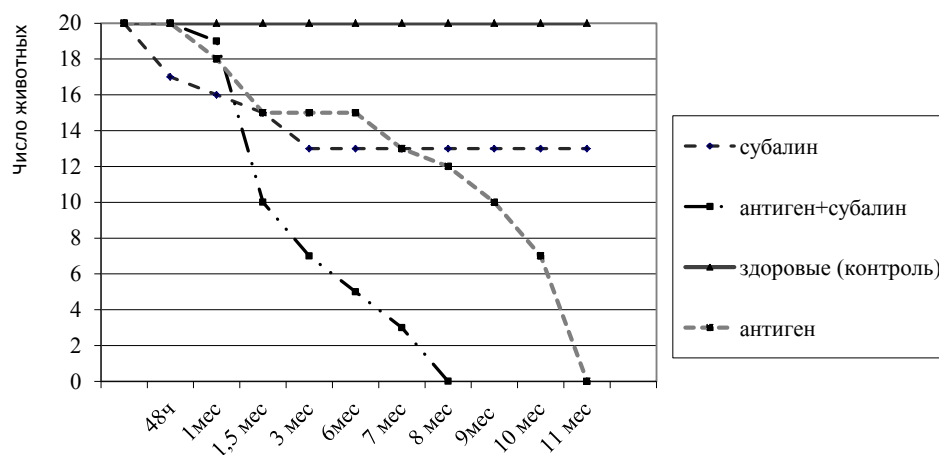
[33, 34]; морфометрию – методом точечного счёта с помощью стандартной сетки (256 точек), смонтированной в окуляр микроскопа МБС-10. Используя принципы стереометрии и метод наложения точечных морфометрических сеток [35], определяли объемную плотность структур лимфатического узла, площади коркового и мозгового вещества и площади их отдельных структур. Соотношение удельной площади коркового вещества к удельной площади мозгового (корково-мозговой индекс) рассчитывали для лимфатических узлов в каждой экспериментальной группе. По нему ориентировались при определении типа лимфоузла [36]. Выделение структурных компонентов и дифференцировку клеточных форм в лимфатических узлах производили с учетом Международной гистологической номенклатуры [36]. Клетки лимфоидных органов распознавали, используя имеющиеся рекомендации [37, 38].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Наблюдение за мышами проводили в течение 11 месяцев. Животные, зараженные вирусом, гибли постепенно в течение всего периода наблюдения, начиная с 25-го дня после заражения (рисунок). Причем 25 % животных погибло в течение первых 3 месяцев, с 3-го по 7-й месяцы погибло всего 10 % животных; с 7-го по 10-й месяц наблюдения летальность ежемесячно составляла 5–15%; с 10-го по 11-й месяц погибло 35 % животных. Таким образом, к 11-му месяцу наблюдения все опытные животные (АГ) погибли.

В группе субалин за первые 3 месяца наблюдения погибло 35 % животных. Оставшиеся 65 % животных группы оставались стабильны на протяжении следующих 8 месяцев. В группе АГ + субалин за первые 3 месяца наблюдения погибло 65 % животных, причем большая часть в период от 1 до 1,5 месяцев (40 %). В последующем каждый месяц гибли примерно по 10 % животных, и к 8-му месяцу наблюдения погибли все животные группы.

От опытных и контрольных животных осуществляли контрольный забор крови 1 раз в месяц. Динамика изменений гематологических показателей отражена в табл. 1. После инфицирования вирусом Раушера мы наблюдали достоверное уменьшение количества эритроцитов в группе АГ по сравнению с контрольной группой (ЗД) через 2 месяца в 1,86 раза и через 11 месяцев наблюдения



Динамика летальности мышей опытных групп

в 2,49 раза. Кроме того, в терминальную стадию (11 месяцев) у животных группы АГ по сравнению с показателями в 2 месяца после заражения обнаружено достоверное уменьшение количества эритроцитов в 1,45 раза.

Количество эритроцитов в группе субалин не имело достоверных отличий от контрольных значений.

В группе АГ+субалин наблюдалось достоверное уменьшение количества эритроцитов (в 1,5 раза) по сравнению с контролем как в гиперпластическом, так и в терминальном периоде. В то же время в терминальном периоде болезни количество эритроцитов в группе АГ+субалин оставалось достоверно выше, чем в группе АГ, в 1,6 раза.

