

ИММУННЫЙ ОТВЕТ У ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЛЕЙКОЗЕ РАУШЕРА С ПРИМЕНЕНИЕМ МОНОНУКЛЕАРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И СУБАЛИНА

¹Русакова Я.Л., ^{2,3}Магер С.Н., ²Храмцов В.В., ²Агаркова Т.А.,

²Двоеглазов Н.Г., ²Осипова Н.А.

¹*Научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина*

Новосибирск, Россия

²*Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук*

Новосибирская область, р.п. Краснообск, Россия

³*Новосибирский государственный аграрный университет*

Новосибирск, Россия

Представлены результаты воздействия иммуномодулирующих биологически активных препаратов на иммунный ответ у лабораторных животных. Для изучения процессов использована модель экспериментального лейкоза Раушера на мышах чистых линий. Изучены морфологические изменения периферической крови мышей линии Bagg Albino C (BALB/c) при экспериментальном лейкозе Раушера после применения препаратов моноклеарных стволовых клеток и Субалина. Для эксперимента сформированы группы животных: контрольная и три опытные (инфицированные). Животных опытных групп исследовали одновременно путем внутрибрюшинного введения соответствующего биоматериала. Выявлено, что использование моноклеарных стволовых клеток и Субалина не продлевает срок жизни зараженных животных. В течение периода наблюдения все инфицированные мыши погибли в течение 11 мес. После заражения лейкозом Раушера происходит количественное и качественное изменение клеток крови. В лейкограмме отмечен сдвиг влево, выявлены эозинофилия и моноцитоз. В процессе экспериментального воспроизведения хронической формы болезни оценивали размеры селезенки мышей. Отмечено увеличение селезенки в экспериментальной группе животных, инфицированных вирусом лейкоза Раушера, на 4-й неделе после заражения. Установлено, что Субалин оказывает выраженное влияние на выравнивание гематологических показателей и лейкопозз инфицированных мышей. В группе, где применяли стволовые клетки вместе с антигеном, зарегистрировано некоторое снижение количества лимфоцитов и увеличение палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. В опытных группах с применением моноклеарных стволовых клеток и Субалина отмечено увеличение юных клеток в лейкограмме.

Ключевые слова: экспериментальный лейкоз Раушера, стволовые клетки, Субалин, гематологические изменения

IMMUNE RESPONSE IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL RAUSCHER LEUKEMIA TO MONONUCLEAR STEM CELLS AND SUBALIN

¹Rusakova Ya.L., ^{2,3}Mager S.N., ²Khramtsov V.V., ²Agarkova T.A.,

²Dvoeglazov N.G., ²Osipova N.A.

¹*E.N. Meshalkin Blood Circulation Pathology Research Institute*
Novosibirsk, Russia

²*Siberian Federal Scientific Center of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences*
Krasnoobsk, Novosibirsk region, Russia

³*Novosibirsk State Agrarian University*
Novosibirsk, Russia

The results of the effect of immunomodulating biologically active drugs on the immune response of laboratory animals are presented. To study the processes, a model of experimental Rauscher leukemia was used in mice of pure lines. The morphological changes in the peripheral blood of Bagg

Albino C (BALB / c) mice with experimental Rauscher's leukemia after the use of mononuclear stem cell and Subalin preparations were studied. Groups of animals were formed for the experiment: control and three experimental (infected). The animals of the experimental groups were examined simultaneously by intraperitoneal injection of the appropriate biomaterial. It was found that the use of mononuclear stem cells and Subalin does not prolong the life of infected animals. During the observation period, all infected mice died within 11 months. After infection with Rauscher leukemia, a quantitative and qualitative change in blood cells occurs. A shift to the left was noted in the leukogram, eosinophilia and monocytosis were revealed. In the process of experimental reproduction of the chronic form of the disease, the size of the spleen of mice was estimated. An increase in the spleen was observed in the experimental group of animals infected with the Rauscher leukemia virus on the 4th week after infection. It was found that Subalin has a pronounced effect on the leveling of hematological parameters and leukopoiesis in infected mice. In the group where stem cells were used together with the antigen, a slight decrease in the number of lymphocytes and an increase in stab and segmented neutrophils were recorded. In the experimental groups with the use of mononuclear stem cells and Subalin, an increase in young cells in the leukogram was noted.

