

На правах рукописи



Радионов Роман Владимирович

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ЛЕЙКОЗНОГО ПРОЦЕССА
И КОРРЕКЦИИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА ТЕЛЯТ, ПОЛУЧЕННЫХ
ОТ *BVU*-ИНФИЦИРОВАННЫХ КОРОВ**

06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология,
микология с микотоксикологией и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Саратов 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова»

Научный руководитель доктор ветеринарных наук, доцент
Красникова Екатерина Сергеевна

Официальные оппоненты: **Пименов Николай Васильевич,**
доктор биологических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», профессор кафедры биологии и патологии мелких домашних, лабораторных и экзотических животных

Абакин Сергей Стефанович,
кандидат ветеринарных наук, доцент,
Всероссийский научно-исследовательский институт овцеводства и козоводства - филиал ФГБНУ «Северо - Кавказский Федеральный Научный Аграрный центр», ведущий научный сотрудник лаборатории ветеринарной медицины

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный аграрный университет»

Защита состоится «__» _____ 2019 года в __⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 220.061.07 на базе ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова» по адресу: 410005, г. Саратов, ул. Соколова, 335, УК № 3, диссертационный зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ и на сайте www.sgau.ru

Отзывы направлять по адресу: 410012, г. Саратов, Театральная площадь, д. 1, ученому секретарю диссертационного совета.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Карпунина Лидия Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Согласно базе данных всемирной организации охраны здоровья животных (МЭБ/ОИЕ), энзоотический лейкоз крупного рогатого скота (ЭЛКРС/EBL) является встречающимся во всем мире инфекционным лимфопролиферативным заболеванием, возбудителя которого (*BLV*) относят к онкогенным представителям семейства *Retroviridae*, рода *Deltaretrovirus*. Род *Deltaretrovirus* также включает в себя Т-лимфотропные вирусы человека и обезьян, вызывающие патогенетически близкие с ЭЛКРС заболевания у людей и приматов.

Дельтаретровирусы интегрируются в хромосому инфицированной клетки и способны наделять ее онкогенным потенциалом. Они становятся неотъемлемой частью зараженного организма и могут долгие годы скрываться в латентном состоянии провируса. При этом животное является постоянным источником инфекции, что служит одним из главных факторов распространения заболевания, которое по данным M. Polat et al. (2017) в ряде стран охватывает более 80% восприимчивого поголовья. Сведения официальной статистики Департамента ветеринарии Министерства сельского хозяйства Российской Федерации (2018) свидетельствуют, что в настоящее время, по меньшей мере, треть поголовья крупного рогатого скота в Российской Федерации заражена лейкозом.

Молоко больных лейкозом коров небезопасно для здоровья человека из-за содержания в нем канцерогенных метаболитов, по этой причине ветеринарными правилами оно не допускается для использования в пищу людям. Более того, установлена важная роль молока инфицированных лейкозом коров в распространении инфекции среди телят. В последние годы появляется все больше сообщений об увеличивающемся генетическом разнообразии *BLV*, его способности расширять спектр своего тропизма *in vitro* и *in vivo*. Еще в 2003 году G.C. Vuehring et al. показали присутствие не только антител к *BLV* в крови людей, но и наличие у них провируса, что авторы связывают с контактом человека и инфицированных животных, а также с получаемой от них продукцией. В более поздних работах этих исследователей (2014-2017) представлены доказательства того, что *BLV* может быть связан с развитием рака молочной железы у женщин в Америке и Австралии.

В этой связи весьма актуальной является тема изучения онкогенеза при *BLV*-инфекции в гетерологичных восприимчивых к вирусу организмах. По данным ряда отечественных и зарубежных исследователей инфекцию *BLV* можно воспроизвести на нескольких видах домашних, таких как овца, коза, свинья, лошадь, курица и лабораторных животных, в том числе обезьяна и кролик. V. Altanero et al. (1989) удалось воспроизвести экспериментальную инфекцию на крысах при парентеральном введении вируса и было показано, что культура клеток почки *BLV*-инфицированной крысы активно продуцирует вирус в нескольких пассажах.

Крысы являются оптимальной лабораторной моделью для проведения многих исследований, так как их использование позволяет в кратчайшие сроки и с минимальными затратами провести многопараметрический анализ проблемы. И, что немаловажно, получить результат на нескольких генерациях животных, так как это позволяет выявить отдаленные последствия раскрываемой проблемы, влияющие не только на репродуктивные показатели, но и на потомство животных. Адаптация лабораторных крыс в качестве модели при изучении ЭЛКРС поможет разработать мероприятия по профилактике и ликвидации негативных последствий у потомства естественно восприимчивых хозяев вируса, сохранить генофонд и продуктивные качества сельскохозяйственных животных.

Диссертационная работа является составной частью научно-исследовательской работы факультета ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий по реализации Федерального закона от 13.07.2015г. № 243-ФЗ «О внесении изменений в Закон Российской Федерации «О ветеринарии» и отдельные законодательные акты Российской Федерации» и поручения Правительства Российской Федерации от 18.09.2015г. № АД-П11-6390, исследования выполнены в рамках приоритетного научного направления ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ «Интенсификация животноводства» (гос. рег. № 01201151794), подтема 3 «Разработка инновационных методов диагностики, коррекции, профилактики и лечения животных, птицы и рыбы».

Степень разработанности темы. С момента установления Р. Вирховым в 1845 году лейкоза в качестве самостоятельной нозологической единицы и открытия J. Miller et al. (1969) роли *BLV*, как этиологического фактора EBV, интерес к изучению вируса, его паталогических эффектов, методов профилактики и борьбы с вызываемым им заболеванием с течением времени только увеличивается. В работах З.Н. Меньшиковой и соавт. (1979), С.В. Вангели (2015), Faquet С.М. et al. (2000), L. Bai (2015) и других отечественных и зарубежных исследователей подробно изучены и описаны морфологические, молекулярно - генетические и антигенные свойства вируса. Результаты исследований А.Я. Генджиева и соавт. (2018), М.В. Петропавловского и соавт. (2018), Н.Г. Козыревой и соавт. (2017), З.Р. Закирова (2015), М. Polat et al. (2016, 2017) свидетельствуют, что ВЛКРС широко распространен в мире и постоянно расширяет свое генетическое разнообразие.

Огромный вклад в изучение ЭЛКРС внесли ученые В.П. Шишков, В.М. Нахмсон, А.Ф. Валихов, М.И. Гулюкин, П.Н. Смирнов, И.М. Донник. Этими и некоторыми другими отечественными и зарубежными авторами представлены сведения о патогенетической сущности ЭЛКРС, предложены и успешно реализованы схемы противоэпизоотических мероприятий по борьбе с заболеванием, предприняты попытки создать вакцину против лейкоза.

