

Научная статья/Research article

УДК 619:636.91:578.828:615.281.8

DOI: 10.36718/1819-4036-2026-2-150-160

Наталья Николаевна Новикова¹, Ксения Алексеевна Бармина²,
Василий Сергеевич Власенко³, Евгений Алексеевич Вишневецкий⁴

^{1,2,3,4}Омский аграрный научный центр, Омск, Россия

¹novnik00@mail.ru

²barmina_1999@inbox.ru

³vvs-76@list.ru

⁴kirito_2025@mail.ru

ВЛИЯНИЕ АМИДА БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ИММУННЫЙ СТАТУС МОРСКИХ СВИНОК, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВЛКРС

Цель исследования – изучить эффективность иммунных реакций у морских свинок, инфицированных вирусом лейкоза крупного рогатого скота, после введения амида бетулиновой кислоты. Проведен эксперимент на 25 морских свинок, разделенных на 5 групп по 5 животных в каждой. Особей 1–4-й групп подвергли инфицированию ВЛКРС внутрибрюшинно взвесью лимфоцитов, выделенных от больной лейкозом коровы. Животным 1–3-й групп вводили производное бетулиновой кислоты подкожно в дозе 40 мкг/мл: 1-й группе – за 2 ч до заражения, 2-й – за 2 ч до и через 7 сут после инфицирования, 3-й группе – за 2 ч до и через 7 и 14 сут после инокуляции патогена. 4-я группа служила в качестве позитивного контроля (без введения препарата), а 5-я – в качестве негативного контроля (интактные). На 45-е и 90-е сут от начала эксперимента производили отбор проб крови для оценки иммунного статуса, а также постановки реакции иммунофлюоресценции (РИФ) прямым и непрямым методом. Иммунологическая перестройка на инфицирование морских свинок ВЛКРС сопровождалась достоверным увеличением к 90-м сут от начала эксперимента числа лейкоцитов в 1,25 раза, а также лимфоидных клеток за счет размножения В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов в 1,5–5,5 раза. Введение до инфицирования животных экспериментального препарата способствовало ингибированию клеточной пролиферации В-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, усилению деятельности аэробной и анаэробной бактерицидных систем нейтрофилов в 1,18–1,68 раза, а также снижению титров антител в непрямой РИФ. Иммуномодулирующий эффект был наиболее выражен при трехкратном введении препарата, что подтверждалось отсутствием ВЛКРС у 80 % морских свинок, а также уменьшением среднегеометрического титра антител в 1,86 раза. Полученные положительные результаты позволяют предположить возможное использование амида бетулиновой кислоты в области ветеринарии для разработки новых способов неспецифической профилактики лейкоза крупного рогатого скота.

Ключевые слова: морские свинки, вирус лейкоза крупного рогатого скота, реакция иммунофлюоресценции, иммунный статус, амид бетулиновой кислоты, противовирусная активность

Для цитирования: Новикова Н.Н., Бармина К.А., Власенко В.С., и др. Влияние амида бетулиновой кислоты на иммунный статус морских свинок, инфицированных ВЛКРС // Вестник КрасГАУ. 2026. № 2. С. 150–160. DOI: 10.36718/1819-4036-2026-2-150-160.

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки Омского аграрного научного центра по теме: FNUN-2022-0035 «Разработать эффективную систему обеспечения продовольственной и биологической безопасности на основе создания новых биологических препаратов для диагностики и профилактики социально значимых болезней животных, оптимизации технологии кормопроизводства и анализа селекции племенного дела» (№ гос. рег. 122070700055-5).

Natalia Nikolaevna Novikova¹, Ksenia Alekseevna Barmina², Vasily Sergeevich Vlasenko^{3✉}, Evgeny Alekseevich Vishnevsky⁴

^{1,2,3,4}Omsk Agrarian Scientific Center, Omsk, Russia

¹novnik00@mail.ru

²barmina_1999@inbox.ru

³vvs-76@list.ru

⁴kirito_2025@mail.ru

BETULINIC ACID AMIDE EFFECT ON THE IMMUNE STATUS OF GUINEA PIGS INFECTED WITH BLV

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of immune responses in guinea pigs infected with bovine leukemia virus after administration of betulinic acid amide. The experiment was conducted on 25 guinea pigs divided into 5 groups of 5 animals each. Individuals of groups 1–4 were infected with BLV intraperitoneally with a suspension of lymphocytes isolated from a cow with leukemia. Animals of groups 1–3 were administered a betulinic acid derivative subcutaneously at a dose of 40 µg/ml: group 1 – 2 hours before infection, group 2 – 2 hours before and 7 days after infection, group 3 – 2 hours before and 7 and 14 days after pathogen inoculation. Group 4 served as a positive control (without drug administration), and group 5 – as a negative control (intact). On days 45 and 90 from the start of the experiment, blood samples were collected to assess immune status and perform direct and indirect immunofluorescence assays (IFAs). Immunological adaptations to BLV infection in guinea pigs were accompanied by a significant increase in leukocyte count by day 90 from the start of the experiment, by a factor of 1.25, as well as a 1.5- to 5.5-fold increase in lymphoid cells due to the proliferation of B-lymphocytes and cytotoxic T-lymphocytes. Administration of the experimental drug to animals prior to infection inhibited B-cell and cytotoxic T-lymphocyte proliferation, enhanced the activity of the aerobic and anaerobic bactericidal systems of neutrophils by 1.18–1.68 times, and reduced antibody titers in the indirect immunofluorescence assay. The immunomodulatory effect was most pronounced with three administrations, as confirmed by the absence of BLV in 80% of guinea pigs and a 1.86-fold decrease in the geometric mean antibody titer. These positive results suggest the potential use of betulinamide in veterinary medicine for the development of new methods for the non-specific prevention of bovine leukemia.

Keywords: guinea pigs, bovine leukemia virus, immunofluorescence assay, immune status, betulinamide, antiviral activity

For citation: Novikova NN, Barmina KA, Vlasenko VS, et al. Betulinic acid amide effect on the immune status of guinea pigs infected with BLV. *Bulletin of KSAU*. 2026;(2):150-160. (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2026-2-150-160.

Funding: the study was carried out at the of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Omsk Agrarian Scientific Center on the topic: FNUN-2022-0035 “To develop an effective system for ensuring food and biological security based on the creation of new biological products for the diagnosis and prevention of socially significant animal diseases, optimization of feed production technology and analysis of breeding selection” (state reg. № 122070700055-5).