Keywords: experimental Rauscher leukemia, stem cells, Subalin, hematological changes

Для цитирования: Русакова Я.Л., Магер С.Н., Храмов В.В., Агаркова Т.А., Двоглазов Н.Г., Осипова Н.А. Иммунный ответ у животных при экспериментальном лейкозе Раушера с применением моноклеарных стволовых клеток и Субалина // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. 2020. Т. 50. № 6. С. 60–67. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2020-6-7>

For citation: Rusakova Ya.L., Mager S.N., Khramtsov V.V., Agarkova T.A., Dvoeglazov N.G., Osipova N.A. Immune response in animals with experimental Rauscher leukemia to mononuclear stem cells and Subalin. *Sibirskii vestnik sel'skokhozyaistvennoi nauki* = *Siberian Herald of Agricultural Science*, 2020, vol. 50, no. 6, pp. 60–67. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2020-6-7>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из моделей для изучения процессов лейкемий служит экспериментальный лейкоз Раушера на мышах чистых линий. Мыши часто выступают в качестве экспериментальной модели для воспроизведения лейкозного процесса как других животных, так и человека [1, 2]. Инфекция восприимчивых мышей, таких как BALB/c, вызванная вирусом Раушера, приводит к быстрой постоянной виремии, пролиферации эритроидных клеток-предшественников, анемии и спленомегалии [3] и протекает у мышей чаще в виде эритроблостоza, реже – лимфолейкоза или миелолейкоза [4]. Вирус вызывает иммунодепрессию в организме восприимчивых мышей, сходную с механизмами вирусов кори, вируса иммунодефицита человека и цитомегаловируса [5].

Экспериментальные данные определенно свидетельствуют о том, что при лейкозе довольно быстро вовлекаются в процесс полипотентные стволовые клетки и клетки-пред-

шественники. Данные по изучению влияния стволовых клеток при лейкозе на механизм развития и тяжесть процесса открывают новые возможности по их использованию для терапии онкологических заболеваний [6–9]. Также существует множество данных о противоопухолевом эффекте от применения препаратов различного происхождения, например, полисахаридов морского генеза [10] или различных иммуномодуляторов [11–14].

В настоящее время недостаточно изучены вопросы специфического и неспецифического воздействия иммуномодулирующих биологически активных препаратов (в том числе пробиотиков и стволовых клеток), а также оценки их профилактической эффективности при экспериментальном лейкозе [15–17].

Цель исследований – изучить особенности иммунного ответа у лабораторных мышей линии BALB/c на введение вируса лейкоза Раушера с последующим применением моноклеарных стволовых клеток и Субалина.

Объект и предмет исследований – экспериментальная модель вируса лейкоза Раушера, воспроизведенная на мышах линии BALB/c.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе кафедры хирургии и внутренних незаразных болезней Новосибирского государственного аграрного университета, лаборатории лейкозов Института экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока Сибирского федерального научного центра агробιοтехнологий Российской академии наук, лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии ННИИПК Росмедтехнологий. Оценка функциональной активности лимфоидных клеток *in vitro* при тестировании спонтанной и *T*- и *B*-митоген-индуцированной пролиферации клеток селезенки проведена на базе Научно-исследовательского института клинической иммунологии.

Животные были разделены на четыре группы по девять голов в каждой.

1. АГ – антиген (животные, экспериментально зараженные вирусом лейкоза Раушера).
2. АГ + СК (дополнительно введены стволовые клетки).
3. АГ + Субалин (дополнительно введен Субалин).
4. Здоровые животные (контроль).

Животных во всех группах исследовали одновременно путем внутрибрюшинного введения соответствующего биоматериала.

В группе АГ животных заражали вирусом лейкоза Раушера. Титр вируса считали по доле селезенки зараженной мыши. Инфицированные мыши высокоразвитых линий BALB/c приобретены в Институте фармакологии (г. Томск).

