

## О НЕКОТОРЫХ «ТЕМНЫХ» ЭЛЕМЕНТАХ ЛЕЙКОЗА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Владимир Владимирович Макаров<sup>1✉</sup>, Анатолий Александрович Стекольников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центр ветеринарии, 129344, г. Москва, ул. Лётчика Бабушкина, д. 20

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 196084, Санкт-Петербург, ул. Черниговская, д. 5

<sup>1</sup>доктор биологических наук, профессор, vvm-39@mail.ru

<sup>2</sup>доктор ветеринарных наук, профессор, академик РАН, stekolnikov-anatolii@mail.ru

### РЕФЕРАТ

Обсуждаются материалы относительно некоторых мало освещаемых элементов науки и практики, связанных с ЛКРС. В частности, рассмотрены инфекционный цикл, кинетика злокачественной пролиферации лимфоцитов, гемоконтактная трансмиссия инфекции и невозможность внутриутробного заражения, контагиозность, провирусная нагрузка и ее значение в эпизоотологии, адаптивный иммунитет, опасность для человека.

**Ключевые слова:** лейкоз крупного рогатого скота, патогенез, трансмиссия, иммунитет, опасность для человека.

**Для цитирования:** Макаров В.В., Стекольников А.А. О некоторых «темных» элементах лейкоза крупного рогатого скота // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. 2025. №1. с 41-51. <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2025.1.41>

### ABOUT SOME «OBSCURE» ELEMENTS OF ENZOOTIC BOVINE LEUKOSIS

Vladimir V. Makarov<sup>1✉</sup>, Anatoly A. Stekolnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Veterinary Center, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>1</sup>Doctor of Biological Sciences, Professor, vvm-39@mail.ru

<sup>2</sup>Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, stekolnikov-anatolii@mail.ru

### ABSTRACT

The paper discusses materials on some little-covered elements of science and practice related to enzootic bovine leukosis. In particular, the infectious cycle, kinetics of malignant lymphocyte proliferation, hemococontact transmission of infection and impossibility of intrauterine infection, contagiousness, proviral load and its significance in epizootology, adaptive immunity, and danger to humans are considered.

**Key words:** enzootic bovine leukosis, pathogenesis, transmission, immunity, danger to humans.

**For citation:** Makarov V.V., Stekolnikov A.A. On some “dark” elements of bovine leukemia. Legal regulation in veterinary medicine. 2025;1: 41-51. <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2025.1.41>

### ВВЕДЕНИЕ

Лейкоз крупного рогатого скота (ЛКРС, Enzootic Bovine Leukosis, EBL), контагиозный инфекционный рак крови вирусной этиологии (гемобластоз), своего рода патриарх ретровирусной патологии животных, впервые нозологически определенный полтора века назад. Возбудитель – полностью экзогенный дельтаретровирус, опасности для животных других видов и человека не представляет. Инфекция в разной степени интенсивности распространена всесветно за редчайшим исключением. Примечательно, что отношение к проблеме в разных странах противоречиво – заболевание либо искореняется, либо просто игнорируется. Как не парадоксально, но чрезвычайная превалентность, как стадная, так и внутрстадная, достигающая 80-90 % и выше, наблюдается в наиболее «продвинутых» по животноводству США, Аргентине, Японии, и др. [7, 8, 12, 13, 30].

Исторический период неблагополучия отечественного животноводства продолжается уже свыше шестидесяти лет, несмотря на несокраща-

ющуюся активную деятельность «лейкозологов», судя по публикационной активности [8]. На текущий период в инфекционном профиле субъектов Федерации нозоареал ЛКРС реально занимает до 70% и более, многие сотни тысяч серопозитивных голов и десятки тысяч новых случаев ежегодно, до десяти тысяч неблагополучных пунктов, сотни новых неблагополучных пунктов из года в год и удручающие тренды, госбюджетные расходы в сотни млн рублей только на диагностику. Объективная оценка определенно свидетельствует об отсутствии ожидаемых результатов существующего контроля, обусловленном продолжительностью алейкемической стадии, превышающей продуктивный период жизни молочных коров. В целом, у подавляющего большинства животных вирус ЛКРС вызывает доброкачественную инфекцию типа моноклеоза, за это время не наблюдается никаких явных симптомов, а В-клеточный лейкоз развивается только у 0.5-5% животных на глубоких стадиях; именно из-за этого ЛКРС игнорируется и энзоотичен во

многих индустриальных регионах мира [8, 13, 30].