Введение. Вирус лейкоза крупного рогатого скота (ВЛКРС) является онкогенным В-лимфоцитотропным ретровирусом, который можно идентифицировать у 70 % инфицированных этим патогеном только по наличию антител и/или провирусной ДНК, а также по некоторой степени иммунной дисрегуляции, приводящей к значительным экономическим потерям в животноводстве вследствие снижения надоев молока, высокой частоты инфекционных заболеваний и репродуктивной неэффективности [1–3]. Помимо этого, ВЛКРС генетически родственен вирусу

Т-клеточного лейкоза человека 1-го типа (HTLV-1), вызывающему у людей злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной тканей, что позволяет рассматривать его как модель для разработки профилактических и терапевтических стратегий против ретровирусных инфекций человека [4, 5].

Несмотря на широкое распространение лейкозной инфекции во многих странах мира и значительный экономический ущерб, наносимый этой болезнью, способов терапевтической элиминации вируса до сих пор не разработано. Ос-

ложняет применение лечения, а также традиционных стратегий вакцинации такая особенность цикла репликации ретровируса, как интеграция провируса в клеточный геном, обеспечивающая длительную экспрессию вирусных генов в инфицированных клетках и их потомках [6]. Поэтому для борьбы с этой инфекцией необходима разработка новых различных мер противодействия.

В настоящее время ведется активный поиск химических соединений из природных источников, обладающих противовирусной активностью в отношении ВЛКРС. В одном из таких исследований было показано, что violaceoid E (vioE), обнаруженный в грибах *Aspergillus violaceofuscus*, препятствует репликации и ингибирует транскрипцию вируса бычьего лейкоза, зависящую от белка *Tax* посредством прямого взаимодействия [7]. Для борьбы с лейкозной инфекцией могут быть также полезны компоненты, извлеченные из гриба *Talaromyces* sp., продуцирующего Vanitaracin A и другие вещества [8, 9]. Все это свидетельствует о том, что отдельные метаболитические продукты могут служить эффективной структурой для конструирования новых противолейкозных средств.

Привлекательным в этом плане объектом также может служить получаемая из бетулина бетулиновая кислота, которая, как и ее предшественник, присутствует в основном в коре березы, но в меньших количествах – от 0,002 до 2 % в зависимости от метода экстракции [10]. Интерес к данному природному метаболиту вызван его мощными разнообразными биологическими и фармакологическими эффектами, из которых можно выделить противовирусную, противоопухолевую, противовоспалительную и иммуномодулирующую активность [11, 12], а также возможностью усиления выявленных свойств как в комбинации с другими средствами, так и посредством введения в их молекулы фармакофорных группировок [13–15].

В некоторых исследованиях было показано усиление противовирусной активности бетулиновой кислоты при лечении вирусного гепатита С в комбинации с α -интерфероном, теллапревиром или софосбувиром [16], а также в отношении вируса гриппа при сочетании производных бетулина с римантадином [17]. Все это указывает на огромный научный интерес к осуществлению целенаправленной химической модификации бетулиновой кислоты.

В недавней нашей работе было продемонстрировано выраженное ингибирующее действие на ВЛКРС при сочетании в одной молекуле бетулиновой кислоты и 1-(адамantan-1-ил)этан1-амина, при этом выбор в качестве фармакофора аминопроизводного адамантана (римантадина) был связан не только с его противовирусной активностью, но в большей степени с антиоксидантическим и иммуномодулирующим действием, в частности с индукцией выработки α - и γ -интерферонов и усилением функциональной активности Т- и В-лимфоцитов [18]. Однако для оценки влияния экспериментального препарата на организм животных необходимо более детальное изучение иммунобиологических реакций.

Цель исследования – изучить эффективность иммунных реакций у морских свинок, инфицированных вирусом бычьего лейкоза, после введения амида бетулиновой кислоты.

Задачи: анализ количественного содержания иммунокомпетентных клеток и функционального состояния нейтрофилов у морских свинок, инфицированных ВЛКРС; оценка иммунологической перестройки на однократное, двукратное и трехкратное введение амида бетулиновой кислоты морским свинкам, инфицированным ВЛКРС; оценка влияния производного бетулиновой кислоты на гуморальный иммунный ответ.

Объекты и методы. Объектом исследования являлись 4–5-месячные морские свинки линии агути, массой 400–500 г, с которыми проводился эксперимент в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г.

Бетулиновая кислота и ее амидное производное были получены на кафедре органической и экологической химии Тюменского государственного университета (проф., д-р хим. наук И.В. Кулаков) и предоставлены нам для изучения биологической активности. Общая методика синтеза исследуемого соединения представлена в работе К.А. Varmina et al. (2025) [18].

Для инфицирования животных использовали 1 мл взвеси лимфоцитов, выделенной из свежеполученной стабилизированной крови больной лейкозом коровы центрифугированием на градиенте плотности 17 %-го раствора рентгеноконтрастного вещества (титр вируса в прямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) составил 1 : 2048), внутрибрюшинно.

С целью изучения эффективности иммунных реакций было отобрано 25 клинически здоровых морских свинок, не имеющих по результатам диагностического исследования в прямой РИФ ВЛКРС, для формирования 5 групп по 5 особей в каждой. Животных 1–4-й групп подвергали инфицированию вирусом бычьего лейкоза, а 5-й группы использовали в качестве негативного контроля. Введение химического соединения 1-й опытной группе производили однократно, подкожно в дозе 40 мкг/кг за 2 ч до инокуляции патогена; 2-й – двукратно, за 2 ч до и через 7 сут после инфицирования тем же способом; 3-й – трехкратно, за 2 ч до, а затем на 7-е и 14-е сут после заражения. 4-я опытная группа не была подвергнута обработке экспериментальным препаратом и служила в качестве позитивного контроля. Через 45 и 90 сут от начала эксперимента осуществляли отбор проб крови из ретроорбитального венозного сплетения для диагностических и иммунологических исследований.