Для экспериментального воспроизведения инфекции вируса Раушера использовали селезенку массой 200 мг. Материал суспендировали с 200 мкл физиологического раствора, центрифугировали при 1000 об/5 мин, собирали надосадок, доводили до начального объема 200 мкл и разводили в

100 мл физиологического раствора. Для заражения одного животного брали 0,1 мл надосадочной жидкости (1/1000 часть селезенки). В группе АГ + СК каждому животному вводили АГ в той же дозировке и мононуклеарные стволовые клетки, выделенные из костного мозга мышей той же линии в расчете 750 тыс. клеток на животное.

В группе АГ + Субалин кроме АГ в указанной дозировке (1/1000 часть селезенки) каждому животному вводили препарат Субалин в количестве 1,5 дозы (доза отработана в предварительных опытах). Контролем служила группа здоровых животных, которым вводили физиологический раствор в объеме 0,5 мл.

Для изучения особенностей иммунологического реагирования у мышей экспериментальных групп через 2 и 7 мес после заражения произведены лабораторные, гематологические, морфологические и радиометрические исследования. Методом микроскопирования в крови определяли абсолютное количество лейкоцитов и эритроцитов с последующим выведением лейкоцитарной формулы.

Для оценки функциональной активности лимфоидных клеток изучали влияние антигена и антиген + СК на спонтанную и стимулированную митогенами пролиферацию спленоцитов. Пролиферативную активность клеток оценивали по включению H^3 -тимидина в ДНК делящихся клеток.

Результаты оценивали в импульсах в минуту (имп/мин) на 100×10^3 клеток, подсчитывали средние значения по триплету. Оценка данных проведена в абсолютных значениях.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом подсчета средних арифметических (M), стандартных ошибок (m). Уровень значимости различий вариационных рядов оценивали параметрическим *t*-критерием Стьюдента. Полученные первичные данные обработаны статистически с использованием стандартного программного обеспечения Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В лабораторных условиях экспериментально воспроизведена хроническая форма лейкоза Раушера мышей. Наблюдение за мышами проводили в течение 11 мес. Путем пальпаторного метода исследования определяли размеры селезенки (1–2 раза в неделю). В группе АГ увеличение селезенки у животных произошло на 4-й неделе после заражения.

В группе АГ + СК первое животное погибло через 3 мес после заражения, остальные в течение следующих 9 мес.

В группе АГ + Субалин в течение первых 2 мес погибли 55,5% животных. В дальнейшем каждый месяц погибали по одному животному и к 8-му месяцу погибли все животные.

Таким образом, отмечены хроническое развитие лейкоза Раушера у животных, которым вводили вирус, а также ингибция развития инфекции у мышей, которым вместе с вирусом Раушера вводили стволовые клетки.

Результаты гематологического исследования экспериментальных животных мето-

дом световой микроскопии представлены в табл. 1.

Через 7 мес после заражения наблюдали появление базофильных клеток у животных в экспериментальных группах. В контрольной группе здоровых животных наблюдали достоверное увеличение палочкоядерных нейтрофилов и уменьшение моноцитов более, чем в 3 раза. В группе АГ также регистрировали достоверное в 4 раза снижение моноцитов, в группе АГ + Субалин – увеличение юных клеток в 2 раза.

В группе АГ + СК, кроме появления базофильных клеток, через 2 мес отмечалось увеличение эозинофилов и палочкоядерных нейтрофилов. Количество сегментоядерных нейтрофилов достоверно снижено по отношению к контрольной группе. Появление базофилов в крови инфицированных животных может подтверждать развитие миелоидного лейкоза. Относительная монопения и нейтрофилия с появлением юных клеток в группе АГ также свидетельствует о развитии лейкемии.

Количественные изменения при гематологическом исследовании показали раз-

Табл. 1. Средние показатели лейкоцитарной формулы в мазках крови мышей BALB/c, $n = 9$, % от 100 клеток

Table 1. Average leukocyte counts in blood smears of BALB/c mice, $n = 9$, % of 100 cells