Таблица 1

Динамика гематологических показателей опытных и контрольной групп животных ($M \pm m$), $n=9$

Группа животных	Эритроциты		Лейкоциты	
	2 мес	8–11 мес	2 мес	8–11 мес
АГ	$5,39 \times 10^6 \pm 0,43^*$	$3,73 \times 10^6 \pm 0,15^{**\Delta}$	$4,19 \times 10^3 \pm 0,68^*$	$5,12 \times 10^3 \pm 0,74$
Субалин	$10,26 \times 10^6 \pm 0,94$	$9,5 \times 10^6 \pm 0,23$	$8,82 \times 10^3 \pm 1,29$	$10,51 \times 10^3 \pm 1,32$
АГ+субалин	$6,56 \times 10^6 \pm 1,17^*$	$6,09 \times 10^6 \pm 0,76^{**\Delta\bullet\bullet}$	$5,21 \times 10^3 \pm 0,68$	$8,18 \times 10^3 \pm 1,99$
ЗД (контроль)	$10,03 \times 10^6 \pm 0,4$	$9,29 \times 10^6 \pm 0,35$	$8,17 \times 10^3 \pm 1,2$	$7,78 \times 10^3 \pm 0,94$

Примечание. Здесь и далее: *разница достоверна (при $P \leq 0,05$) в сравнении с данными контрольной группы через 2 месяца наблюдения; **разница достоверна (при $P \leq 0,05$) в сравнении с данными контрольной группы через 8–11 месяцев наблюдения; Δ разница достоверна (при $P \leq 0,05$) в сравнении с данными опытной группы (АГ) через 2 месяца наблюдения; $\Delta\Delta$ разница достоверна (при $P \leq 0,05$) в сравнении с данными опытной группы (АГ) через 8–11 месяцев наблюдения; $\bullet\bullet$ разница достоверна (при $P \leq 0,05$) в сравнении с данными опытной группы (субалин) через 8 месяцев наблюдения.

Количество лейкоцитов в группе АГ через 2 месяца уменьшилось в 1,95 раза по сравнению с контролем. Через 11 месяцев количество лейкоцитов в группе АГ увеличилось, и разница с контрольными значениями перестала быть достоверной. Изменения количества лейкоцитов в группе субалин и АГ+субалин не имели достоверных отличий.

В лейкограмме животных группы АГ через 2 месяца появились юные клетки, что свидетельствует об интенсивном пролиферативном процессе в организме мышей (табл. 2). Количество нейтрофилов увеличилось в 2 раза по сравнению с контролем, при этом отмечался дегенеративный

сдвиг влево (индекс сдвига 0,3), а количество лимфоцитов уменьшилось в 2,2 раза по сравнению с контрольными значениями. Через 11 месяцев количество юных клеток уменьшилось до 0,78%. Отмечалась нейтропения, дегенеративный сдвиг увеличился до 1,3, при этом мы наблюдали лимфоцитопению, моноцитоз и эозинофилию.

В группе субалин через 2 месяца наблюдалось увеличение количества моноцитов по сравнению с контролем в 1,7 раза. Другие показатели лейкограммы оставались близки к контрольным значениям на протяжении всего периода наблюдения.

В группе АГ+субалин через 2 месяца отмечалось достоверное увеличение количества эозинофилов до $1,00 \pm 0,01$, что в 2,3 раза больше контрольных значений; в 3 раза больше по сравнению с группой АГ и в 1,6 раз больше по сравнению с группой субалин. В терминальной стадии их количество приблизилось к контрольным значениям. Юные клетки появились в группе АГ+субалин, как и в группе АГ, на 2-м месяце наблюдения. К 8-му месяцу эксперимента их количество возросло в 2,1 раза. Количество палочкоядерных нейтрофилов также было увеличено по сравнению с контролем в 15,2 раза на 2-м месяце наблюдения

и в 18,5 раза в терминальной стадии (по сравнению с группой АГ количество палочкоядерных нейтрофилов оставалось сниженным в 2,9 и в 2,1 раза в ранний и поздний период соответственно).

Количество сегментоядерных нейтрофилов было достоверно снижено по отношению к контрольной группе в среднем в 3,3 раза. При сравнении с группой АГ в гиперпластическом периоде отмечалось уменьшение количества сегментоядерных нейтрофилов в 5 раз. Их количество оставалось примерно одинаковым на протяжении всего периода исследования. Кроме того, наблюдались лимфоцитоз и моноцитоз.