В предыдущих публикациях достаточно подробно разобраны и постулированы кардинальные аспекты патогенеза и эпизоотологии заболевания, необычные для тривиальных инфекций и обусловленные ретровирусной этиологией, а также глобальный нозоарел и его локальные особенности [5-13]. Настоящее сообщение имеет целью обсуждение некоторых мало освещаемых или преднамеренно игнорируемых элементов науки и практики, связанных с ЛКРС, которые а priori возникают на фоне недостаточных представлений и отсутствия базовых знаний, требуемых для серьезных обобщений. Именно здесь появляются всякого рода измышления и спекуляции, исходящие из необходимости обеспечения субъективных интересов, нередко за рамками простой логики этиопатогенеза инфекционных явлений.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование проведено в формате систематического обзора, обобщения и метаанализа имеющихся материалов по ЛКРС в собственных, современных отечественных и зарубежных публикациях, поиск которых осуществлен в базах данных APHIS, EFSA ANAW, eLIBRARY.RU, FAO, PubMed, WAHIS, Wikipedia и др. Рассмотрены сведения относительно инфекционного цикла, кинетики злокачественной пролиферации лимфоцитов, гемоконтактной трансмиссии инфекции, внутриутробного заражения, контагиозности, провирусной нагрузки, адаптивного иммунитета, опасности для человека. В качестве методической основы использованы принципы логического анализа, приемы дескриптивной эпизоотологии и понятийный аппарат, изложенные в опубликованных ранее работах (см. выше). В списке источников, наряду с оригинальными работами, приводятся отсылки к авторским и иным публикациям, более подробно освещающим приводимые положения и обобщения.

### **Инфекционный цикл**

Трансмиссия ЛКРС как одна из движущих сил в триаде эпизоотической цепи до сих пор так и не имеет однозначной трактовки применительно к практической реализации – разрыву цепной эстафетной передачи инфекции. Стало уже рутинным перечисление всевозможных путей и способов заражения без какой-либо квалификации их значения в эпизоотическом процессе, вплоть до того, что предусматриваются дезинфекция окружающей среды, биотермическое обеззараживание навоза и т.п. банальные ветеринарно-санитарные процедуры, не имеющие никакого реального обоснования по определению. При том, что вирус ЛКРС в виде внеклеточной физической структуры в природе практически не существует, как это общеизвестно и важно для вирусов ящура, АЧС, птичьего гриппа, патогенных бактерий.

Судя по отечественным публикациям, сейчас уже приходит осознание того, что инфицирующим агентом при ЛКРС (собственно возбудителем, вектором, носителем и т.п.) является передаваемый от инфицированной коровы лимфоцит, несущий в своих хромосомах провирус – ДНК-

интермедиат ретровирусного генома [7, 10, 12]. По ходу абсолютно преобладающего интегративного типа персистентной онкоинфекции он остается только в форме провируса в хромосомах лимфоцитов и пассивно реплицируется не *de novo*, а за счет митотического деления трансформированной клетки. По крайней мере, это объясняет отсутствие или случайную, непостоянную и не обязательную вирусемию в патогенезе лейкоза, столь важный элемент в общепринятом патогенетическом понимании.

Кратковременная продуктивная фаза инфекции с образованием зрелых вирусных частиц необходима только на самом первом, стартовом этапе в аллогенном, несущем провирус лимфоците инфицированной особи, проникшем в интактный организм (рисунок 1).