Группа	Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы			Лимфоциты	Моноциты
			юные	палочко-ядерные	сегментоядерные		
Через 2 мес эксперимента							
Здоровые животные	—	0,44 ± 0,1	—	0,34 ± 0,2	35,9 ± 3,2	62,6 ± 3,8	0,67 ± 0,6
АГ	0,1 ± 0,1	0,35 ± 0,15	1,22 ± 0,23*	14,7 ± 0,4	54 ± 2,9*	28,8 ± 2,9	0,9 ± 0,3
АГ + СК	—	1 ± 0,7	0,5 ± 0,33	5,5 ± 0,7	29,0 ± 5,9	53,5 ± 8,7	11,5 ± 1,4**
АГ + Субалин	0,1 ± 0,1	1,0 ± 0,01	1,5 ± 0,14	5,02 ± 1,0	11,03 ± 2,25	76,2 ± 2,5	5,12 ± 0,22*
Через 7 мес эксперимента							
Здоровые животные	—	0,4 ± 0,15	—	0,44 ± 0,2	40,8 ± 2,3	59,1 ± 3,4	1,0 ± 0,2
АГ	0,1 ± 0,1	15,0 ± 0,5**	0,8 ± 0,5*	16,9 ± 1,2	14,1 ± 1,9**	39,8 ± 2,0	13,3 ± 0,7**
АГ + СК	0,6 ± 0,41	1,8 ± 0,7	1,6 ± 1,2	9,2 ± 5,2	40,6 ± 3,3	38,2 ± 4,4	8,0 ± 3,5
АГ + Субалин	0,11 ± 0,1	0,5 ± 0,2**	3,14 ± 0,05**	8,15 ± 2,04*	12,1 ± 2,08	72,5 ± 2,95	2,72 ± 0,43**

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ – разница достоверна в сопоставлении с данными одной и той же группы в разные периоды времени (2-й и 7-й мес эксперимента).

витие анемии в группе АГ и увеличение абсолютного числа лейкоцитов в группе АГ + СК, что отражено в табл. 2.

Количество лейкоцитов в группе АГ через 2 мес уменьшилось в 2 раза по сравнению с контролем. Через 7 мес количество лейкоцитов в этих группах достоверно не отличалось.

Изменения количества лейкоцитов в группе АГ + Субалин не имели достоверных различий. Различия в группе АГ + СК были выраженными, но из-за небольшого количества оставшихся живых животных в опытной группе анализировать данные не представлялось возможным.

В группе АГ + Субалин достоверно отмечено снижение количества эритроцитов в 1,5 раза по сравнению с контролем. В группе АГ наблюдали снижение в 2 раза в 2 мес и в 3 раза к 7-му месяцу.

Результаты исследования влияния антигена и стволовых клеток на спонтанную и стимулированную пролиферацию спленоцитов представлены в табл. 3.

У инфицированных вирусом Раушера мышей снижается митоген-стимулированная пролиферация (в группах здоровые животные/АГ равно 30667/1998 на 6-й месяц и 53681/21287 на 9-й месяц), что является одним из характерных признаков развития иммуносупрессии. Введение стволовых клеток с АГ не стимулирует уровень ConA пролиферативной активности на 6-й месяц: здоровые животные/АГ/АГ + СК равно 30667/1998/1209. Однако на 7-й месяц наблюдения спонтанная пролиферация в группе АГ + СК возрастает в 1,3 раза (АГ/АГ + СК равно 3883/5091), при увеличении ConA пролиферации в группе АГ + СК в 3,3 раза (АГ/АГ + СК равно 1016/3347). Эти

Табл. 2. Количество эритроцитов и лейкоцитов у животных опытных и контрольной групп в 1 мкл крови после заражения, $n = 9$

Table 2. The number of erythrocytes and leukocytes in animals of the experimental and control groups in 1 μ l of blood after infection, $n = 9$

Группа	Эритроциты, абсолютное число		Лейкоциты, абсолютное число	
	через 2 мес	через 7 мес	через 2 мес	через 7 мес
Здоровые животные	$10,3 \times 10^6 \pm 0,4$	$9,3 \times 10^6 \pm 0,35$	$8,2 \times 10^6 \pm 1,2$	$7,8 \times 10^6 \pm 0,9$
АГ	$5,4 \times 10^6 \pm 0,4^{**}$	$3,7 \times 10^6 \pm 0,2^*$	$4,2 \times 10^6 \pm 0,7^*$	$5,1 \times 10^6 \pm 0,7$
АГ + СК	$9,1 \times 10^6 \pm 0,29$	$8,5 \times 10^6 \pm 2,3$	$4,7 \times 10^6 \pm 0,3^*$	$16,9 \times 10^6 \pm 9,0^*$
АГ + Субалин	$6,6 \times 10^6 \pm 1,2^*$	$6,1 \times 10^6 \pm 0,8^*$	$5,2 \times 10^6 \pm 0,7^*$	$8,2 \times 10^6 \pm 0,9$

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,005$ – разница между опытной и контрольной группой за один и тот же период времени.