Оценку количественного состава цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), Т-, В-лимфоцитов и постановку теста с нитросиним тетразолием в спонтанном (НСТ_{сп}) и стимулированном (НСТ_{ст}) вариантах с подсчетом коэффициента стимуляции (КС НСТ) осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями по оценке иммунного статуса при лейкозе крупного рогатого скота [19], а активность внутриклеточных компонентов нейтрофилов (миелопероксидаза (МПО), катионные белки (КБ)) – согласно методам Грэхем-Кнолля с использованием бензидина [20] и М.Г. Шубича с бромфеноловым синим [21]. При анализе мазков подсчитывали процент положительно прореагировавших клеток и в соответствии со стандартными методиками рассчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК).

Для постановки прямой РИФ готовили мазки из взвеси лимфоцитов, выделенных из крови морских свинок центрифугированием в градиенте плотности тразографа[®], и окрашивали их сконструированными нами диагностическими флуоресцирующими иммуноглобулинами против ВЛКРС [22]. Непрямую РИФ проводили путем микротитрования сыворотки крови в 96-луночных планшетах (с разведения 1 : 2 до 1 : 4096) с использованием компонентов из набора для диагностики лейкоза в реакции иммунодиффузии (антиген ВЛКРС, положительная сыворотка крови крупного рогатого скота в титре 1 : 2, отрицательная сыворотка крови крупного рогатого ско-

та, ФКП «Курская биофабрика» – «Биок», Россия) и люминесцирующую сыворотку кролика против глобулинов морской свинки (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). За титр антител принимали предельное разведение сыворотки крови, при котором обнаружены антитела. Учет реакций осуществляли по 4-крестовой системе на микроскопе Axsiostar plus (Carl Zeiss, Германия). За положительный результат принимали специфическое свечение комплекса антигена – антитела с оценкой в 3–4 креста.

Расчет средней геометрической величины титра антител проводили в соответствии с МУ 3.1.2943-11 [23].

Для статистической обработки цифрового материала применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с оценкой значимости различий между группами с помощью F-критерия, а также последующим post-hoc анализом по критерию Тьюки для проведения множественных сравнений. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Оценка статистически значимых различий средних значений иммунологических параметров у морских свинок 5-й группы с помощью однофакторного дисперсионного анализа на 45-е сут после введения экспериментального препарата показала наличие неоднородности всех анализируемых показателей: лейкоцитов ($F = 11,36$; $p < 0,001$), лимфоцитов ($F = 13,91$; $p < 0,001$), Т-лимфоцитов ($F = 3,34$; $p < 0,05$), В-лимфоцитов ($F = 61,75$; $p < 0,001$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($F = 26,66$; $p < 0,001$), спонтанного НСТ-теста ($F = 13,58$; $p < 0,001$), стимулированного НСТ-теста ($F = 4,06$; $p < 0,05$), коэффициента стимуляции НСТ ($F = 7,92$; $p < 0,001$), СЦК катионных белков ($F = 27,19$; $p < 0,001$) и СЦК миелопероксидазы ($F = 5,31$; $p < 0,001$).

Концентрация лейкоцитов была в 1,44 раза ($p_1 < 0,01$) выше у морских свинок, инфицированных ВЛКРС (4-я группа), относительно этого показателя в контрольной группе, тогда как у животных, подвергнутых трехкратной обработке производным бетулиновой кислоты, уровень клеток белой крови был ниже соответственно в 1,50 раза ($p_2 < 0,01$) по сравнению с особями, которым был введен экспериментальный препарат однократно; в 1,46 раза ($p_3 < 0,01$) против соответствующего параметра у морских свинок после двукратного его введения и в 1,68 раза ($p_4 < 0,001$) относительно значений у животных 4-й группы (табл. 1).

**Иммунологические параметры у морских свинок
через 45 сут после инфицирования ВЛКРС, М ± m**
Immunological parameters in guinea pigs 45 days after infection with BLV, M ± m

Показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,87±0,05	11,38±0,71	11,04±0,71	7,58±0,21 ^{2,3}	12,76±0,84 ^{1,4}
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	5,72±0,34	6,37±0,48	4,71±0,45 ²	4,42±0,22 ²	7,94±0,36 ^{1,3,4}
Т-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,02±0,04	0,79±0,14	0,85±0,13	0,89±0,06	0,52±0,05 ¹
В-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,47±0,07	0,47±0,09	0,73±0,09	0,33±0,04 ³	2,01±0,13 ^{1,2,3,4}
ЦТЛ, 10 ⁹ /л	0,74±0,12	0,61±0,10	0,77±0,08	0,30±0,004	2,12±0,25 ^{1,2,3,4}
НСТ _{сп.} , ед. оп. пл.	0,15±0,004	0,15±0,007	0,15±0,008	0,15±0,009	0,25±0,02 ^{1,2,3,4}
НСТ _{ст.} , ед. оп. пл.	0,18±0,01	0,20±0,02	0,15±0,009	0,14±0,006 ²	0,20±0,03
КС НСТ	1,19±0,13	1,38±0,12	1,01±0,04 ²	0,95±0,02 ²	0,82±0,03 ^{1,2}
СЦК МПО, у.е.	1,07±0,09	1,70±0,15 ¹	1,52±0,10 ¹	1,29±0,07	1,45±0,02
СЦК КБ, у.е.	1,06±0,03	1,47±0,06 ¹	1,29±0,03 ¹	1,26±0,02 ^{1,2}	1,71±0,06 ^{1,2,3,4}

Здесь и далее: статистически значимое различие ($p_{1234} < 0,05$ и ниже) по критерию Тьюки: 1 – относительно контрольной группы; 2 – относительно 1-й опытной группы; 3 – относительно 2-й опытной группы; 4 – относительно 3-й опытной группы.

Содержание лимфоцитов у особей, инфицированных ВЛКРС, показало выраженные изменения относительно контрольной, а также 2-й и 3-й опытных групп, в которых наблюдали снижение уровня этого параметра соответственно в 1,39 ($p_1 < 0,01$), в 1,68 ($p_3 < 0,001$) и в 1,8 раза ($p_4 < 0,001$). Помимо этого, по сравнению с морскими свинками, подвергнутыми однократному введению производного бетулиновой кислоты, у животных 2-й и 3-й опытных групп, где была предусмотрена неоднократная инокуляция препарата, также происходило снижение концентрации лимфоцитов соответственно в 1,35 ($p_2 < 0,05$) и в 1,44 раза ($p_2 < 0,05$).