Этот инфекционный агент в новом хозяине как антигенно чужеродный объект подвергается первичному иммунному распознаванию с митогенным эффектом, индуцирующим деление хромосом, репликацию тем самым провируса и репродукцию полноценного вируса. Именно таким образом Miller'ом и соавт. (1969) был *in vitro* открыт вирус ЛКРС *per se* в клетках лимфосаркомы КРС, обработанных митогеном (фитогемагглютинином) [37].

Образующиеся физические частицы вируса инвазируют тесно контактирующие лимфоциты нового хозяина путем инвагинации, не попадая в свободное внеклеточное пространство и исключая вирусемию, что возможно только в лимфоидных органах, где реализуются все межклеточные синаптические взаимодействия-интерфейсы. Внеклеточное инфицирование не эффективно из-за нестабильности вириона, передача вируса происходит через слияние инфицированной клетки, содержащей на своей поверхности белки вирусной оболочки, с новым интактным лимфоцитом. Межклеточный перенос вируса осуществляется путем образования стабильных тонких молекулярных мостиков-филоподий из гликопротеина вирусной оболочки (*env*) в инфицированной клетке и рецепторов неинфицированных клеток-мишеней. В этом случае вирус ЛКРС использует универсальный филаментозный механизм интимной передачи лигандов из клетки в клетку. Основной целью вируса является В-лимфоцит, экспрессирующий поверхностный IgM, хотя провирус также сохраняется в клетках макрофагального типа [7, 25, 29, 44].

Вирус (зрелые частицы или вирусные белки) в периферической крови напрямую не обнаруживается никакими методами (ИФА, проточная цитометрия, иммунопреципитации, вестерн-блоттинг). Эти общие модели и механизмы защиты, универсальные для клеточной физиологии, досконально изучены и фактически проиллюстрированы на примерах других ретровирусов, прежде всего дельтавируса Т-клеточного лейкоза человека, во многом аналогичного по таксономии, этиологически, патогенетически, что дает основание экстраполировать полученные данные на патогенез ЛКРС [14, 22, 25, 26].

Первый, стартовый этап заканчивается двояко. Репликация вируса и заражение новых клеток

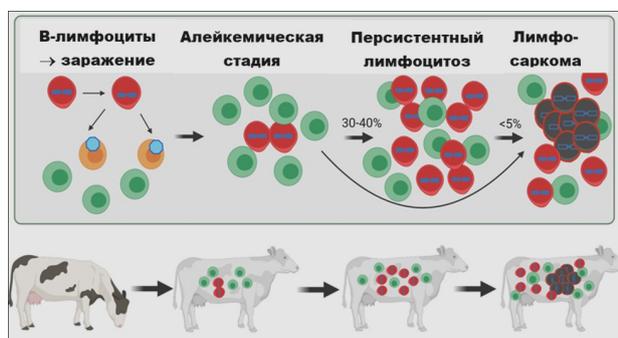
-мишенной через вирусные синапсы происходят в течение очень короткого периода. Продуктивная инфекция с антигенной модуляцией лимфоцитов, в т. ч. новых и без внеклеточного вируса, быстро и надежно прерывается эффекторами иммунитета, т.е. вирус-позитивные клетки будут уничтожены иммунным ответом. Активный гуморальный и цитотоксический иммунный ответ инициируется вскоре после заражения ~ через 1-8 недель. Антитела к структурным (env) и регуляторным (Tax и Rex) белкам вируса синтезируются в высоких титрах и непосредственно участвуют в антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) лимфоцитов с продуктивной инфекцией одновременно с цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ), главным образом, типа  $\gamma\delta$  [22]. Остается только инфекция интегративного типа без полноценного вируса, в форме своеобразной аутогенной системы «паразит-провирус + собственный лимфоцит-хозяин», продолжающаяся в поликлональной экспансии популяция лимфоцитов, несущих от одного до пяти интегрированных провирсов.

Таким образом *in vivo* происходит негативная селекция возбудителя, трансформированные лимфоциты материализуют и размножают его уже во внутриклеточной провирусной форме. В этом парадокс ЛКРС – лейкомогенез происходит в отсутствие вирусной экспрессии.