Однако в научной литературе недостаточно сведений о патогенезе при *BLV*-инфекции у лабораторных крыс, в связи с этим трудно дать объективную оценку данному виду животных, как лабораторной модели при изучении EBV

для использования полученных на них данных в профилактике и борьбе с ЭЛКРС и его эффектами у потомства инфицированных коров.

Цель работы - разработка новых подходов к моделированию лейкозного процесса и коррекции клинического статуса телят, полученных от *BLV*-инфицированных коров.

В соответствии с целью, нами были определены следующие **задачи**:

1. Дать оценку крысам линии Wistar в качестве биологической модели при изучении *BLV*-инфекции.

2. Выполнить ПЦР и ИФА исследования крыс, в рацион которых включено молоко интактных, *BLV*-инфицированных и больных лейкозом коров, в динамике эксперимента в 2-х генерациях.

3. Описать витальные изменения у крыс в динамике эксперимента: клиническое состояние, репродуктивная функция, прирост массы тела, гемато-биохимический статус.

4. Охарактеризовать постмортальные патологоанатомические и цитологические изменения у экспериментальных крыс, рассчитать коэффициенты относительной массы внутренних органов.

5. Провести сравнительный анализ данных гемато-биохимического статуса телят и крыс от *BLV*-инфицированных матерей.

6. Разработать эффективный подход к коррекции клинического статуса у молодняка, полученного от *BLV*-инфицированных матерей.

Научная новизна. Впервые крысы линии Wistar охарактеризованы в качестве биологической модели при изучении лейкоза крупного рогатого скота. Впервые исследованы витальные и постмортальные изменения, развивающиеся у крыс и их потомства при пероральном инфицировании их *BLV*, описаны динамика и степень проявления обнаруженных у крыс патологий. Впервые установлено, что изменения в гемато-биохимических показателях у потомства *BLV*-инфицированных крыс коррелируют с таковыми у телят, полученных от *BLV*-инфицированных коров и свидетельствуют о снижении иммунного статуса молодняка, несмотря на отсутствие у него *BLV*-инфекции. Разработан новый способ лечения и профилактики диспепсических проявлений у телят при *BLV*-инфекции матерей, позволяющий повысить продуктивность и сохранность молодняка.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данные, полученные при анализе витальных и постмортальных изменений у крыс и их потомства при выкармливании молоком инфицированных и больных лейкозом коров, восполняют недостающие сведения и формируют теоретическую базу для изучения патогенеза *BLV* в гетерологичных организмах. Исследование влияния *BLV*-инфекции матерей на клинический и гемато-биохимический статус молодняка позволяет прогнозировать предрасположенность потомства к развитию онкогенной патологии. Предложенная лабораторная модель имеет ряд преимуществ:

доступность, удобство, наглядность и высокая скорость получения результатов при моделировании лейкозного процесса.

Прикладным аспектом данной работы является то, что разработанная лекарственная композиция и способ ее применения для профилактики и терапии диспепсических состояний новорожденных телят, полученных от инфицированных лейкозом коров (патент № 2646831 от 07.03.2019, бюл. № 8) успешно внедрены в ветеринарную практику Сельскохозяйственного производственного кооператива Мартынов (2017), Крестьянского фермерского хозяйства Князькова (2018), Колхоза «Заря» (2018), Тамалинской районной станции по борьбе с болезнями животных (2018), о чем свидетельствуют данные, представленные в актах внедрения разработки в производство.

Методология и методы исследований. Для решения поставленных задач был использован комплекс общенаучных и частнонаучных методов исследования. Методологическая база основывалась на применении совокупности общетеоретических и эмпирических методов исследования, таких как системный подход, моделирование, эксперимент, анализ, статистическая обработка данных, измерение, сравнение и т.д. Решение поставленных задач реализовывалось по средствам использования клинических, молекулярно-генетических, серологических, гематологических, биохимических, патоморфологических, цитологических и морфометрических методов исследования. Применение указанных методов, а также детальный анализ фактического материала позволили обеспечить объективность полученных выводов и результатов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Крысы линии Wistar являются адекватной биологической моделью при изучении энзоотического лейкоза, так как они восприимчивы к пероральному инфицированию вирусом лейкоза крупного рогатого скота, при этом развивающиеся у них витальные и постмортальные изменения патогномичны для *BLV*-инфекции.

2. У потомства инфицированных вирусом лейкоза матерей паталогические изменения выражены в значительной степени, при этом гемато-биохимический статус потомства *BLV*-инфицированных крыс коррелирует с изменениями, проявляющимися у телят, полученных от *BLV*-инфицированных коров.

3. Разработанная лекарственная композиция и способ ее применения для профилактики и терапии диспепсических состояний новорожденных телят, полученных от инфицированных лейкозом коров, позволяют избежать ущерба, причиняемого снижением продуктивности и жизнеспособности молодняка.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н. И. Вавилова».

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов обусловлена значительным объемом экспериментального

материала, полученного с использованием высокоинформативных методов исследования с подтверждением данных математической статистикой.

Основные материалы диссертационной работы представлены на: Международной научно-практической конференции «Современные тенденции сельскохозяйственного производства в мировой экономике» (Кемеровско, 2016); Third International Symposium on Optics and Biophotonics and Seventh Finnish-Russian Photonics and Laser Symposium (PALS) (Саратов, 2017); Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Наука и инновации в АПК XXI века», посвященной 145-летию Академии (Казань, 2018); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий» (Саратов, 2018); Международной научно-практической конференции «Вклад ученых в повышение эффективности агропромышленного комплекса России», посвящённой 20-летию создания Ассоциации «Аграрное образование и наука» (Саратов, 2018); Национальной научно-практической конференции «Саратовский форум ветеринарной медицины и продовольственной безопасности Российской Федерации» (Саратов, 2018); Международной научно-практической конференции «Современное состояние животноводства: проблемы и пути их решения» (Саратов, 2018); XIV Международной научно-практической конференции «Аграрная наука – сельскому хозяйству» (Алтай, 2019); Ежегодных конференциях профессорско-преподавательского состава и аспирантов по итогам научно-исследовательской, учебно-методической и воспитательной работы (Саратов, 2017-2019); 20-ой Российской агропромышленной выставке «Золотая осень» (Москва, 2019) и удостоен Диплома I степени и золотой медали.

Публикации. Материалы диссертации опубликованы в 13 работах, из них 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 2 в изданиях, включенных в международные базы данных Scopus и Web of Science, и 1 патент.

Личный вклад соискателя. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении экспериментов, получении и систематизации данных, паробации результатов исследования. Соискателем лично проведен статистический анализ полученных данных, сформулированы основные положения диссертации, составляющие ее новизну и практическую значимость, подготовлены публикации.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, двух глав: обзора литературы и собственных исследований, включающей описание объектов, материалов и методов исследований, результаты исследований и их обсуждение, а также заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Работа изложена на 120 страницах, содержит 20 таблиц и 20 рисунков. Список литературы включает 238 наименований, в том числе 153 зарубежных.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты, материалы и методы исследований

Объектом исследования явились белые лабораторные крысы линии Wistar (n=60) и 3469 новорожденных телятах голштинской и симментальской пород колхоза «Заря» Тамалинского района Пензенской области.