Таблица 2

Динамика показателей лейкограммы крови животных опытных и контрольной групп мышей BALB/c ($M \pm m$), $n=9$

Показатели лейкограммы	АГ		Суб		АГ+Суб		ЗД (контроль)	
	2 мес	8–11 мес	2 мес	8–11 мес	2 мес	8 мес	2 мес	8–11 мес
Базофилы	$0,11 \pm 0,11$	$0,11 \pm 0,11$	-	-	$0,11 \pm 0,11$	$0,11 \pm 0,11$	-	-
Эозинофилы	$0,33 \pm 0,17$	$15,0 \pm 0,5^{**}$	$0,62 \pm 0,09$	$0,73 \pm 0,15$	$1,0 \pm 0,01^{*}\Delta$	$0,52 \pm 0,19\Delta\Delta$	$0,44 \pm 0,24$	$0,44 \pm 0,29$
Нейтрофилы юные	$1,22 \pm 0,23^{*}$	$0,78 \pm 0,52^{**}$	-	-	$1,50 \pm 0,14$	$3,14 \pm 0,05\Delta\Delta$	-	-
палочко-ядерные	$14,67 \pm 0,42^{*}$	$16,93 \pm 1,21^{**}\Delta$	$0,54 \pm 0,09$	$0,30 \pm 0,09$	$5,02 \pm 1,0\Delta^{*}\bullet$	$8,15 \pm 2,04^{**}\Delta\Delta\bullet\bullet$	$0,33 \pm 0,18$	$0,44 \pm 0,24$
сегментоядерные	$54,0 \pm 2,99^{*}$	$14,11 \pm 1,87\Delta^{**}$	$32,14 \pm 2,40$	$37,90 \pm 3,0$	$11,03 \pm 2,25^{*}\Delta\bullet$	$12,08 \pm 2,08^{**}\bullet\bullet$	$35,89 \pm 3,22$	$39,0 \pm 2,27$
Лимфоциты	$28,78 \pm 2,90^{*}$	$39,78 \pm 2,04^{**}$	$65,14 \pm 2,96$	$60,03 \pm 3,12$	$76,2 \pm 2,44^{*}\Delta\bullet$	$72,55 \pm 2,95^{**}\Delta\Delta\bullet\bullet$	$62,67 \pm 3,38$	$59,11 \pm 2,16$
Моноциты	$0,89 \pm 0,26$	$13,29 \pm 0,71^{**}\Delta$	$1,55 \pm 0,13^{*}$	$0,95 \pm 0,09$	$5,14 \pm 0,22^{*}\Delta\bullet$	$2,72 \pm 0,43^{**}\Delta\Delta\bullet\bullet$	$0,67 \pm 0,24$	$1,0 \pm 0,17$

Через 2 месяца после начала эксперимента мы наблюдали следующие морфологические изменения подвздошного лимфатического узла.

У животных группы АГ площадь коркового и мозгового вещества практически не отличается от таковой у контрольных животных и составляет 33,3 и 64,5 % соответственно. В структуре коркового вещества уменьшалась площадь первичных и вторичных лимфоидных узелков по сравнению с контролем на 0,68 и на 4,27 % соответственно. Уменьшение размеров вторичных лимфоидных узелков происходило за счет уменьшения как герминативных центров (в 3,5 раза), так и мантийной зоны (в 3 раза), а площадь паракортикальной зоны, наоборот, увеличивалась на 5,59 %.

При исследовании клеточного состава лимфатических узлов группы АГ мы наблюдали, что в герминативных центрах в ранний период происходит увеличение митотически делящихся клеток и бластных форм в 2,7 раза по сравнению с контролем, нейтрофилов – в 3,2 раза. В мозговых тяжах количество митозов возросло в 3 раза по сравнению с контролем, количество плазмобластов и нейтрофилов – в 1,5 раза. В мозговых синусах отмечалось увеличение зрелых и незрелых

плазмочитов, уменьшение малых лимфоцитов и нейтрофилов по сравнению с контролем.

В группе субалин морфологические изменения подвздошного лимфатического узла через 2 месяца после введения препарата показывали усиление транспортной функции (увеличение краевого синуса в 2 раза), незначительную «компактизацию» – увеличение коркового вещества на 6,58 % при сохранении фрагментированного типа строения данного лимфатического узла (корково-мозговой индекс 0,7), увеличение паракортикальной зоны (на 7,56 % по сравнению с контролем). Основные изменения клеточного состава лимфоузла группы субалин в гиперпластическом периоде выражались в увеличении в 2 раза митотически делящихся клеток в мозговых тяжах и в увеличении клеток плазматического ряда в мозговых синусах (по сравнению с контролем).

В группе АГ+субалин через 2 месяца после начала эксперимента значимые изменения происходят в В-зоне лимфатического узла: уменьшается площадь герминативных центров и мозговых тяжей (в 2,4 раза и на 4,5 % соответственно по сравнению с контролем). В то же время в герминативных центрах возросло количество лимфобла-

стов и митозов (более чем в 2 раза при сравнении с контрольными животными), а в мозговых синусах более чем в 2 раза по сравнению с контролем увеличилось количество незрелых плазмочитов. При этом необходимо отметить, что большинство показателей близки к контрольным значениям, что, по-видимому, означает некоторую стабилизацию лимфоидной системы организма животных, инфицированных вирусом лейкоза Раушера, при применении препарата субалин.