Возбудитель при этом получает важные преимущества. Аллогенное внутриклеточное заражение служит инструментом митогенной активации и перехода интегративной инфекции в продуктивную с последующей радикальной негативной селекцией злокачественно трансформированных лимфоцитов *de novo* (рисунок 2). В такой внутриклеточной форме он предохранен от любых неблагоприятных факторов защиты организма, прежде всего врожденного и адаптивного иммунитета, пассивно репродуцируется исключительно на генетическом уровне, иммортализован (обессмертив) клетку-хозяина и «заставив» ее ускоренно пролиферировать (см. рисунок 1).

Кинетика опухолевого роста

Содержание лимфоцитов в крови КРС составляет 45-65% общего количества клеток белой крови, от 4 до 10 тысяч в мкл [42]. Персистентный лимфоцитоз (ПЛ, лейкоминая стадия, ГЕМ-



**Рисунок 1.** Инфекционный цикл ЛКРС [19, подробности см. в 13]

**Figure 1.** Infection cycle of bovine leukemia [19, for details see 13]

позитивность) характеризуется постоянным и относительно стабильным увеличением количества В-лимфоцитов в периферической крови, гематологически регистрируемым, начиная с концентрации  $> 10$  тысяч лимфоцитов/мкл крови, развивается только у ~ трети РИД-позитивных. Остальные инфицированные животные (70% и более) остаются в алейкемическом состоянии в качестве бессимптомных провирусоносителей. ПЛ считается доброкачественной формой пожизненной инфекции в результате накопления незлокачественно трансформированных В-лимфоцитов, протекает бессимптомно, в таких случаях заражены вирусом менее 1% клеток периферической крови. Вирусные транскрипты можно амплифицировать только из лимфоцитов крови или лимфом с помощью ПЦР, при этом экспрессия мРНК обнаруживается с частотой 1 на 104 клеток [22]. Таким образом, используемая в экспериментах по заражению лейкозом инфицирующая доза в одном миллилитре цельной крови составляет предположительно не менее 100 тысяч лимфоцитов с провирусом.

Наиболее вероятным механизмом вирусиндуцированной иммортализации В-лимфоцитов и ПЛ является отмена их спонтанного апоптоза. В норме гомеостаз лимфоцитов является результатом критического баланса между пролиферацией клеток и их отмиранием, нарушение этого равновесия приводит к возникновению лейкопении или лейкемии. При лейкозе В-лимфоциты пролиферируют значительно быстрее, избыток клеток производится пролиферацией каждый день (см. ниже), дисбаланс, созданный чистым увеличением пролиферации при отсутствии компенсирующей гибели клеток, оценивается в 7% в день. Разница в скорости пролиферации возрастает на терминальной опухолевой стадии заболевания до десяти раз [22].

Провирусы ЛКРС встраиваются в случайные участки генома и не трансформируют клетку-хозяина посредством инсерционного мутагенеза, как при других ретровирусных новообразованиях. Предполагается, что инфекция остается в латентном состоянии, но вирусные белки могут быть экспрессированы при кратковременной активации (митогенизации) иммунными клетками или соответствующими цитокинами. Алейкемич-



**Рисунок 2.** Продуктивный и интегративный типы инфекции при ЛКРС

**Figure 2.** Productive and integrative types of infection in bovine leukemia

ные особи идентифицируются только по наличию провируса с помощью ПЦР и/или антителам к вирусным антигенам, т.е. в бессимптомной фазе интегрированная провирусная нагрузка поддерживается и возрастает с помощью митоза и клональной экспансии инфицированных клеток [22].

Если содержание лимфоцитов в крови интактного КРС в среднем составляет 5000/мкл, то для достижения стартового уровня ГЕМ-позитивности путем клональной пролиферации клеток, несущих провирус, это количество должно быть удвоено. Отсюда одной из основных патогенетических характеристик кинетики опухолевого роста при лимфолейкозах является продолжительность периода воспроизведения дополнительного удвоенного числа лимфоцитов или время удвоения их количества (ВУКЛ) [11, 31, 36].