Аспирацию крови осуществляли из боковой хвостовой вены крыс и подхвостовой вены телят.

Присутствие или отсутствие провируса *BLV* в стабилизированной крови устанавливали методом классической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением набора ЛЕЙКОЗ (ИнтерЛабСервис, Россия) на оборудовании BioRad (США).

Выявление специфических противолейкозных антител в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением набора для выявления антител к вирусу лейкоза крупного рогатого скота в сыворотке крови и молоке иммуноферментным методом (вариант №1 - скрининг) производства ФКП «Курская биофабрика - фирма «БИОК» (Россия) на оборудовании Multiskan («Thermo Scientific», США).

Исследование морфологического состава крови животных осуществляли на гематологическом анализаторе автоматического типа PCE-90VET (USA), биохимических показателей крови – на биохимическом анализаторе полуавтоматического типа BioChemSA (USA) с использованием реагентов линии Диакон-ДС (АО «ДИАКОН-ДС», Россия).

Гемато-биохимический статус животных оценивали, руководствуясь данными, приведенными в справочной литературе по сельскохозяйственным животным (Медведева М.А., 2009) и лабораторным животным (Макаров В.Г. и Макарова М.Н., 2013).

Абсолютный и относительный прирост массы тела телят, сохранность поголовья молодняка рассчитывали по общепринятым методикам (Овсянников И.И., 2001).

Крыс выводили из эксперимента способом эвтаназии путем смещения шейных позвонков при предварительной аэрозольной анестезии диэтиловым эфиром, фиксировали в них патоморфологические изменения, определяли массу тела, относительную массу внутренних органов (печень, почки, селезенка, легкие и сердце).

Цитологические изменения в селезенке крыс детектировали путем световой иммерсионной микроскопии мазков-отпечатков (x1600), окрашенных с использованием набора Лейкодиф 200 (Erba Lachema, Чехия). Микроскопию осуществляли с помощью бинокулярного микроскопа Армед XS-90 (Россия).

Динамику кишечной микрофлоры телят в процессе профилактики диспепсических состояний определяли согласно методическим рекомендациям «Выделение и идентификация бактерий желудочно-кишечного тракта животных» от 11.02.2004 №13-5-02/2043.

Результаты исследований обрабатывали с помощью программы Statistica 6 на базе компьютера с ОС Windows 7 и процессором Intel Core 2 Duo.

Научно-исследовательская работа выполнялась в соответствии с нижеприведенной схемой:



Рисунок 1 – Схема проведения исследований

Результаты исследований и их обсуждение

Изучение инфекционности *BLV* для лабораторных крыс

Наши исследования показали, что белые лабораторные крысы линии Wistar являются восприимчивыми к пероральному заражению вирусом лейкоза крупного рогатого скота (Таблица 1).

Таблица 1 – Динамика данных ПЦР и ИФА исследований крови крыс

Группа / Метод	Ia		Iб		IIa		IIб		IIIa		IIIб		IV		V	
	ПЦР	ИФА	ПЦР	ИФА	ПЦР	ИФА	ПЦР	ИФА	ПЦР	ИФА	ПЦР	ИФА	ПЦР	ИФА	ПЦР	ИФА
Ч/з 3 мес.	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	X	X	X	X	-	X

Ч/з 6 мес.	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	X	X	-	X
Ч/з 9 мес.	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-/+	X	X	X
Ч/з 12 мес.	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-/+	X	X	X

Примечание – «-» - реакция отрицательная;

«-/+» - реакция положительная в 30% случаев;

«+» - реакция положительная;

«X» - исследования не проводились.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, уже через 3 месяца выкармливания молоком инфицированных и больных лейкозом коров крысы были инфицированы *BLV*. Исключение составили животные группы IIб - месячные крысята, которые, по-видимому, были защищены колостральными антителами. В группе IIIа у животных отсутствовала иммунная реакция, что может быть объяснимо фактом присутствия в крови больных животных дефектных лимфоцитов, долгоживущих супрессоров и ингибиторов антител. Животные группы IIIб на 3-й месяц эксперимента не подвергались исследованию, так как находились в неонатальном периоде. В последствии, ПЦР исследованиями на 6, 9 и 12 месяцы эксперимента, *BLV* инфекция была установлена у всех подопытных животных II и III групп. У инфицированных вирусом лейкоза крыс методом ИФА были выявлены протеволейкозные антиела. С целью дальнейшего изучения возможности трансплацентарной передачи *BLV* у крыс, потомство крыс второй генерации, также исследовали методом ПЦР в 3 и 6 месячном возрасте. Трансплацентарная передача вируса была установлена у 30% подопытных животных. Крысы контрольных групп Ia и Ib были интактны к *BLV* на протяжении всего эксперимента. Так же, как и крысы V группы, что подтверждает мнение ряда исследователей, что термическая обработка делает молоко *BLV*-инфицированных коров не заразным для животных. ИФА исследования крови животных IV и V групп не проводили, так как задача при формировании этих групп была установить вирусоносительство.

Патологические эффекты у *BLV*-инфицированных крыс

Динамика витальных изменений у экспериментальных животных

Наблюдение за экспериментальными животными вначале не показывало явных отклонений в поведении или клиническом состоянии экспериментальных животных. Не было отмечено падежа или каннибализма у крыс в динамике эксперимента. Однако к концу эксперимента у крыс III группы аппетит и активность были снижены, у многих отмечалось затрудненное дыхание.

Можно констатировать и факт нарушения репродуктивной функции у крыс, поедавших молоко инфицированных и больных лейкозом коров. Потомство у самок из этих групп было малочисленным (менее 6 крысят) и начало появляться позже, чем у крыс, которым скармливали молоко интактных коров. В частности, во II группе крысята появились почти на 2 месяца, а в III группе - на 3 месяца позже, чем в I группе.