В терминальном периоде в группе АГ отмечалось уменьшение относительной площади коркового вещества в 2,1 раза при увеличении мозгового на 27,2% по отношению к контрольной группе. В структуре коркового вещества уменьшалась площадь первичных узелков в 5,6 раза и вторичных узелков в 7,4 раза (по сравнению с контролем), а по сравнению с АГ в 2 месяца в 2,8 и 3,7 раза соответственно.

Также обнаружено, что в терминальном периоде в группе АГ (11 месяцев) увеличилась площадь мозговых тяжей по сравнению с контролем на 16,9 и на 5,57% по сравнению с АГ в 2 месяца. Наблюдалось увеличение мозговых синусов на 10,3% по сравнению с контролем и на 5,46% по сравнению с АГ в 2 месяца. В клеточном составе отмечалось увеличение количества макрофагов, нейтрофилов и бластных клеток во всех зонах лимфоузла по сравнению с контролем.

После введения субалина мы наблюдали через 11 месяцев уменьшение коркового вещества, первичных и вторичных лимфоидных узелков, коркового плато и паракортикальной зоны, увеличение мозгового вещества, капсулы и краевого синуса по сравнению с контролем. В клеточном составе мозговой зоны лимфатического узла через 11 месяцев в группе субалин наблюдалось увеличение зрелых и незрелых плазмочитов и зрелых плазмобластов по сравнению с контрольными животными.

Спустя 8 месяцев после введения антигена совместно с субалином мы наблюдали уменьшение коркового вещества, коркового плато, паракортикальной зоны, а также увеличение мозговых синусов и мозговых тяжей. Среди пролиферирующих клеточных элементов выделялись лимфобласты герминативного центра и паракортикальной зоны, незрелые и зрелые плазмочиты мозговой зоны, а также возрастало количество митотически делящихся клеток. Увеличение лимфобластов и митозов говорит об активном иммунном ответе на введение антигена. Увеличение количества зре-

лых антителообразующих клеток отражает напряженность иммунного ответа.

ВЫВОДЫ

1. Инфицирование вирусом лейкоза Раушера мышей BALB/c вызвало 100%-ю смертность животных, большая часть мышей погибла на последнем, 11-м месяце наблюдения (35% группы). Введение животным препарата субалин привело к гибели 35% животных, причем смерть происходила в 1–3-й месяцы наблюдения. Одновременное введение вируса лейкоза Раушера и субалина привело к 100%-й летальности, при этом большая часть животных из этой группы погибла в течение 1,5 месяца, а последние животные погибли через 8 месяцев наблюдения.
2. Инфицирование вирусом лейкоза Раушера мышей BALB/c вызывает изменения гематологических показателей периферической крови, выраженные нарастающей эритропенией и снижением количества лейкоцитов через 2 месяца и нормализацией их к 11-му месяцу наблюдения. В лейкограмме отмечались увеличение дегенеративного сдвига влево, эозинофилия и моноцитоз.
3. Введение животным субалина не повлияло на динамику гематологических показателей. В то же время субалин оказал значительное влияние на выравнивание гематологических показателей и лейкопоз животных, инфицированных вирусом лейкоза Раушера. В группе АГ+субалин изменения крови мышей сходны с группой АГ, но менее выражены, при этом значительно увеличилось количество юных клеток в лейкограмме (в 4 раза больше, чем в группе АГ) в терминальном периоде.
4. У животных, инфицированных вирусом лейкоза Раушера, изменения в лимфатических узлах через 2 месяца после начала эксперимента характеризуются уменьшением транспортной функции, увеличением пролиферативной активности лимфоидных клеток под действием антигена, активацией обменных процессов в клетках В-зоны лимфатического узла, реализующего иммунный ответ. В терминальной стадии у животных происходит угнетение клеточного звена иммунного ответа.
5. Введение субалина животным через 2 месяца наблюдения вызывает усиление Т-клеточного

иммунитета (увеличение паракортикальной зоны) и стимуляцию В-клеточного звена (увеличение в 2 раза митозов в мозговых тяжах и плазмочитов в мозговой зоне).