У морских свинок, инфицированных ВЛКРС (4-я группа), число лимфоидных клеток увеличивалось за счет пролиферации В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов. В частности их концентрация по сравнению с контрольной группой возрастала соответственно в 4,28 и 2,86 раза ($p_1 < 0,001$), с 1-й группой – в 4,28 и 3,47 раза ($p_2 < 0,001$), со 2-й группой – в 2,75 раза ($p_3 < 0,001$) и по сравнению с 3-й группой – в 6,09 и 7,06 раза ($p_4 < 0,001$). Следует также отметить снижение в 2,1 раза ($p_3 < 0,05$) числа В-лимфоцитов у особей, подвергнутых трехкратной обработке препаратом, относительно этого параметра у животных, которым был введен иммуномодулятор двукратно.

В отличие от других иммунокомпетентных клеток число Т-лимфоцитов подвергалось снижению, но статистически достоверной разницы оно достигало только в группе инфицированных

без предварительной обработки препаратом (4-я группа), где относительно контроля их концентрация уменьшалась в 1,96 раза ($p_1 < 0,05$).

Наиболее выраженные изменения иммунной функции нейтрофилов также были зарегистрированы в 4-й опытной группе, в которой наблюдали увеличение спонтанной НСТ активности. Так, относительно значений этого показателя у интактных животных, а также 1–3-х опытных групп, наблюдали усиление тетразолиевой деятельности в 1,67 раза ($p_{1234} < 0,001$). Следует отметить, что в случае стимуляции клеточной взвеси антигеном интенсивность внутриклеточного метаболизма не претерпевала существенных изменений, за исключением морских свинок, подвергнутых трехкратной обработке производным бетулиновой кислоты (3-я группа), где уровень генерации активных форм кислорода относительно 1-й опытной группы был ниже в 1,43 раза ($p_2 < 0,05$).

Коэффициент стимуляции НСТ, характеризующий готовность нейтрофилов к завершеному фагоцитозу, относительно контрольной группы имел статистически значимое различие только с группой инфицированных ВЛКРС без введения препарата (4-я группа), в которой этот показатель снижался в 1,45 раза ($p_1 < 0,05$). Помимо этого, относительно значений морских свинок, подвергнутых однократной обработке производным бетулиновой кислоты (1-я группа), зарегистрировано снижение КС НСТ во 2-й группе в 1,37 раза ($p_2 < 0,05$), в 3-й группе – в 1,45 раза ($p_2 < 0,01$) и в 4-й группе в – 1,68 раза ($p_2 < 0,001$).

Ферментная активность миелопероксидазы нейтрофилов, так же, как и НСТ-тест, характеризующая кислород-продуцирующую деятельность бактерицидных систем, имела тенденцию к усилению, особенно это касалось 1-й и 2-й опытных групп, в которых после введения препарата наблюдали возрастание СЦК МПО относительно контроля соответственно в 1,59 ($p_1 < 0,01$) и в 1,42 раза ($p_1 < 0,05$).

Более выраженная трансформация была выявлена при анализе содержания катионных белков нейтрофилов – показателя, ответственного за кислород-независимый внутриклеточный метаболизм. В частности СЦК КБ достигал самых высоких значений у животных, инфицированных ВЛКРС (4-я группа), и был выше в 1,61 раза ($p_1 < 0,001$) по сравнению с интактными особями, а также в 1,16–1,32 раза ($p_2 < 0,01$; $p_{34} < 0,001$) относительно 1–3-х групп, в которых была предусмотрена обработка морских свинок препаратом.

Необходимо также отметить, что уровень СЦК КБ в 1–3-х группах относительно контрольной группы также имел значимый рост соответственно в 1,39 ($p_1 < 0,001$), в 1,21 ($p_1 < 0,05$) и 1,19 ($p_1 < 0,05$) раза. Помимо этого, у особей, подвергнутых трехкратному введению экспериментального соединения (3-я группа), активность антимикробных пептидов была в 1,17 раза ниже ($p_2 < 0,05$), чем в группе животных, обработанных однократно (1-я группа).

В соответствии с результатами однофакторного дисперсионного анализа иммунологических параметров морских свинок на 90-е сут эксперимента выявлены статистически значимые различия между группами по содержанию лей-

коцитов ($F = 6,2$; $p < 0,01$), лимфоцитов ($F = 12,99$; $p < 0,001$), В-лимфоцитов ($F = 61,6$; $p < 0,001$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($F = 18,8$; $p < 0,001$), а также по показателям, характеризующим функциональное состояние нейтрофилов, в частности спонтанного НСТ-теста ($F = 7,43$; $p < 0,001$), стимулированного НСТ-теста ($F = 2,95$; $p < 0,05$), коэффициента стимуляции НСТ ($F = 10,8$; $p < 0,001$), СЦК катионных белков ($F = 18,6$; $p < 0,001$) и СЦК миелопероксидазы ($F = 18,2$; $p < 0,001$).

Анализ иммунологических параметров, представленный в таблице 2, показал, что на 90-е сут после инокуляции патогена наблюдалось значимое повышение численности клеток белой крови только в группе особей, инфицированных ВЛКРС (4-я группа), относительно показателей у интактных животных в 1,25 раза ($p_1 < 0,05$), а также по сравнению с 1-й группой в 1,21 раза ($p_2 < 0,05$) и с 3-й группой в 1,35 раза ($p_4 < 0,01$), в которых была произведена обработка морских свинок амидом бетулиновой кислоты соответственно 1 и 3 раза.

Идентичная тенденция изменений была также характерна для числа лимфоцитов. Так, в 4-й группе морских свинок относительно контроля наблюдалось повышение их количества в 1,53 раза ($p_1 < 0,001$), 1-й группы – в 1,66 раза ($p_2 < 0,001$), 2-й – в 1,32 ($p_3 < 0,05$) и 3-й группы – в 1,66 раза ($p_4 < 0,001$). Необходимо также отметить, что концентрация лейкоцитов и лимфоцитов у особей, подвергнутых трехкратному введению препарата, в отличие от животных остальных групп имела некоторую тенденцию к снижению по сравнению с контрольными значениями.