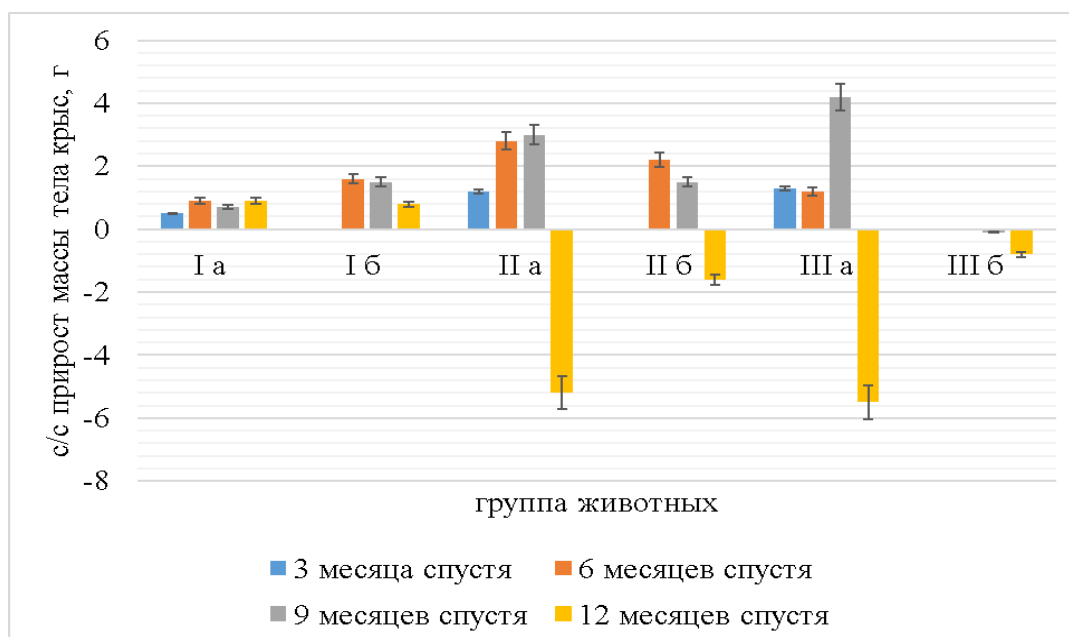


Рисунок 2 – Динамика среднесуточного прироста массы тела крыс

Следует отметить, что к концу периода наблюдения в экспериментальных группах у животных резко снизились приросты массы тела, вплоть до отрицательных значений и развилась кахексия. Особенно это было выражено у потомства III группы крыс, где положительная динамика отсутствовала вовсе (Рисунок 2).

Динамика гемато - биохимического статуса крыс

Гемато - биохимический статус крыс и их потомства 1 генерации фиксировался нами на 3, 6, 9 и 12 месяцы эксперимента. В таблицах 2 - 5 представлены наиболее информативные данные, отражающие динамику всего периода наблюдения за животными. Для сравнительной оценки показателей общего анализа крови и результатов биохимического исследования крови крыс мы ориентировались на справочные данные, но эталонными считали результаты исследований контрольных групп животных.

Таблица 2 – Гематологические показатели взрослых крыс

Показатель	Группа (эксперимент 6 месяцев)			Группа (эксперимент 12 месяцев)		
	Ia (n=6)	IIa (n=6)	IIIa (n=6)	Ia (n=6)	IIa (n=6)	IIIa (n=6)
RBC, $10^{12}/L$	7,9±0,7	7,0±0,7*	6,7±0,6*	7,9±0,7	7,9±0,8	7,8±0,7
HGB, g/l	150,0±15,0	140,0±14,0	146,0±14,1	145,0±13,8	128,0±11,6*	125,0±11,8*
MCHC, g/l	384,0±30,9	318,0±29,4*	341,0±32,2*	393,0±35,8	253,0±24,6*	258,0±25,6*
RDWc, %	12,1±1,1	12,9±1,1	11,8±1,1	10,8±0,9	18,2±1,6*	17,4±1,6*
MCV, fl	50,1±4,6	62,7±6,1*	63,5±6,2*	49,0±4,6	64,0±6,2*	62,0±5,8*
WBC, $10^9/L$	7,3±0,6	15,8±1,4*	14,0±1,4*	8,7±0,8	15,9±1,4*	14,9±1,3*
LYM, %	62,2±6,1	56,2±5,3#	69,7±6,7*#	50,8±4,6	57,0±5,3*	56,6±5,2*
MID, %	4,3±0,4	3,9±0,3	4,0±0,3	4,7±0,4	6,7±0,6*#	3,7±0,3*#
GRA, %	33,5±3,2	39,9±3,6*#	26,3±2,5*#	44,5±4,2	36,3±3,3*	39,7±3,7*
PLT, $10^9/L$	505,0±48,6	647,0±63,6*	697,0±68,4*	472,0±45,2	1343,0±132,0*#	2057,0±201,0*#
MPV, fL	5,4±0,4	6,8±0,6*	7,4±0,7*	5,8±0,5	8,3±0,8*#	9,5±0,9*#

Примечание – * - отличие опытной группы от контрольной (I);

- отличие опытных групп между собой; $p < 0,05$.

Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о незначительном тромбоцитозе у животных II и III групп через 6 месяца с начала эксперимента, при этом несколько увеличивается средний объем тромбоцитов, отмечается лейкоцитоз лимфоцитарного типа и незначительна эритропения при снижении содержания гемоглобина на 1 эритроцит. Анализ гематологических показателей крыс на конец эксперимента свидетельствует, что гемоглобин крови и количество гемоглобина на 1 эритроцит снижено, в тоже время несколько превышен объем клеток и возрастает показатель ширины распределения эритроцитов по объему. Все это может быть последствием гемолиза эритроцитов в результате интоксикации, что приводит к наличию в крови большого количества юных форм эритроцитов. Кроме того, отмечено значительное увеличение количества тромбоцитов при увеличении показателя среднего объема клеток, что также может свидетельствовать о нарушениях в гемопоэтической системе.

Таблица 3 – Гематологические показатели потомства крыс

Показатель	Группа (эксперимент 6 месяцев)			Группа (эксперимент 12 месяцев)		
	Iб (n=6)	IIб (n=6)	IIIб (n=6)	Iб (n=6)	IIб (n=6)	IIIб (n=6)
RBC, 10 ¹² /L	7,6±0,7	8,1±0,7	6,9±0,6*	7,8±0,7	7,7±0,6#	8,0±0,8
HGB, g/l	151,0±14,8	148,0±13,8	150,0±14,5	135,0±12,7	114,0±10,9*	116,0±10,1*
MCHC, g/l	396,0±31,1	308,0±28,7*	332,0±32,1*	401,0±38,7	266,0±25,5*	277,0±25,9*
RDWc, %	11,6±10,9	15,4±1,4*#	10,8±0,9#	11,4±1,1	21,3±1,9*#	15,9±1,4*#
MCV, fl	51,1±4,9	58,7±5,6*#	65,2±6,3*#	53,0±5,1	62,0±6,1*	60,0±5,4*
WBC, 10 ⁹ /L	9,4±0,9	15,5±1,5*#	17,9±1,6*#	9,2±0,8	23,4±2,2*#	19,8±1,7*#
LYM, %	63,0±6,2	66,3±6,1#	77,3±7,6*#	56,6±5,2	34,7±3,2	69,2±7,0
MID, %	4,4±0,4	4,1±0,4#	3,1±0,3*#	5,2±0,5	4,3±0,4*#	11,3±1,2*#
GRA, %	32,6±2,8	29,6±2,7#	19,6±1,7*#	38,2±3,6	61,1±5,9*#	19,5±12,0*#
PLT, 10 ⁹ /L	508,0±47,5	624,0±61,6*	663,0±65,5*	357,0±33,7	1833,0±181,0*	1685,0±165,0*
MPV, fL	6,0±0,6	6,6±0,6*#	8,2±0,7*#	6,1±0,6	9,5±0,9*	8,8±0,8*

Примечание – * - отличие опытной группы от контрольной (I);

- отличие опытных групп между собой; p<0,05.