6. Введение субалина мышам BALB/c, инфицированным вирусом лейкоза Раушера, через 2 месяца вызывает угасание гуморального им-

мунного ответа (уменьшение В-зоны) и усиление транспортной функции лимфатического узла. В терминальной стадии происходит угнетение лимфодетоксикационной функции, усиление транспортной функции лимфатического узла, а также активация В-звена иммунной системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Петров Р. В.* Иммунология. – М.: Медицина, 1987. – 416 с.
2. *Сапин М. Р., Этинген Л. Е.* Иммунные системы человека. – М.: Медицина, 1996. – 301 с.
3. *Смирнов П. Н., Храмов В. В., Смирнова В. В.* Практические аспекты лейкоза крупного рогатого скота // Ветеринария. – 1998. – № 8. – С. 6.
4. *Бергольц В. М., Кисляк Н. С., Еремеев В. С.* Иммунология и иммунотерапия лейкоза. – М.: Медицина, 1978. – 404 с.
5. *Murine retrovirus induces defects in the function of dendritic cells at early stages of infection / D. I. Gabrilovich, S. Patterson, J. J. Harvey [et al.] // Cell. Immunol.* – 1994. – N 158. – P. 167–181.
6. *Naniche D., Oldstone M.* Generalized immunosuppression: how viruses undermine the immune response // *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* – 2000. – Vol. 57. – P. 1399–1407.
7. *Свойства и идентификация клоногенных клеток лейкоза Раушера / Е. Б. Мечетнер, Е. С. Иевлева, Э. Н. Розина [и др.] // Пробл. гематологии.* – 1979. – Т. 9. – С. 51–59.
8. *Методические рекомендации по определению антител к ВЛКРС методом иммуноферментного анализа.* – М.: ВИЭВ, 1983.
9. *Обнаружение провируса лейкоза крупного рогатого скота в лейкоцитах периферической крови крупного рогатого скота методом ДНК-гибридизации / Ю. Ю. Рассулин, Н. А. Федорова, В. О. Речинский, М. И. Парфанович // Вопр. вирусологии.* – 1988. – № 1. – С. 58–63.
10. *Comparison of serum, milk and urinosamples in an enzyme immunoassay for bovine leukemia virus infection / K. T. Carli, H. Batzman, A. Sen, Minbay // Resaerch in Veterinary Science.* – 1993. – Vol. 55. – P. 394–395.
11. *Альштейн А. Д., Валихов А. Ф.* Подходы к живой вакцине против бычьего лейкоза на основе вируса осповакцины // Новые направления биотехнологии: тез. докл. 5-й конф. Рос. Федерации, Пущино, 18–22 мая 1992 г. – 1992. – С. 52.
12. *Магер С. Н.* Биологическая характеристика потомства здоровых и больных лейкозом коров и ассоциативное развитие лейкоза и туберкулеза у животных: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Новосибирск, 2006. – 40 с.
13. *Мазуренко Н. П., Ревазова Е. С.* Вакцинация мышей против некоторых вирусов лейкозов. – Рига, 1970. – С. 421–428.
14. *Исследование инаktivированной цельновирионной вакцины из вируса лейкоза крупного рогатого скота / М. И. Парфанович, Г. А. Симонян, А. А. Лазаренко [и др.] // Тез. докл. Всесоюз. конф. 9–11 окт. 1984 г. УНИВИ.* – Ташкент, 1984. – С. 159.
15. *Сабашвили М.* Стимуляция образования эндогенного интерферона у мышей и его влияние на экспериментальную вирусную лейкемию // Распространение, вирусология и иммунология лейкозов человека и животных. – Рига, 1970. – С. 443–449.
16. *Miller J.* Bovine leukemia virus vaccine // *Anim. Models of Retrov. Inf. and their Relationship to AIDS.* – 1987. – P. 421–430.
17. *Immunogenicity of a recombinant vaccinia virus expression envelop glycoprotein of bovine leukemia virus / K. Ohishi, T. Maruyama, H. Shida [et al.] // Vaccine.* – 1988. – Vol. 6, N 5. – P. 428–432.
18. *Protection by vaccination against bovine leukemia virus infection / M. Onuma, T. Hodatsu, S. Yamamoto [et al.] // Amer. J. Vet. Res.* – 1984. – N 6. – P. 1212–1215.
19. *Specific protection against bovine leukemia virus infection conferred on cattle by the Romanian inactivated vaccine BL-VACC-RO / I. Patrascu, S. Coman, I. Sandu [et al.] // Rev. Roum. Med. Virol.* – 1980. – N 2. – P. 95–102.