Табл. 3. Уровень спонтанной и стимулированной митогенами пролиферации спленоцитов у мышей экспериментальных и контрольной групп, имп/мин

Table 3. The level of spontaneous and mitogen-stimulated proliferation of splenocytes in mice of the experimental and control groups, imp / min

Группа	Период исследования								
	через 6 мес			через 7 мес			через 9 мес		
	Спон	ConA	PWM	Спон	ConA	PWM	Спон	ConA	PWM
Здоровые животные	8136	30667	2097				1578,5	53681,5	11557
АГ	1131	1998	1242	3883	1016	50	2601	21287	20266,5
АГ + СК	2034	1209	836	5091	3347	39,4			

результаты отражают развитие инфекционного вирусного процесса, предопределяющего в последующем развитие лейкоза, но требуют дополнительных исследований по изучению воздействия стволовых клеток на пролиферацию спленоцитов у мышей.

ВЫВОДЫ

1. Смертность животных, инфицированных вирусом Раушера мышей линии BALB/c, составила 100% в течение 11 мес.
2. Заражение вирусом Раушера мышей вызывало изменения гематологической картины крови, которые выразились в нарастающей эритропении и снижении количества лейкоцитов ко 2-му месяцу наблюдения и нормализации их уровня к 11-му месяцу, перед терминальной стадией, в лейкограмме отмечен сдвиг влево, выявлены эозинофилия и моноцитоз.
3. Одновременное введение животным АГ и Субалина не повлияло на динамику гематологических показателей, но снизило их выраженность по сравнению с группой АГ. Было установлено развитие анемии у мышей в группе АГ и лейкоцитоза в группе АГ + СК.
4. Митоген-стимулированная пролиферация спленоцитов у инфицированных мышей снизилась и введение стволовых клеток не оказывало стимулирующего эффекта на пролиферативную активность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Peng C. Chronic Myeloid Leukemia (CML) Mouse Model in Translational Research // *Methods in Molecular Biology*. 2016. P. 225–243.
2. Попова Н.А. Модели экспериментальной онкологии // *Соросовский образовательный журнал*. 2000. Т. 6. № 8. С. 33–38.
3. Forger J.M., Cerny J. Thymic Hormone Modulation of Leukemogenic Virus Replication // *Cancer Research*. 1976. N 36. P. 2048–2052.
4. Симонян Г.А., Хусамутдинов Ф.Ф. Ветеринарная гематология: монография. М.: Колос, 1995. 223 с.
5. Nanche D., Oldstone M. Generalized immunosuppression: how viruses undermine the im-

mune response // *Cellular and molecular life sciences (CMLS)*. 2000. Vol. 57 (10). P. 1399–1407.