Значительные гематологические изменения в динамике эксперимента были выявлены у потомства крыс. Как следует из данных таблицы 3, через 6 месяцев эксперимента у потомства крыс отмечается незначительна эритропения и снижение содержания гемоглобина в 1 эритроците, при этом увеличивается объем клеток и возрастает ширина распределения эритроцитов по объему. А через 12 месяцев эксперимента при восстановлении количества эритроцитов снижается содержание гемоглобина крови. Прослеживается тенденция нарастания признаков лимфолейкоза у потомства III группы крыс, в то время как у потомства II группы животных незначительный лимфолейкоз сменяется выраженным лейкоцитозом нейтрофильного типа. На конец эксперимента в группе IIIа можно предположить развитие аллергии, так как сильно превышен показатель средних клеток крови. Отмечена тенденция значительного роста

количества тромбоцитов при увеличении показателя среднего объема клеток в экспериментальных группах по сравнению с контролем.

Таблица 4 – Биохимические показатели крови взрослых крыс

Показатель	Группа (эксперимент 6 месяцев)			Группа (эксперимент 12 месяцев)		
	Ia (n=6)	IIa (n=6)	IIIa (n=6)	Ia (n=6)	IIa (n=6)	IIIa (n=6)
ЩФ, Е/л	287,3±25,9	150,3±14,5*#	251,2±24,7*#	370,6±36,6	298,9±28,6*#	461,3±44,8*#
Мочевина, ммоль/л	6,7±0,6	5,1±0,5*#	3,6±0,3*#	6,4±0,6	8,0±0,8*#	9,2±0,9*#
Креатинин, мкмоль/л	59,3±5,6	48,4±4,4*#	62,1±6,1#	50,8±4,8	106,7±10,1*	105,6±10,2*
Глюкоза, ммоль/л	3,5±0,3	7,4±0,7*#	6,3±0,6*#	4,6±0,4	6,2±0,6*#	24,9±2,2*#
Общий белок, г/л	63,3±6,1	74,2±7,1*#	66,1±6,4#	72,0±7,1	46,7±4,3*#	67,8±6,6#
Альбумин, г/л	31,8±2,9	39,7±3,7*#	26,2±2,3*#	38,8±3,7	37,8±3,7	44,1±4,2*
АЛТ, Е/л	52,8±5,1	44,7±4,2*	42,4±4,1*	58,8±5,7	90,3±8,9*	99,4±9,8*
АСТ, Е/л	112,9±11,6	222,8±21,3*#	178,6±16,9*#	124,4±12,8	272,0±26,1*	268,4±23,6*
Билирубин общ, мкмоль/л	2,8±0,3	7,6±0,6*#	6,4±0,4*#	4,4±0,4	14,1±1,4*	15,1±0,5*

Примечание – * - отличие опытной группы от контрольной (I);

- отличие опытных групп между собой; p<0,05.

Как следует из данных, представленных в таблице 4, спустя полгода с начала эксперимента у крыс II и III групп было отмечено снижение уровня фермента щелочной фосфатазы, это может свидетельствовать о развитии у них эндокринных нарушений, что также подтверждается увеличением показателя глюкозы их крови. Снижение активности АЛТ может служить признаком развития злокачественных процессов в организме, а повышение коэффициента де Ритиса и билирубина – патологии сердца и печени соответственно. На 12 месяц наблюдения за животными можно предположить, что высокая активность щелочной фосфатазы на фоне значительного увеличения количества билирубина и предельных значений АЛТ во II и III группах могут являться маркерами заболеваний гепатобилиарной системы. Значительное увеличение показателей мочевины и креатинина у животных этих групп может быть признаком тяжелого поражения почек. Кроме того, снижение уровня общего белка у данных животных происходит за счет глобулиновой фракции, что свидетельствует о снижении их иммунного статуса.

Таблица 5 – Биохимические показатели крови потомства крыс

Показатель	Группа (эксперимент 6 месяцев)			Группа (эксперимент 12 месяцев)		
	Iб (n=6)	IIб (n=6)	IIIб (n=6)	Iб (n=6)	IIб (n=6)	IIIб (n=6)
ЩФ, Е/л	226,5±21,9	723,6±70,9*	308,4±28,5*	337,3±51,3	216,1±20,9*#	295,2±27,9*#
Мочевина, ммоль/л	7,5±0,7	4,6±0,4*	4,8±0,4*	5,5±0,5	10,8±1,0*#	9,3±0,9*#
Креатинин, мкмоль/л	56,8±5,3	73,3±6,9*#	69,9±6,8*#	66,2±6,4	76,4±7,4*	74,4±7,3*
Глюкоза, ммоль/л	4,31±0,4	7,5±0,7*#	12,9±1,1*#	5,2±0,5	14,7±1,5*#	12,6±1,2*#

Общий белок, г/л	69,1±6,5	61,1±5,9	71,6±6,9*#	62,9±6,1	54,2±5,1*#	62,5±5,9#
Альбумин, г/л	30,1±2,8	30,1±2,9#	24,8±2,1*#	37,8±3,6	37,9±3,5	41,6±3,9
АЛТ, Е/л	69,8±6,5	70,2±6,7#	80,8±7,8*#	79,7±7,7	94,5±8,1*#	46,7±4,4*#
АСТ, Е/л	199,4±18,9	234,0±22,4*	237,2±22,7*	172,3±16,2	277,6±25,9*	233,7±22,2*
Билирубин общ, мкмоль/л	1,2±0,1	15,1±1,4*#	12,8±1,2*#	4,6±0,4	12,2±1,2*#	15,8±0,5*#

Примечание – * - отличие опытной группы от контрольной (I);
- отличие опытных групп между собой; p<0,05.