20. Portetelle D., Limback K., Burny A. Recombinant vaccinia virus expression of the bovine leucosis virus env gene // *Vaccine*. – 1990. – N 9. – P. 194–200.
21. Экспериментальная оценка биобезопасности генно-инженерных бактерий на модели штамма *Bacillus subtilis*, продуцирующего интерферон / В. А. Белявская, Т. А. Кашперова, В. М. Бондаренко [и др.] // *Журн. микробиологии*. – 2001. – № 2. – С. 16–20.
22. Биологические эффекты интерферона, продуцируемого рекомбинантными бактериями препарата-пробиотика субалина / В. А. Белявская, Н. В. Чердынцева, В. М. Бондаренко [и др.] // *Журн. микробиологии*. – 2003. – № 2. – С. 102–109.
23. Бондаренко В. М., Белявская В. А. Клонирование и экспрессия генов в молочнокислых бактериях // *Журн. микробиологии*. – 2000. – № 2. – С. 67–73.
24. Бондаренко В. М., Рубакова Э. И., Лаврова В. А. Иммуномодулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков // *Журн. микробиологии*. – 1998. – № 5. – С. 107–112.
25. Грачев А. Ю., Адов С. А., Васильев А. Н. Экспериментальная оценка влияния аэрогенного хронического поступления *B. subtilis* на некоторые показатели иммунитета // *Материалы юбил. науч. конф., посвящ. 50-летию Центра ВТП БЗ НИИ микробиологии МО РФ*. – Екатеринбург, 1999. – С. 50–51.
26. Жданов П. И. Применение споробактерина для повышения сохранности и продуктивности свиней // *Ветеринария*. – 1994. – № 11. – С. 36–40.
27. Мирошников С. А., Сипайлова О. Ю. Сравнительная морфофункциональная характеристика органов иммунной системы птиц при скормливании ферментного препарата и пробиотика на основе культуры *B. subtilis* // *Вестн. ОГУ*. – 2006. – № 5. – С. 232–234.
28. Современные представления о механизмах лечебно-профилактического действия пробиотиков из бактерий рода *Bacillus* / В. В. Смирнов, С. Р. Резник, В. А. Вьюницкая [и др.] // *Микробиол. журн.* – 1993. – Т. 55, № 4. – С. 92–107.
29. Рекомбинантные пробиотики: проблемы и перспективы использования для медицины и ветеринарии / И. Б. Сорокулова, В. А. Белявская, В. И. Масычева [и др.] // *Вестн. РАМН*. – 1997. – № 3. – С. 46–49.
30. Русакова Я. Л., Магер С. Н., Храмов В. В. Влияние вируса лейкоза Раушера на гематологические показатели и морфологию лимфатических узлов экспериментальных мышей линии BALB/c // *Вестн. НГАУ*. – 2014. – № 3 (32). – С. 104–109.
31. Erythrokinetics and ferrokinetics of a viral-induced murine erythroblastosis / B. Morse, D. Giuliani, T. Fredrickson, J. LoBue // *Blood*. – 1978. – Vol. 51 (4). – P. 623–32.
32. Sokolov P. P., Bergol'ts V. M. A peculiarity in the humoral immunity of BALB/C mice with Rauscher leukemia // *Bull. Eksp. Biol. Med.* – 1976. – Vol. 81 (3). – P. 356–358.
33. Волкова О. В., Елецкий Б. К. Основы гистологии и гистологической техники. – М.: Медицина, 1971. – С. 242–253.
34. Ромейс Б. Микроскопическая техника. – М.: Иностран. лит., 1954. – 718 с.
35. Стефанов С. Б. Визуальная классификация при количественном сравнении изображений // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. – 1985. – Т. 88, вып. 2. – С. 78–83.
36. Международная гистологическая номенклатура / под общ. ред. Ю. И. Афанасьева. – 5-е изд. – М.: Медицина, 1987. – С. 128.
37. Абрамов М. Г. Гематологический атлас. – М.: Медицина, 1985. – 344 с.
38. Катинас Г. С., Ляшко О. Г., Баженова И. А. Динамика количества клеток лимфоидного ряда в паракортикальной зоне лимфатических узлов у мышей C57B1 // *Временная и пространственная организация тканей*. – Л.: Изд-во 1-го ЛМИ, 1981. – С. 47–54.
1. Petrov R. V. *Immunologiya*. Moscow: Meditsina, 1987. 416 p.
2. Sapin M. R., Etingen L. E. *Immunnye sistemy cheloveka*. – Moscow: Meditsina, 1996. 301 p.
3. Smirnov P. N., Khrantsov V. V., Smirnova V. V. *Prakticheskie aspekty leykoza krupnogo rogatogo skota* [Veterinariya], no. 8 (1998): 6.
4. Bergol'ts V. M., Kislyak N. S., Ereemeev V. S. *Immunologiya i immunoterapiya leykoza*. Moscow: Meditsina, 1978. 404 p.
5. Gabrilovich D. I., Patterson S., Harvey J. J. et al. Murine retrovirus induces defects in the function of dendritic cells at early stages of infection. *Cell. Immunol.*, no. 158 (1994): 167–181.