Таблица 2

Иммунологические параметры у морских свинок через 90 сут после инфицирования ВЛКРС, $M \pm m$
Immunological parameters in guinea pigs 90 days after infection with BLV, $M \pm m$

Показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	11,60±0,28	12,00±0,56	12,62±0,36	10,76±0,84	14,58±0,60 ¹²⁴
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	6,07±0,31	5,59±0,31	7,04±0,47	5,60±0,63	9,29±0,31 ¹²³⁴
Т-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,99±0,05	1,09±0,13	0,83±0,09	1,44±0,35	0,81±0,17
В-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,76±0,14	0,69±0,12	1,50±0,05 ²	0,90±0,22	4,16±0,29 ¹²³⁴
ЦТЛ, $10^9/\text{л}$	1,14±0,06	0,55±0,02	0,71±0,08	0,81±0,16	2,32±0,30 ¹²³⁴
НСТ _{сп.} , ед. оп. пл.	0,18±0,005	0,21±0,02	0,14±0,007 ²	0,18±0,01	0,22±0,01 ³
НСТ _{ст.} , ед. оп. пл.	0,17±0,006	0,22±0,02	0,16±0,009 ²	0,18±0,007	0,20±0,01
КС НСТ	0,99±0,04	1,04±0,02	1,13±0,02 ¹	0,99±0,02 ³	0,91±0,02 ²³
СЦК МПО, у.е.	1,17±0,05	1,58±0,10 ¹	1,38±0,08	1,94±0,06 ¹²³	1,20±0,05 ²⁴
СЦК КБ, у.е.	1,16±0,08	1,59±0,07 ¹	1,56±0,09 ¹	1,95±0,06 ¹³	1,10±0,07 ²³⁴

Статистически значимых изменений на 90-е сут, в отличие от предыдущего срока исследования, в содержании Т-лимфоцитов нами не было выявлено, что было связано с усилением пролиферации лейкоцитов и лимфоцитов. Тем не менее следует выделить недостоверное увеличение количества Т-клеток при трехкратном введении экспериментального препарата (3-я группа), несмотря на то, что, как было отмечено ранее, только в этой группе прослеживалось снижение концентрации лейкоцитов и лимфоцитов по сравнению с интактными особями.

Как и в предыдущий срок исследования, происходило выраженное увеличение концентрации В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Так, относительно контрольных значений их количество возросло соответственно в 5,47 ($p_1 < 0,001$) и 2,03 раза ($p_1 < 0,01$), 1-й группы – в 6,03 и 4,22 раза ($p_2 < 0,001$), 2-й – в 2,77 и 3,27 раза ($p_3 < 0,001$) и 3-й группы – в 4,62 и 2,86 раза ($p_4 < 0,001$). Помимо этого, выявлена достоверная разница в содержании В-лимфоцитов между 1-й и 2-й опытными группами, где у последних наблюдали повышение числа этих клеток в 2,17 раза ($p_2 < 0,05$).

Уровень спонтанной генерации активных форм кислорода приобретал максимальные значения у морских свинок, инфицированных вирусом лейкоза, и был выше в 1,57 раза относительно показателей 2-й группы ($p_3 < 0,01$).

Животные, подвергнутые двукратному введению препарата (2-я группа), также имели более низкую тетразолиевую активность как при постановке спонтанного, так и стимулированного НСТ-теста относительно 1-й опытной группы, в которой эти параметры были выше соответственно в 1,5 ($p_2 < 0,01$) и 1,37 раза ($p_2 < 0,05$).

Наиболее высокие значения коэффициент стимуляции НСТ приобретал у особей, обработанных производным бетулиновой кислоты двукратно (2-я группа), и был выше в 1,14 раза по сравнению с контрольной и 3-й опытными группами ($p_{13} < 0,01$), а также в 1,24 раза по сравнению с 4-й группой ($p_3 < 0,001$). Помимо этого, у морских свинок, инфицированных ВЛКРС, этот показатель снижался в 1,14 раза относительно 1-й группы ($p_2 < 0,05$).

В отличие от предыдущего срока исследования уровень СЦК МПО, и особенно СЦК КБ, у особей, инфицированных ВЛКРС (4-я группа), подвергался существенному снижению до уровня контрольной группы, что связано с угнетением

деятельности внутриклеточных бактерицидных компонентов нейтрофилов. В то же время независимо от кратности введения экспериментального препарата происходило усиление функциональной активности лейкоцитов. Так, эти два параметра относительно контроля в 1-й группе увеличивались соответственно в 1,35 ($p_1 < 0,01$) и 1,37 раза ($p_1 < 0,05$), во 2-й – в 1,18 и 1,34 раза ($p_1 < 0,05$) и в 3-й – в 1,66 ($p_1 < 0,001$) и 1,68 раза ($p_1 < 0,001$).

Необходимо отметить, что максимальной активности бактерицидные компоненты нейтрофилов достигали в случае трехкратного введения производного бетулиновой кислоты (3-я группа), в значительной мере превышая значения, установленные в других группах. В частности по сравнению с животными 1-й группы СЦК МПО был выше в 1,23 раза ($p_2 < 0,05$), а относительно 2-й группы – в 1,4 раза ($p_3 < 0,001$). Аналогичная траектория изменений была также характерна и для СЦК КБ, но достоверная разница в 1,25 раза была выявлена только относительно 2-й группы ($p_3 < 0,05$).

У морских свинок, инфицированных ВЛКРС, ферментная активность миелопероксидазы была снижена в 1,32 раза относительно 1-й группы ($p_2 < 0,05$) и в 1,62 раза по сравнению с 3-й группой ($p_4 < 0,001$). В свою очередь содержание катионных белков нейтрофилов уменьшалось относительно соответствующего показателя в 1–3-х группах соответственно в 1,44 ($p_2 < 0,01$), в 1,42 ($p_3 < 0,05$) и в 1,77 раза ($p_4 < 0,001$).

По результатам диагностических исследований в прямой РИФ к 90-м сут от начала эксперимента у 100 % особей 4-й опытной группы, у 80 % – 1-й группы и у 20 % животных 2-й и 3-й групп был выявлен ВЛКРС. У морских свинок контрольной группы реакция была отрицательной.

Следует отметить, что в непрямой РИФ у инфицированных морских свинок, которым не был введен препарат, титр антител варьировал от 1 : 128 до 1 : 2048, тогда как при двукратном и трехкратном введении производного бетулиновой кислоты эти значения были ниже. Так, во 2-й опытной группе при обнаружении антигена в прямой РИФ титр антител составил 1 : 128, а при его отсутствии – от 1 : 8 до 1 : 64, а в 3-й опытной группе – 1 : 64 и 1 : 8 соответственно.