Наиболее яркие биохимические изменения снова наблюдали у потомства животных II и, особенно, III групп. Уже через 6 месяцев эксперимента синхронный рост билирубина и активности ферментов АЛТ и ЩФ свидетельствует о прогрессировании патологии гепато-билиарной системы, а рост креатинина – о поражении почек у крысят этих групп. Снижение альбуминовой фракции белка у потомства III группы крыс на фоне значительного роста креатинина является показателем преобладания катаболических процессов в организме животных, а очень высокий уровень глюкозы – эндокринных нарушений. Спустя 12 месяцев от начала эксперимента у потомства II и III групп крыс отмечается еще более выраженный рост глюкозы крови, что на фоне снижения активности фермента щелочной фосфатазы может являться показателем нарушений в работе щитовидной железы, в первую очередь ее гиперфункции. Рост креатинина и мочевины свидетельствует о прогрессировании почечной патологии у этих животных, а снижение глобулиновой фракции белка – об иммунных нарушениях. Сниженная активность АЛТ в группе IIIб может быть маркером злокачественных процессов. Стабильно высокий коэффициент де Ритиса в динамике эксперимента у животных IIб и IIIб групп свидетельствует о патологии миокарда.

Динамика постмортальных изменений у экспериментальных животных

Патологоанатомические и цитологические изменения

На вскрытии крыс, в рационе которых было молоко инфицированных и больных лейкозом коров, наиболее выраженные патоморфологические изменения были выявлены нами через 6 месяцев от начала эксперимента, как у родительских особей, так и у потомства I генерации. При вскрытии макроскопически у них наблюдали изменение цвета и консистенции печени, обнаруживали диффузные и локальные беловатые образования на серозных покровах и печени, при этом образования на различных участках кишечника по виду напоминали разросшиеся пейеровы бляшки. Кроме того, у крыс регистрировали пиометру, крупозную и гнойную пневмонию. Изменения отмечали у 30% экспериментальных животных II и III групп.

Цитологические исследования показали наличие в мазках-отпечатках из селезенки крыс II и III групп присутствие не характерных для ткани животных I

группы клеточных элементов, свидетельствующих о наличии гиперплазии, аденокарциномы, мастоцитомы и фибросаркомы селезенки.

Динамика относительной массы висцеральных органов экспериментальных животных

Динамика изменения относительной массы печени, селезенки и почек экспериментальных животных характеризовалась вначале снижением индекса органов, что, вероятно, было связано с резким увеличением массы тела крыс на фоне высоко калорийной диеты. А затем значительным увеличением показателя, особенно в III группе животных, что может быть связано, как с развитием кахексии у животных, так и с воспалительными, гипертрофическими и пролиферативными процессами во внутренних органах. У крыс III группы была отмечена постоянная тенденция снижения объема селезенки, вероятно, связанная с атрофическими процессами. Кроме того, у животных группы IIIб не происходило первоначального прироста массы тела, и относительная масса почек увеличивалась постоянно. Напротив, относительная масса легких у крыс III группы резко возрастала в динамике эксперимента. Это было обусловлено развитием у большинства из них одно- и двусторонней крупозной и гнойной пневмонии. В мазках-отпечатках из легких крыс с гнойной пневмонией были обнаружены стрептококки, что свидетельствует о развитии эпизоотии в данной группе животных. Динамика изменения относительной массы сердца животных в опытных группах характеризовалась снижением объема органа в 2,5-3 раза по сравнению с контролем, несмотря на развитие кахексии к концу эксперимента. Это может быть связано с развитием дистрофических и атрофических процессов в органе на фоне нарушения обменных процессов.

Разработка способа коррекции клинического состояния у молодняка при BLV-инфекции матерей

Сравнительный анализ данных гемато-биохимического статуса телят и крыс от BLV-инфицированных матерей

Сравнительный анализ данных гемато-биохимического статуса телят и потомства крыс показал, что при BLV-инфекции матерей патологии у молодняка развиваются по единому принципу (Таблица 6).

Таблица 6 – Гемато-биохимический статус телят и потомства крыс при BLV-инфекции матерей

Показатель	Телята (n=6)		Потомство крыс (n=6)	
	Данные	Реф.знач.	Данные	Реф.знач.
Морфология крови				
RBC, $10^{12}/L$	4,2±0,7	5-10	5,9±0,5	7,8-8,1
HGB, g/l	124,5±11,5	80-150	119,7±11,4	121-125
WBC, $10^9/L$	27,1±4,0	4-10	14,6±1,3	6,0-6,5
LYM, %	65,5±16,5	45-65	57,6±5,6	45-57
PLT, $10^9/L$	425,0±38,0	100-400	514,0±49,2	243-505
Биохимические показатели				
ЩФ, Е/л	1143,0±96,0	18-153	579,5±55,3	327-332
Креатинин, мкмо/л	243,6±32,6	56-162	52,5±5,1	37-43

Глюкоза, ммоль/л	2,0±0,2	2,3-4,1	2,7±0,3	4,2-4,4
Общий белок, г/л	39,4±8,9	62-82	60,1±5,8	68-84
Билир.общ,мкмо/л	4,0±0,1	0,7-1,4	3,1±0,3	0,9-1,0

Примечание – * - достоверные отличия показателей в динамике, $p < 0,05$.

Как следует из данных таблицы 6, эритропения и сниженный гемоглобин крови являются маркерами анемии, а в сочетании с лейкоцитозом являются признаками интоксикации и воспаления. Отмечается лейкомоидная реакция и тромбоцитоз, что может быть следствием анемии у животных. Увеличение креатинина на фоне снижения общего белка является показателем преобладания катаболических процессов над анаболическими. Рост билирубина и активности ЩФ свидетельствует о повреждении печени, а снижение глюкозы – об интоксикации.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют, что у потомства, полученного от инфицированных вирусом лейкоза матерей, паталогические изменения выражены в значительной степени, соответственно их клинический статус требует коррекции в зависимости от проявляющейся патологии. Известно, что у телят неонатального возраста, полученных от BLV-инфицированных коров в большинстве случаев проявляются признаки диспепсии (метеоризм, кишечные колики, диарея). Поставленная перед нами задача заключалась в создании лекарственной композиции и разработке способа ее применения для профилактики и терапии диспепсии у новорожденных телят, полученных от инфицированных лейкозом коров.

Эффективность применения разработанной композиции для профилактики и терапии диспепсических проявлений у телят от BLV-инфицированных коров

Разработанная нами композиция включает:

- препарат АСД-2 фракция (1 мл) – метаболическое средство, иммуномодулятор, антисептик, обладает противовоспалительными свойствами;
- 4%-ный раствор гентамицина сульфата (5 мл) – антибиотик, эффективен в отношении многих условно-патогенных микроорганизмов, не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте;
- порошок фуразолидона (0,1 г) - противомикробное средство местного воздействия, обладает противопаразитарным эффектом;
- 0,9% изотонический раствор натрия хлорида (до 100 мл) – обладает деинтоксикационными и регидратирующими свойствами.