6. Naniche D., Oldstone M. Generalized immunosuppression: how viruses undermine the immune response. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.*, no. 57 (2000): 1399–1407.
7. Mechetner E.B., Ievleva E.S., Rozinova E.N. i dr. *Svoystva i identifikatsiya klonogennykh kletok leykoza Raushera* [Probl. gematologii], no. 9 (1979): 51–59.
8. *Metodicheskie rekomendatsii po opredeleniyu antitel k VLKRS metodom immunofermentnogo analiza*. Moscov: VIEV, 1983.
9. Rassulin Yu.Yu., Fedorova N.A., Rechinskiy V.O., Parfanovich M.I. *Obnaruzhenie provirusa leykoza krupnogo rogatogo skota v leykotsitakh perifericheskoy krovi krupnogo rogatogo skota metodom DNK-gibridizatsii* [Vopr. virusologii], no.1 (1988): 58–63.
10. Carli K.T., Batzman H., Sen A., Minbay. Comparison of serum, milk and urinosamples in an enzyme immunoassay for bovine leukemia virus infection. *Resaerch in Veterinary Science*, no. 55 (1993): 394–395.
11. Al'tshteyn A.D., Valikhov A.F. *Podkhody k zhivoy vaksine protiv bych'ego leykoza na osnove virusa ospovaktsiny* [Novye napravleniya biotekhnologii: tez. dokl. 5-y konf. Ros. Federatsii, Pushchino, 18–22 maya 1992]. 1992. pp. 52.
12. Mager S.N. *Biologicheskaya kharakteristika potomstva zdorovykh i bol'nykh leykozom korov i assotsiativnoe razvitie leykoza i tuberkuleza u zhivotnykh* [Avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk]. Novosibirsk, 2006. 40 p.
13. Mazurenko N.P., Revazova E.S. *Vaktsinatsiya myshey protiv nekotorykh virusov leykozov*. Riga, 1970. pp. 421–428.
14. Parfanovich M.I., Simonyan G.A., Lazarenko A.A. i dr. *Issledovanie inaktivirovannoy tsel'novirionnoy vaksiny iz virusa leykoza krupnogo rogatogo skota* [Tez. dokl. Vsesoyuz. konf. 9–11 okt. 1984 g. UNIVI]. Tashkent, 1984. pp. 159.
15. Sabashvili M. *Stimulyatsiya obrazovaniya endogennoho interferona u myshey i ego vliyanie na eksperimental'nyu virusnyu leykemiyu* [Rasprostranenie, virusologiya i immunologiya leykozov cheloveka i zhivotnykh]. Riga, 1970. pp. 443–449.
16. Miller J. Bovine leukemia virus vaccine. *Anim. Models of Retrov. Inf. and their Relationship to AIDS*, 1987. pp. 421–430.
17. Ohishi K., Maruyama T., Shida H. et al. Immunogenicity of a recombinant vaccinia virus expression envelop glycoprotein of bovine leukemia virus. *Vaccine*. Vol. 6, no. 5 (1988): 428–432.
18. Onuma M., Hodatsu T., Yamamoto S. et al. Protection by vaccination against bovine leukemia virus infection. *Amer. J. Vet. Res.*, no. 6 (1984): 1212–1215.
19. Patrascu I., Coman S., Sandu I. et al. Specific protection against bovine leukemia virus infection conferred on cattle by the Romanian inactivated vaccine BL–VACC–RO. *Rev. Roum. Med. Virol.*, no. 2 (1980): 95–102.
20. Portetelle D., Limback K., Burny A. Recombinant vaccinia virus expression of the bovine leucosis virus env gene. *Vaccine*, no. 9 (1990): 194–200.
21. Belyavskaya V.A., Kashperova T.A., Bondarenko V.M. i dr. *Eksperimental'naya otsenka biobezopasnosti genno-inzhenernykh bakteriy na modeli shtamma Bacillus subtilis, produtsiruyushchego interferon* [Zhurn. mikrobiologii], no. 2 (2001): 16–20.
22. Belyavskaya V.A., Cherdyntseva N.V., Bondarenko V.M. i dr. *Biologicheskie efekty interferona, produtsiruemogo rekombinantnymi bakteriyami preparata-probiotika subalina* [Zhurn. mikrobiologii], no. 2 (2003): 102–109.
23. Bondarenko V.M., Belyavskaya V.A. *Klonirovanie i ekspressiya genov v molochnokislykh bakteriyakh* [Zhurn. mikrobiologii], no. 2 (2000): 67–73.
24. Bondarenko V.M., Rubakova E.I., Lavrova V.A. *Immunomoduliruyushchee deystvie laktobakteriy, ispol'zuemykh v kachestve osnovy preparatov probiotikov* [Zhurn. mikrobiologii], no. 5 (1998): 107–112.
25. Grachev A. Yu., Adov S.A., Vasil'ev A.N. *Eksperimental'naya otsenka vliyaniya aerogennoho khronicheskogo postupleniya B. subtilis na nekotorye pokazateli immuniteta* [Materialy yubil. nauch. konf., posvyashch. 50-letiyu Tsentra VTP BZ NII mikrobiologii MO RF]. Ekaterinburg, 1999. pp. 50–51.
26. Zhdanov P.I. *Primenenie sporobakterina dlya povysheniya sokhrannosti i produktivnosti sviney* [Veterinariya], no. 11 (1994): 36–40.
27. Miroshnikov S.A., Sipaylova O. Yu. *Sravnitel'naya morfofunktsional'naya kharakteristika organov imunnnoy sistemy ptits pri skarmlivanii fermentnogo preparata i probiotika na osnove kul'tury B. subtilis* [Vestn. OGU], no. 5 (2006): 232–234.