В таблице 3 представлены среднегеометрические титры антител у животных 1–4-х групп.

**Влияние амида бетулиновой кислоты на титр антител
в реакции непрямой иммунофлюоресценции, $M \pm m$**
Effect of betulinic acid amide on the antibody titer in the indirect immunofluorescence reaction, $M \pm m$

Срок исследования, сут	Титры антител в непрямой РИФ, \log_2			
	1-я опытная группа	2-я опытная группа	3-я опытная группа	4-я опытная группа
45	7,60±0,93	7,20±0,97	4,40±0,68	9,00±0,71 ²
90	7,00±0,77	5,80±0,37	4,20±0,73 ¹	7,80±0,37 ²

Примечание: статистически значимое различие ($p_{12} < 0,05$ и ниже) по критерию Тьюки: 1 – относительно 1-й опытной группы; 2 – относительно 3-й опытной группы.

Однофакторный дисперсионный анализ среднегеометрических титров антител выявил статистически значимые различия между группами по их содержанию как на 45-е сут ($F = 5,38$; $p < 0,01$), так и на 90-е сут эксперимента ($F = 6,91$; $p < 0,01$).

Наблюдалось значимое снижение титров антител в 3-й опытной группе относительно особей, инфицированных ВЛКРС (4-я группа), в 2 раза ($p_1 < 0,01$) на 45-е сут и в 1,86 раза ($p_1 < 0,01$) на 90-е сут после инокуляции патогена. Помимо этого статистически достоверная разница среднегеометрических титров антител отмечена между 3-й и 1-й опытными группами, где у животных, подвергнутых однократной обработке препаратом, выявлено их увеличение в 1,67 раза ($p_2 < 0,05$).

Таким образом, инфицирование морских свинок вирусом бычьего лейкоза сопровождалось выраженными изменениями подавляющего большинства анализируемых параметров иммунного статуса. Выявленные отклонения патогномичны для лейкозной инфекции крупного рогатого скота, в частности ранее в других работах также были описаны пролиферация клеток, несущих рецепторы к СЗ компоненту комплемента у коров, инфицированных ВЛКРС [24], цитотоксических Т-лимфоцитов – при экспериментальном заражении овец [25], а также дефекты аэробных и анаэробных бактерицидных систем нейтрофилов [26, 27]. Введение морским свинкам амида бетулиновой кислоты перед инокуляцией патогена способствовало ингибированию клеточного размножения В-кле-

ток и цитотоксических Т-лимфоцитов, а также усиливало деятельность бактерицидных систем нейтрофилов, что связано с иммунологической перестройкой, направленной на снижение вирусной нагрузки, индуцированной действием препарата. Эффективность иммунных реакций повышалась при трехкратной обработке химическим соединением, о чем также свидетельствовало наиболее выраженное снижение титров антител в непрямой РИФ.

Заключение. На основании полученных результатов можно прийти к выводу, что при трехкратном введении с интервалом 7 сут амида бетулиновой кислоты в дозе 40 мкг/кг морским свинкам, инфицированным ВЛКРС, был наиболее выражен иммуномодулирующий эффект, который характеризовался нормализацией числа лейкоцитов, лимфоидных клеток за счет подавления размножения В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов, восстановлением параметров тетразолиевой активности нейтрофилов, а также увеличением количества Т-лимфоцитов в 1,45 раза и нарастанием интенсивности деятельности внутриклеточных компонентов фагоцитов миелопероксидазы и катионных белков в 1,66 и 1,68 раза.

Диагностическое исследование иммунофлюоресцентным методом также указывало на более высокую эффективность трехкратного введения экспериментального препарата, о чем свидетельствовало отсутствие ВЛКРС у 80 % морских свинок, а также снижение среднегеометрического титра антител в 1,86 раза.

Список источников

1. Polat M., Takeshima S.N., Aida Y. Epidemiology and genetic diversity of bovine leukemia virus // Virol. J. 2017. Vol. 14, N 1. Art. 209. DOI: 10.1186/s12985-017-0876-4.
2. Nekouei O., Van Leeuwen J., Stryhn H., et al. Lifetime effects of infection with bovine leukemia virus on longevity and milk production of dairy cows // Prev. Vet. Med. 2016. Vol. 133. P. 1–9. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2016.09.011.