6. Dreger P., Montserrat E. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia // *Leukemia*. 2002. Vol. 16(6). P. 985–992.
7. Ruble G., Wu C., Squire R.A., Gansow O.A., Strand M. The use of ²¹²Pb-Labeled monoclonal antibody in the treatment of murine erythroleukemia // *International Journal of Radiation Oncology*. 1996. Vol. 34. N 3. P. 609–616.
8. Iwai H., Day N.K., Hamada N., Inaba M.M., Ikehara S. Bone marrow transplantation therapy using resistant donors for retrovirus-induced leukemia in mice // *Clin Exp Immunol*. 1994. Vol. 95 (1). P. 135–140.
9. Zhigang Zhao, Xiaoqiong Tang, Yong You, Weiming Li, Fang Liu, Ping Zou. Assessment of bone marrow mesenchymal stem cell biological characteristics and support hemopoiesis function in patients with chronic myeloid leukemia // *Leukemia Research*. 2006. N 30. P. 993–1003.
10. Шапошникова Г.М., Бородин Н.П., Снегирева А.Е., Шевлягин В.Я., Лоевко Ю.Н., Попов А.М., Артюков А.А., Еляков Г.Б. Ингибирующее влияние полисахаридов морского генеза на развитие вирусиндуцированного лейкоза Раушера // *Доклады академии наук*. 1992. Т. 324. № 4. С. 881–884.
11. Hook L.M., Jude B.A., Ter-Grigoriou V.S., Hartley J.W., Morse III H.C., Trainin Z., Toder V., Chervonsky A.V., Golovkina T.V. Characterization of a Novel Murine Retrovirus Mixture That Facilitates Hematopoiesis // *Journal of virology*. 2002. Dec. ASM Journals. P. 12112–12122. DOI: 10.1128/jvi.76.23.12112-12122.2002.
12. Kawabata H., Niwa A., Tsuji-Kawahara S., Uenishi H. Peptide-induced immune protection of CD8+ T cell-deficient mice against Friend retrovirus-induced disease // *International Immunology*. 2006. Vol. 18 (1). P. 183–98.
13. Brundu S., Palma L., Picceri G.G., Ligi D., Orlandi C., Galluzzi L., Chiarantini L., Casabianca A., Schiavano G.F., Santi M., Mannello F., Green K., Smietana M., Magnani M., Fraternale A. Glutathione Depletion Is Linked with Th2 Polarization in Mice with a Retrovirus-Induced Immunodeficiency Syndrome, Murine AIDS: Role of Proglutathione Molecules as Immunotherapeutics // *Journal of Virology*. 2016. Vol. 90 (16). P. 7118–7130.

14. Калиш С.В., Лямина С.В., Раецкая А.А., Буданова О.П., Мальшев И.Ю. Программирование противоопухолевого иммунного ответа *in vitro* и его использование для остановки пролиферации опухолевых клеток и увеличения продолжительности жизни мышей с карциномой *in vivo* // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017. № 4. С. 67–73.
15. Antunes I., Tolaini M., Kissenpfennig A., Iwashiro M., Kuribayashi K., Malissen B., Hasenkrug K., Kassiotis G. Retrovirus-specificity of regulatory T cells is neither present nor required in preventing retrovirus-induced bone marrow immune pathology // *G. Immunity*. 2008. Vol. 29 (5). P. 782–794.
16. Бергольц В.М., Кисляк Н.С., Еремеев В.С. Иммунология и иммунотерапия лейкоза: монография. М.: Медицина, 1978. 404 с.
17. Сорокулова И.Б., Белявская В.А., Масычева В.И., Смирнов В.В. Рекомбинантные пробиотики: проблемы и перспективы использования для медицины и ветеринарии // Вестник РАМН. 1997. № 3. С. 46–49.
8. Iwai H., Day N.K., Hamada N., Inaba M.M., Ikehara S. Bone marrow transplantation therapy using resistant donors for retrovirus-induced leukemia in mice *Clin Exp Immunol*, 1994, vol. 95 (1), pp. 135–140.
9. Zhigang Zhao, Xiaoqiong Tang, Yong You, Weiming Li, Fang Liu, Ping Zou. Assessment of bone marrow mesenchymal stem cell biological characteristics and support hemotopoiesis function in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia Research*, 2006, no. 30, pp. 993–1003.
10. Shaposhnikova G.M., Borodina N.P., Snegireva A.E., Shevlyagin V.Ya., Loenko Yu.N., Popov A.M., Artyukov A.A., Elyakov G.B. The inhibitory effect of marine polysaccharides on the development of virus-induced Rauscher leukemia. *Doklady akademii nauk*, 1992, vol. 324, no. 4, pp. 881–884. (In Russian).
11. Hook L.M., Jude B.A., Ter-Grigorov V.S., Hartley J.W., Morse III H.C., Trainin Z., Toder V., Chervonsky A.V., Golovkina T.V. Characterization of a Novel Murine Retrovirus Mixture That Facilitates Hematopoiesis. *Journal of virology*. 2002, Dec, ASM Journals, pp. 12112–12122. DOI: 10.1128/jvi.76.23.12112-12122.2002.
12. Kawabata H., Niwa A., Tsuji-Kawahara S., Uenishi H. Peptide-induced immune protection of CD8⁺ T cell-deficient mice against Friend retrovirus-induced disease. *International Immunology*, 2006, vol. 18 (1), pp. 183–198.
13. Brundu S., Palma L., Picceri G.G., Ligi D., Orlandi C., Galluzzi L., Chiarantini L., Casabianca A., Schiavano G.F., Santi M., Mannello F., Green K., Smietana M., Magnani M., Fraternali A. Glutathione Depletion Is Linked with Th2 Polarization in Mice with a Retrovirus-Induced Immunodeficiency Syndrome, Murine AIDS: Role of Proglutathione Molecules as Immunotherapeutics. *Journal of Virology*, 2016, vol. 90 (16), pp. 7118–7130.
14. Kalish S.V., Lyamina S.V., Raetskaya A.A., Budanova O.P., Malyshev I.Yu. Programming an anti-tumor immune response in vitro and its application to stop the growth of tumor cells and prolonging the lifespan of mice with carcinoma in vivo. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2017, no. 4, pp.67–73. (In Russian).
15. Antunes I., Tolaini M., Kissenpfennig A., Iwashiro M., Kuribayashi K., Malissen B.,