28. Smirnov V.V., Reznik S.R., V'yunitskaya V.A. i dr. *Sovremennye predstavleniya o mekhanizмах lech-ebno-profilakticheskogo deystviya probiotikov iz bakteriy roda Bacillus* [Mikrobiol. zhurn], T. 55, no. 4 (1993): 92–107.
29. Sorokulova I.B., Belyavskaya V.A., Masycheva V.I. i dr. *Rekombinantnye probiotiki: problemy i perspektivy ispol'zovaniya dlya meditsiny i veterinarii* [Vestn. RAMN], no. 3 (1997): 46–49.
30. Rusakova Ya.L., Mager S.N., Khramtsov V.V. *Vliyanie virusa leykoza Raushera na gematologicheskie pokazateli i morfologiyu limfaticeskikh uzlov eksperimental'nykh myshey linii BALB/c* [Vestn. NGAU], no. 3 (32) (2014): 104–109.
31. Morse B., Giuliani D., Fredrickson T., LoBue J. Erythrokinetics and ferrokinetics of a viral-induced murine erythroblastosis. *Blood*. Vol. 51 (4) (1978): 623–32.
32. Sokolov P.P. Bergol'ts V.M. A peculiarity in the humoral immunity of BALB/C mice with Rauscher leukemia. *Bull. Eksp. Biol. Med.* Vol. 81 (3) (1976): 356–358.
33. Volkova O.V., Eletskiy B.K. *Osnovy gistologii i gistologicheskoy tekhniki*. Moscow: Meditsina, 1971. pp. 242–253.
34. Romeys B. *Mikroskopicheskaya tekhnika*. Moscow: Inostr. lit., 1954. 718 p.
35. Stefanov S.B. Vizual'naya klassifikatsiya pri kolichestvennom sravnenii izobrazheniy [Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii], T. 88, vyp. 2 (1985): 78–83.
36. *Mezhdunarodnaya gistologicheskaya nomenklatura*. Pod obshch. red. Yu.I. Afanas'eva. 5-e izd. Moscow: Meditsina, 1987. pp. 128.
37. Abramov M.G. *Gematologicheskii atlas*. Moscow: Meditsina, 1985. 344 p.
38. Katinas G.S., Lyashko O.G., Bazhenova I.A. *Dinamika kolichestva kletok limfoidnogo ryada v parakortikal'noy zone limfaticeskikh uzlov u myshey S57V1* [Vremennaya i prostranstvennaya organizatsiya tkaney]. L.: Izd-vo 1-go LMI, 1981. pp. 47–54.

SUBALINE INFLUENCE ON LYMPH GLAND MORPHOLOGY AND HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF BALB/C MICE INFECTED BY RAUSCHER VIRUS

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

Key words: hematological, morphological and immunological changes, Rauscher experimental leucosis, subaline.

Abstract. The paper demonstrates morphological changes in peripheral blood and lymph glands of BALB/c mice infected by Rauscher virus and influenced by Subaline. Rauscher virus is fatal for animals and application of Subaline hasn't extended lifetime of infected mice. Rauscher virus causes erythropenia and leucopenia in hyperplastic disease period. The authors observed leucocytes regain in infected mice in the end-stage. Subaline affects hematological parameters regain and leukocytopoiesis in the mice infected by Rauscher virus. Rauscher virus causes transporting functional depression and lymph proplasia in the early hyperplastic period. Immune suppression occurs in the end stage of the disease. The article makes the case about application of Subaline in the early stage to the mice infected by Rauscher virus and outlines reducing of lymph B-zone and transporting functional enhancement. The end-stage is characterized by B-zone activation when the number of antibodies is increasing influenced by Subaline.