3. Bartlett P.C., Norby B., Byrem T.M., et al. Bovine leukemia virus and cow longevity in Michigan dairy herds // *J. Dairy Sci.* 2013. Vol. 96. P. 1591–1597. DOI: 10.3168/jds.2012-5930.
4. Nishimori A, Konnai S., Okagawa T., et al. *In vitro* and *in vivo* antiviral activity of an anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) rat-bovine chimeric antibody against bovine leukemia virus infection // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, N 4. Art. e0174916. DOI: 10.1371/journal.pone.0174916.
5. Rodríguez S.M., Florins A., Gillet N., et al. Preventive and therapeutic strategies for bovine leukemia virus: lessons for HTLV // *Viruses.* 2011. Vol. 3, N 7. P. 1210–1248. DOI: 10.3390/v3071210.
6. Altanerova V., Holicova D., Kucerova L., et al. Long-term infection with retroviral structural gene vector provides protection against bovine leukemia virus disease in rabbits // *Virology.* 2004. Vol. 329, N 2. P. 434–439. DOI: 10.1016/j.virol.2004.09.001.
7. Murakami H., Murakami-Kawai M., Kamisuki S., et al. Specific antiviral effect of violaceoid E on bovine leukemia virus // *Virology.* 2021. Vol. 562. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.virol.2021.06.010.
8. Kamisuki S., Shibasaki H., Murakami H., et al. Isolation, structural determination, and antiviral activities of metabolites from vanitaracin A-producing *Talaromyces* sp. // *J. Antibiot (Tokyo).* 2023. Vol. 76, N 2. P. 75–82. DOI: 10.1038/s41429-022-00585-9.
9. Murakami H., Fujikawa Y., Mori M., et al. Development of a novel fluorogenic assay method for screening inhibitors of bovine leukemia virus (BLV) protease and identification of mitorubrinic acid as an anti-BLV compound // *Bioscience-Biotechnology-and-Biochemistry.* 2023. Vol. 87, N 9. P. 946–953. DOI: 10.1093/bbb/zbab073.
10. Lou H., Li H., Zhang S., et al. A Review on preparation of betulinic acid and its biological activities // *Molecules.* 2021. Vol. 26, N 18. Art. 5583. DOI: 10.3390/molecules26185583.
11. Renda G., Gökkaya İ., Şöhretoğlu D. Immunomodulatory properties of triterpenes // *Phytochem. Rev.* 2022. Vol. 21, N 2. P. 537–563. DOI: 10.1007/s11101-021-09785-x.
12. Amiri S., Dastghaib S., Ahmadi M., et al. Betulin and its derivatives as novel compounds with different pharmacological effects // *Biotechnol Adv.* 2020. Vol. 38. Art. 107409. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.06.008.
13. Kutkowska J., Strzadala L., Rapak A. Synergistic activity of sorafenib and betulinic acid against clonogenic activity of non-small cell lung cancer cells // *Cancer Sci.* 2017. Vol. 108, N 11. P. 2265–2272. DOI: 10.1111/cas.13386.
14. Jaroszewski B., Jelonek K., Kasperczyk J. Drug Delivery Systems of Betulin and Its Derivatives: An Overview // *Biomedicines.* 2024. Vol. 12, N 6. Art. 1168. DOI: 10.3390/biomedicines12061168.
15. Wimmerová M., Bildziukevich U., Wimmer Z. Selected Plant Triterpenoids and Their Derivatives as Antiviral Agents // *Molecules.* 2023. Vol. 28, N 23. Art. 7718. DOI: 10.3390/molecules28237718.
16. Lin C.K., Tseng C.K., Chen K.H., et al. Betulinic acid exerts anti-hepatitis C virus activity via the suppression of NF- κ B- and MAPK-ERK1/2-mediated COX-2 expression // *Br. J. Pharmacol.* 2015. Vol. 172, N 18. P. 4481–4492. DOI: 10.1111/bph.13233.
17. Савинова О.В., Павлова Н.И., Бореко Е.И. Использование новых производных бетулина в комбинации с ремантадином для ингибирования репродукции вируса гриппа // *Антибиотики и химиотерапия.* 2009. Т. 54, № 5-6. С. 16–20. EDN: RWZXUH.
18. Barmina K.A., Kulakov I.I., Vlasenko V.S., et al. Synthesis and Anti-Leukemia Activity of N-[1-(1-Adamantylethyl)-3-hydroxylup-20(29)-en-28-amide] // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2025. Vol. 51, N 4. P. 1715–1724. DOI: 10.1134/S1068162025600473.
19. Власенко В.С., Бажин М.А., Дудолодова Т.С., и др. Оценка иммунного статуса у крупного рогатого скота при лейкозе. Омск: Вариант-Омск, 2010. 31 с. EDN: SIHVTB.
20. Хейхоу Ф.Г. Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия. М.: Медицина, 1983. 318 с.
21. Шубич М.Г. Выявление катионного белка в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего // *Цитология.* 1974. № 10. С. 1321–1322. EDN: QBTHXD.
22. Новикова Н.Н., Власенко В.С., Вишневский Е.А. Прямая реакция иммунофлюоресценции для диагностики лейкоза крупного рогатого скота // *Ветеринария.* 2024. № 6. С. 17–21. DOI: 10.30896/0042-4846.2024.27.6.17-21.
23. МУ 3.1.2943-11. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифте-

- рия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В). Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200088401>. Ссылка активна: 21.10.2025.
24. Surovas V.M., Tamoshiunas V.I. Immunological study of the T- and B-lymphocytes in normal cows and in chronic lympholeukemia // *Tsitologija*. 1986. Vol. 28, N 4. P. 437–442.
 25. Ward W.H., Dimmock C.K., Eaves F.W. T lymphocyte responses of sheep to bovine leukaemia virus infection // *Immunol. Cell Biol.* 1992. Vol. 70, N 5. P. 329–336. DOI: 10.1038/icb.1992.42.
 26. Narciso V.B., Collet S.G., Girardini L.K., et al. Influence of the Bovine Leukemia Virus on the Immunological Activity by the Neutrophilic Function // *Acta Scientiae Veterinariae*. 2020. Vol. 48. Art. 1745. DOI: 10.22456/1679-9216.102520.
 27. Власенко В.С., Вишнеvский Е.А. Сравнительная характеристика кислородзависимой и кислороднезависимой бактерицидных систем нейтрофилов при лейкозной инфекции // *Вестник КрасГАУ*. 2020. № 11. С. 170–174. DOI: 10.36718/1819-4036-2020-11-170-174.