При лечении животных, исследования разработанной нами композиции проводились на 1531 голове новорожденных телят голштинской породы. У телят, рожденных от инфицированных лейкозом коров, отмечали диспепсические состояния, проявляющиеся метеоризмом кишечника и ярко выраженным болевым синдромом (коликами). Для лечения 1310 телятам выпаивали разработанную нами лекарственную композицию натошак два раза в день, утром и вечером. В качестве контроля другой группе (221 голова) для лечения использовали антибиотик энрофлон. Применение разработанной нами композиции для лечения диспепсических состояний у новорожденных телят,

позволило сократить сроки терапии для 28,35 % животных до 3-х дней. При этом сохранность поголовья повысилась до 100 %, в то время как в контрольных группах, при лечении только антибиотиком, летальность составила в среднем 4,25 %. Использование композиции способствовало сохранению среднесуточных приростов массы тела молодняка (Рисунок 3).

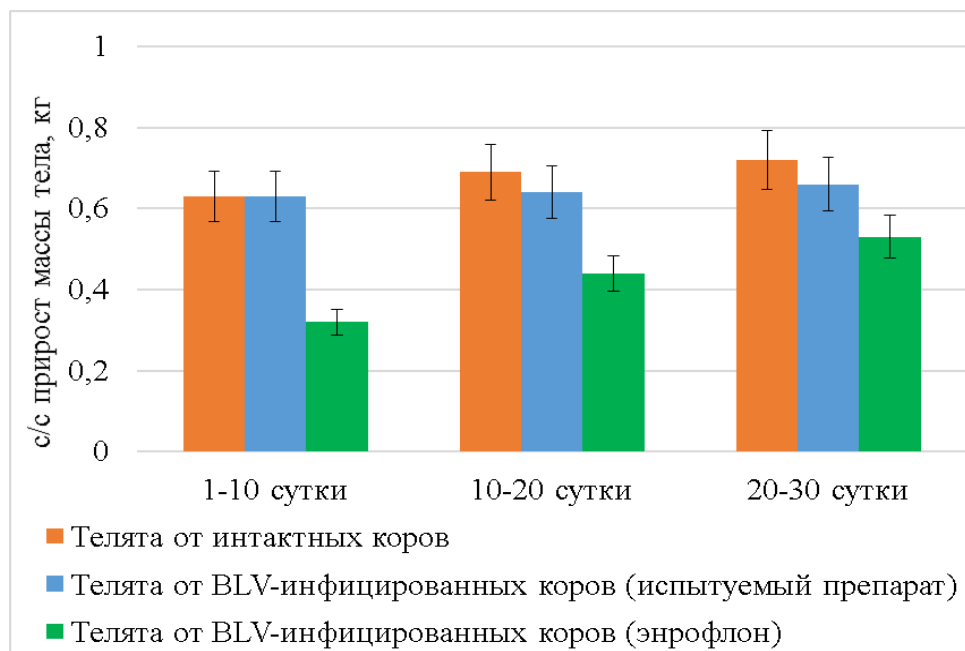


Рисунок 3 – Среднесуточный прирост массы тела телят в динамике лечения

При профилактике диспепсических состояний у телят, исследования по эффективности разработанной нами композиции проводились на 1938 новорожденных телятах симментальской породы 1 - 5 – дневного возраста. Установлено, что применение композиции с профилактической целью снижает вероятность развития диспепсических явлений у телят на 20,82 % и способствует стойкой нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта, даже после отмены применения разработанной композиции.

На данную разработку получен патент РФ № 2646831 на изобретение.

Эффективность применения разработанной композиции подтверждается успешным внедрением ее на Тамалинской районной станции по борьбе с болезнями животных (акт от 26.01.2018), в Сельскохозяйственном производственном кооперативе Мартынов (акт от 17.04.2017), Колхозе «Заря» (акт от 23.03.2018) и Коллективном фермерском хозяйстве Князькова (акт от 03.09.2018). Показано, что применение разработанной композиции для лечения диспепсии телят, полученных от *BLV*-инфицированных коров позволяет: снизить частоту развития диспепсических состояний у телят неонатального возраста на 21-30% при увеличении привесов молодняка на 30-33% по сравнению с традиционными способами профилактики диспепсии; снизить в 3 раза убытки, связанные с уменьшением среднесуточных приростов массы тела животных, уменьшить в 2,6 раз прямые затраты на лечение телят и повысить сохранность молодняка неонатального возраста до 100%; повысить экономическую эффективность при лечении телят в 4,75 раз; избежать прямого

экономического ущерба, причиняемого диспепсией телят в размере более чем 48 тыс. рублей за 8 календарных месяцев 2018 года, что подтверждается наличием 4-х актов внедрения разработки в производство.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что потомство у самок крыс, в рационе которых присутствовало молоко инфицированных и больных лейкозом коров, было малочисленным и начало появляться на 2 и 3 месяца позже, чем у крыс контрольной группы. Через 3 месяца эксперимента провирусная ДНК не была детектирована у месячных крысят первой генерации, полученных от иммунных к *BLV* крыс, что свидетельствует о выраженном протективном эффекте колостральных антител, которые мы выявили методом ИФА. Спустя еще 3 месяца у всех животных опытных групп провирус уже присутствовал в крови. Исследования показали, что потомство *BLV*-инфицированных крыс, полученных от инфицированных лейкозом матерей, наиболее подвержено риску трансплацентарной передачи вируса. На кишечнике вскрытых крыс пролифераты напоминали сильно разросшиеся пейеровы бляшки. Часто пролифераты присутствовали на печени. Данные процессы постоянно регистрировались у потомства III группы животных, иммунная реакция у которых была выражена в наименьшей степени по сравнению с другими экспериментальными крысами. И что особенно важно, изменения в организме крупного рогатого скота коррелируют с изменениями у крыс.

Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что белые лабораторные крысы линии Wistar являются адекватной биологической моделью для изучения вируса лейкоза крупного рогатого скота и полученные на них результаты можно интерпретировать на сельскохозяйственных животных.

Выводы

1. Впервые установлено, что скормливание крысам термически не обработанного молока инфицированных и больных лейкозом коров приводит к развитию у них *BLV*-инфекции, частота трансплацентарной передачи вируса потомству 2-ой генерации инфицированных животных составляет 30%.

2. При *BLV*-инфекции у крыс клинически выявлено нарушение репродуктивной функции, затрудненное дыхание и развитие кахексии.

3. Показано, что у *BLV*-инфицированных крыс в крови прогрессирует тромбоцитоз и увеличивается средний объем тромбоцитов, обнаруживают маркеры аллергии, гемолитической анемии и лимфолейкоза.

4. Биохимическими исследованиями крови выявлены маркеры интоксикации, эндокринных нарушений и развития злокачественных процессов у *BLV*-инфицированных крыс, а также признаки поражения печени, почек и миокарда, независимо от того молоко инфицированных или больных лейкозом коров им скормливали.

5. При *BLV*-инфекции у крыс обнаружены такие постморальные изменения, как увеличение относительной массы внутренних органов, неоплазия на внутренних органах, а также явления гиперплазии, аденокарциномы, мастоцитомы и фибросаркомы в селезенке.