REFERENCES

1. Peng C. Chronic Myeloid Leukemia (CML) Mouse Model in Translational Research. *Methods in Molecular Biology*, 2016, pp. 225–243.
2. Popova N.A. Experimental Oncology Models. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal = Soros Science Educational Journal*, 2000, vol. 6, no. 8, pp. 33–38. (In Russian).
3. Forger J.M., Cerny J. Thymic Hormone Modulation of Leukemogenic Virus Replication. *Cancer Research*, 1976, no. 36, pp. 2048–2052.
4. Simonyan G.A., Khisamutdinov F.F. *Veterinary hematology*, Moscow, Kolos, 1995, 223 s. (In Russian).
5. Naniche D., Oldstone M. Generalized immunosuppression: how viruses undermine the immune response. *Cellular and molecular life sciences (CMLS)*, 2000, vol. 57(10), pp. 1399–1407.
6. Dreger P., Montserrat E. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2002, no. 16 (6), pp. 985–992.
7. Ruble G., Wu C., Squire R.A., Ganswo O.A., Strand M. The use of ²¹²Pb-Labeled monoclonal antibody in the treatment of murine erythroleukemia. *International Journal of Radiation Oncology*, 1996, vol. 34 no. 3, pp. 609–616.

- Hasenkrug K., Kassiotis G. Retrovirus-specificity of regulatory T cells is neither present nor required in preventing retrovirus-induced bone marrow immune pathology. *G. Immunity*, 2008, vol. 29 (5), pp. 782–794.
16. Bergol'ts V.M., Kislyak N.S., Ereemeev V.S. *Immunology and immunotherapy of leukemia*. Moscow, Meditsina, 1978, 404 p. (In Russian).
17. Sorokulova I.B., Belyavskaya V.A., Masycheva V.I., Smirnov V.V. Recombinant probiotics: problems and prospects of use for medicine and veterinary medicine. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 1997, no. 3, pp. 46–49. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Русакова Я.Л., младший научный сотрудник
Магер С.Н., доктор биологических наук, руководитель

Храмцов В.В., доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник

✉ **Агаркова Т.А.**, кандидат ветеринарных наук, заведующая лабораторией, старший научный сотрудник; **адрес для переписки:** Россия, 630501, Новосибирская область, р.п. Краснообск; СФНЦА РАН, а/я 463; e-mail: lableucosis@ngs.ru

Двоеглазов Н.Г., кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник

Осипова Н.А., кандидат биологических наук, доцент

AUTHOR INFORMATION

Yanina L. Rusakova, Junior Researcher
Sergei N. Mager, Doctor of Science in Biology, Head

Viktor V. Khramtsov, Doctor of Science in Veterinary Medicine, Professor, Head Researcher

✉ **Tatyana A. Agarkova**, Candidate of Science in Veterinary Medicine, Head of Laboratory, Senior Researcher; **address:** PO Box 463, SFSCA RAS, Krasnoobsk, Novosibirsk Region, 630501, Russia; e-mail: lableucosis@ngs.ru

Nikolai G. Dvoeglazov, Candidate of Science in Veterinary Medicine, Senior Researcher

Natalya A. Osipova, Candidate of Science in Biology, Senior Researcher, Assistant Professor

Дата поступления статьи 21.10.2020

Received by the editors 21.10.2020