References

1. Polat M, Takeshima SN, Aida Y. Epidemiology and genetic diversity of bovine leukemia virus. *Viol. J.* 2017;14(1):209. DOI: 10.1186/s12985-017-0876-4.
2. Nekouei O, VanLeeuwen J, Stryhn H, et al. Lifetime effects of infection with bovine leukemia virus on longevity and milk production of dairy cows. *Prev. Vet. Med.* 2016;133:1-9. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2016.09.011.
3. Bartlett PC, Norby B, Byrem TM, et al. Bovine leukemia virus and cow longevity in Michigan dairy herds. *J. Dairy Sci.* 2013;96:1591-1597. DOI: 10.3168/jds.2012-5930.
4. Nishimori A, Konnai S, Okagawa T, et al. *In vitro* and *in vivo* antiviral activity of an anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) rat-bovine chimeric antibody against bovine leukemia virus infection. *PLoS One.* 2017;12(4):e0174916. DOI: 10.1371/journal.pone.0174916.
5. Rodríguez SM., Florins A, Gillet N, et al. Preventive and therapeutic strategies for bovine leukemia virus: lessons for HTLV. *Viruses.* 2011;3(7):1210-48. DOI: 10.3390/v3071210.
6. Altaneroва V, Holicova D, Kucerova L, et al. Long-term infection with retroviral structural gene vector provides protection against bovine leukemia virus disease in rabbits. *Virology.* 2004;329(2):434-9. DOI: 10.1016/j.virol.2004.09.001.
7. Murakami H, Murakami-Kawai M, Kamisuki S, et al. Specific antiviral effect of violaceoid E on bovine leukemia virus. *Virology.* 2021;562:1-8. DOI: 10.1016/j.virol.2021.06.010.
8. Kamisuki S, Shibasaki H, Murakami H, et al. Isolation, structural determination, and antiviral activities of metabolites from vanitaracin A-producing *Talaromyces* sp. *J. Antibiot (Tokyo).* 2023;76(2):75-82. DOI: 10.1038/s41429-022-00585-9.
9. Murakami H, Fujikawa Y, Mori M, et al. Development of a novel fluorogenic assay method for screening inhibitors of bovine leukemia virus (BLV) protease and identification of mitorubrinic acid as an anti-BLV compound. *Bioscience-Biotechnology-and-Biochemistry.* 2023;87(9):946-53. DOI: 10.1093/bbb/zbad073.
10. Lou H, Li H, Zhang S, et al. A Review on preparation of betulinic acid and its biological activities. *Molecules.* 2021;26(18):5583. DOI: 10.3390/molecules26185583.
11. Renda G, Gökkaya İ, Şöhretoğlu D. Immunomodulatory properties of triterpenes. *Phytochem. Rev.* 2022;21(2):537-63. DOI: 10.1007/s11101-021-09785-x.
12. Amiri S, Dastghaib S, Ahmadi M, et al. Betulin and its derivatives as novel compounds with different pharmacological effects. *Biotechnol Adv.* 2020;38:107409. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.06.008.
13. Kutkowska J, Strzadala L, Rapak A. Synergistic activity of sorafenib and betulinic acid against clonogenic activity of non-small cell lung cancer cells. *Cancer Sci.* 2017;108(11):2265-2272. DOI: 10.1111/cas.13386.
14. Jaroszewski B, Jelonek K, Kasperczyk J. Drug Delivery Systems of Betulin and Its Derivatives: An Overview. *Biomedicines.* 2024;12(6):1168. DOI: 10.3390/biomedicines12061168.
15. Wimmerová M, Bildziukevich U, Wimmer Z. Selected Plant Triterpenoids and Their Derivatives as Antiviral Agents. *Molecules.* 2023;28(23):7718. DOI: 10.3390/molecules28237718.

16. Lin CK, Tseng CK, Chen KH, et al. Betulinic acid exerts anti-hepatitis C virus activity via the suppression of NF- κ B- and MAPK-ERK1/2-mediated COX-2 expression. *Br. J. Pharmacol.* 2015;172(18):4481-4492. DOI: 10.1111/bph.13233.
17. Savinova OV, Pavlova NI, Boreko EI. New betulin derivatives in combination with rimantadine for inhibition of influenza virus reproduction. *Antibiotics and chemotherapy.* 2009;54(5-6):16-20. (In Russ.). EDN: RWZXUH.
18. Barmina KA, Kulakov II, Vlasenko VS, et al. Synthesis and Anti-Leukemia Activity of N-[1-(1-Adamantylethyl)-3-hydroxylup-20(29)-en-28-amide. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2025;51(4):1715-1724. DOI: 10.1134/S1068162025600473.
19. Vlasenko VS, Bazhin MA, Dudoladova TS, et al. Ocenka immunnogo statusa u krupnogo rogatogo skota pri lejkoze. Omsk: Variant-Omsk; 2010. 31 p. (In Russ.). EDN: SIHVTB.
20. Heihou FGJ, Quagliano D. *Hematological Cytochemistry.* Moscow: Medicine;1983. 318 p. (In Russ.).
21. Shubich MG. Detection of cationic protein in the cytoplasm of leukocytes using bromophenol blue. *Cytology.* 1974;10:1321-1322. (In Russ.). EDN: QBTHXD.
22. Novikova NN, Vlasenko VS, Vishnevsky EA. Direct immunofluorescence reaction for the diagnosis of bovine leukemia virus. *Veterinary medicine.* 2024;6:17-21. (In Russ.). DOI: 10.30896/0042-4846.2024.27.6.17-21.
23. MU 3.1.2943-11. Organizaciya i provedenie serologicheskogo monitoringa sostoyaniya kollektivnogo immuniteta k infekciyam, upravlyaemym sredstvami specificheskoy profilaktiki (difteriya, stolbnyak, koklyush, kor', krasnuha, epidemicheskij parotit, poliomielit, gepatit V). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200088401>. Accessed: 21.10.2025. (In Russ.).
24. Surovas VM, Tamoshiunas VI. Immunological study of the T- and B-lymphocytes in normal cows and in chronic lympholeukemia. *Tsitologija.* 1986;28(4):437-442.
25. Ward WH, Dimmock CK, Eaves FW. T lymphocyte responses of sheep to bovine leukaemia virus infection. *Immunol. Cell Biol.* 1992;70(5):329-336. DOI: 10.1038/icb.1992.42.
26. Narciso VB, Collet SG, Girardini LK, et al. Influence of the Bovine Leukemia Virus on the Immunological Activity by the Neutrophilic Function. *Acta Scientiae Veterinariae.* 2020;48:1745. DOI: 10.22456/1679-9216.102520.
27. Vlasenko VS, Vishnevsky EA. Comparative analysis of oxygen-dependent and oxygen-independent bactericidal systems of neutrophils in leukemic infectious disease. *Bulletin of KrasGAU.* 2020;11(164):170-174. (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2020-11-170-174.

Статья принята к публикации 24.11.2025 / The article accepted for publication 24.11.2025.

Информация об авторах:

Наталья Николаевна Новикова, ведущий научный сотрудник лаборатории животноводства, кандидат ветеринарных наук

Ксения Алексеевна Бармина, младший научный сотрудник лаборатории эпизоотологии и мер борьбы с туберкулезом

Василий Сергеевич Власенко, главный научный сотрудник лаборатории эпизоотологии и мер борьбы с туберкулезом, доктор биологических наук, профессор

Евгений Алексеевич Вишневский, старший научный сотрудник лаборатории эпизоотологии и мер борьбы с туберкулезом, кандидат ветеринарных наук

Information about the authors:

Natalia Nikolaevna Novikova, Leading Researcher, Animal Husbandry Laboratory, Candidate of Veterinary Sciences

Ksenia Alekseevna Barmina, Junior Researcher, Laboratory of Epizootology and Tuberculosis Control

Vasily Sergeevich Vlasenko, Chief Researcher, Laboratory of Epizootology and Tuberculosis Control, Doctor of Biological Sciences, Professor

Evgeny Alekseevich Vishnevsky, Senior Researcher, Laboratory of Epizootology and Tuberculosis Control, Candidate of Veterinary Sciences