6. Показано, что выявленные у *BLV*-инфицированных крыс патологические изменения патогномичны для лейкоза и наиболее ярко выражены у потомства экспериментальных животных, при этом гематобioхимические нарушения у телят и крыс от *BLV*-инфицированных матерей носят аналогичный характер.

7. Разработана лекарственная композиция для коррекции клинического статуса у молодняка, полученного от *BLV*-инфицированных матерей.

Практические предложения

1. Крысы линии Wistar рекомендуются в качестве лабораторной модели для изучения патогенеза и эффектов *BLV*-инфекции, в том числе в гетерологичных организмах и у потомства инфицированных животных.

2. Разработанные лекарственная композиция и способ ее применения для профилактики и терапии диспепсических состояний новорожденных телят, полученных от инфицированных лейкозом коров (патент РФ на изобретение № 2646831), рекомендуются ветеринарным специалистам для предотвращения ущерба, причиняемого снижением жизнеспособности и приростов массы тела у молодняка, полученного от иммуноскомпрометированных коров.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Разработка настоящей темы является перспективной при создании новых средств специфической профилактики и терапии лейкоза крупного рогатого скота. Использование лабораторных крыс в качестве биологической модели при изучении *BLV*-инфекции позволит в короткие сроки исследовать реакцию всех звеньев иммунной системы при испытании вакцин и эффективность новых противовирусных препаратов с минимальными затратами на достаточном по объему биоматериале в нескольких поколениях животных.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Красникова, Е.С. Гематологические показатели крыс линии Wistar при экспериментальной *BLV*-инфекции / Е.С. Красникова, **Р.В. Радионов**, А.В. Красников, А.С. Белякова, В.И. Околелов // Инновации и продовольственная безопасность. – 2018. – № 4(22). – С. 138-145.

2. **Радионов, Р.В.** Применение новой лекарственной композиции для лечения диспепсии телят, полученных от *BLV*-инфицированных коров / Р.В. Радионов, Е.С. Красникова, А.С. Белякова // Вестник Красноярского ГАУ. – 2019. – № 2. – С. 77-84.

Статьи, индексируемые в Scopus / Web of Science

3. Artemev, D.A. The study of the structural features of the lymphocytes from cattle with and without retroviral infection using atomic force microscopy/ D.A.

Artemev, E.S. Krasnikova, A.V. Krasnikov, **R.V. Radionov**, O.V. Stolbovskaya, B.B. Kostishko // Progress in Biomedical Optics and Imaging – Proceedings of SPIE 5, Optical Technologies in Biophysics and Medicine. – 2018. – С. 107160G.

4. Krasnikova E.S. The hemato–biochemical status of rats – Wistar line under the Bovine Leukemia Virus experimental infection/ E.S. Krasnikova, F. Bouchemla, **R.V. Radionov**, A.V. Krasnikov, A. S. Belyakova // Veterinary World. – 2019. – № – 12(3) – P. 1122-1128.

Патенты

5. Пат. 2646831 Российская Федерация. МПК А61К 35/00 А61К 31/00. Лекарственная композиция и способ ее применения для профилактики и терапии диспепсических состояний новорожденных телят, полученных от инфицированных лейкозом коров / **Р.В. Радионов**, Е.С. Красникова; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ. – № 2017114186; заявл. 25.04.2017; опубл. 07.03.2019 Бюл. № 8. – 10 с.

Публикации в других изданиях

6. Красникова, Е.С. Биохимические измерения крови крыс линии Wistar при экспериментальной *BLV* инфекции / Е.С. Красникова, **Р.В. Радионов**, А.В. Красников, Д.А. Артемьев, В.И. Околелов // Инновации и продовольственная безопасность. – 2019. – № 2(24). - С. 138-145.

7. **Радионов, Р.В.** Исследование морфологических и биохимических показателей крови коров при *BIV* и *BLV* инфекции / Р.В. Радионов, А.П. Силаев // Современные тенденции сельскохозяйственного производства в мировой экономике: мат. Междунар. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2016. – С 290-294.

8. Красникова, Е.С. Биологическое обоснование совершенствования ветеринарных правил по борьбе с лейкозом крупного рогатого скота / Е.С. Красникова, **Р.В. Радионов**, А.С. Белякова // Агрофорсайт.– 2017.– № 1.– С 1-3.

9. **Радионов, Р.В.** Влияние молока *BLV*-инфицированных и больных лейкозом коров на лабораторных крыс / Р.В. Радионов, А.А. Смагина // Наука и инновации в АПК XXI века: сб. мат. Всерос. науч. – практ. конф. молодых ученых. – Казань, 2018. – С. 169-172.

10. **Радионов, Р.В.** Морфометрия органов крыс при экспериментальной *BLV* инфекции / Р.В. Радионов, В.В. Павленко // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: мат. Междунар. науч.-практ. конф. – Саратов, 2018. – С. 94-98.

11. **Радионов, Р.В.** Экономическая эффективность применения разработанной лекарственной композиции для лечения диспепсии у телят, полученных от *BLV*-инфицированных коров / Р.В. Радионов, А.С. Белякова // Вклад ученых в повышение эффективности агропромышленного комплекса России: сб. статей Междунар. науч.-практ. конф. – Саратов, 2018. – С. 128-132.

12. Красникова, Е.С. Профилактика и лечение диспепсии телят, полученных от инфицированных лейкозом коров / Е.С. Красникова, **Р.В. Радионов**, О.С. Ларионова // Саратовский форум ветеринарной медицины и продовольственной безопасности Российской Федерации: мат. Национ. науч.-практ. конф. – Саратов, 2018. – С. 275-278.

13. **Радионо́в, Р.В.** Разработка лекарственной композиции для лечения и профилактики диспепсии у телят, полученных от *BLV*-инфицированных коров / Р.В. Радионо́в // Современное состояние животноводства: проблемы и пути их решения: сб. мат. Междунар. науч.-практ. конф. – Саратов, 2018. – С. 297-299.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСД – атисептик стимулятор Дорогова
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ВЛ КРС – вирус лейкоза крупного рогатого скота
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ИФА – иммуноферментный анализ
 КОЕ – колоний образующие единицы
 КРС – крупный рогатый скот
 ОАК – общий анализ крови
 ОТ – обратная транскрипция
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РИД – реакция иммунодиффузии
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 ЭЛ КРС (*EBL*) – энзоотический лейкоз крупного рогатого скота
BLV – Bovine leukemia virus
 GRA – гранулоциты
 HGB – гемоглобин
 LYM – лимфоциты
 MCHC – среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците
 MCV – средний объем эритроцитов
 MID – средние клетки крови
 MPV – средний объем тромбоцита
 PLT – тромбоциты
 RBC – эритроциты
 RDWc – вариативность красных кровяных клеток по величине
 RT-PCR – ПЦР в реальном времени
 WBC – белые клетки крови