Расчетная модель лейкомогенеза и развитие клеточного клона при ЛКРС проанализированы подробно в предыдущей публикации [11]. Реальная кинетика опухолевого роста, равная 0.47% клона в день, обуславливает средневзвешенную продолжительность ВУКЛ'a в пять лет. Именно такой хронографический паттерн лимфопролиферативного процесса обуславливает obligatность неординарного, стандартного по длительности многолетнего инкубационного периода и экспоненциальную кинетику последующих стадий ЛКРС. Отсюда же следует практически важный вывод, что стадия ГЕМ-позитивности оказывается за пределами обычных зоотехнологических условий отечественного животноводства с относительно непродолжительной продуктивной жизнью молочных коров (в среднем не более трех лактаций).

### Гемоконтактная трансмиссия

Межорганизменная контагиозность ЛКРС реализуется в форме тривиальной эпизоотической цепи гемоконтактного типа через жидкости, содержащие лимфоциты, главным образом, кровь, молоко и молоко.

В принципе гемоконтактная передача давно и хорошо известна в эпидемиологической практике распространения вирусных гепатитов, ВИЧ-

инфекции и еще до тридцати других заболеваний человека через зараженную кровь не только при трансфузии, но также в ходе ятрогенных вмешательств, лабораторных исследований, в организациях бытового обслуживания при выполнении немедицинских процедур (бритье, пирсинг, татуировки, косметические процедуры и пр.), незащищенном половом акте [2].

В ветеринарии, к сожалению, это понятие ни в научном, ни в практическом плане не находит должного осмысления и применения. В частности, очевидное ятрогенное распространение, помимо ЛКРС и инфекционной анемии лошадей, безусловно имеет место и важно при лейкемии и иммунодефиците кошек, других скрытых инфекциях в многочисленных мелких учреждениях клинического обслуживания животных-компаньонов, не предусматривающего элементарных санитарно-профилактических условий [12, 20]. Отмечены случаи внутрихозяйственного распространения АЧС от инкубационно инфицированных в процессе массовых прививок, вероятность которого не исключается и для других инфекций. Известно, что так называемая шприцевая инфекция чрезвычайно «эффективна»; при использовании несменяемого шприца и иглы в случае контаминации инъекционное последовательное перезаражение чувствительных животных может продолжаться десятки раз [1].

Заражение инфицированной кровью при ЛКРС реализуется вследствие разнообразных непредсказуемых естественных и особенно искусственных повреждений внешних и внутренних покровов животного-реципиента (кожи и слизистых) и гематогенной кросс-контаминации его кровотока жидкостями инфицированных животных независимо от продуктивных, физических и иных кондиций. Подавляющее большинство случаев перезаражения происходит ятрогенно при многократном использовании инъекционных игл, диагностического, терапевтического, акушерского, хирургического и иного медицинского инструментария, оборудования для искусственного осеменения, обработки копыт, обезро-



Рисунок 3. Лейкоз КРС - общий порядок контроля трансмиссии (Интернет).  
Figure 3. Bovine leukemia - general transmission control procedure (Internet).

живания, татуировок и иных способов мечения, при вакцинации и прочих массовых инвазивных обработках, репродуктивных обследованиях, кастрации и т.п. Сюда относятся также такие факторы, как плодные жидкости и все, что сопутствует родам, кормление молозивом и молоком, открытые травмы, кровотечение и другие выделения инфицированных животных (рисунок 3). Для гемоконтактной передачи инфицирующей дозы достаточно ничтожного количества контаминирующей жидкости (см. выше).

#### **Невозможность внутриутробной передачи**

Внутриклеточной передачей обуславливается сравнительная сложность горизонтального направления, паравертикального пути и гемоконтактного механизма распространения инфекции. Клеточная структурная организация инфекции, внутриклеточная персистенция и трансмиссия полностью исключают некоторые банальные элементы инфекционного патобиоза, в частности, вирусную нейтрализацию антителами, колостральный иммунитет, внутриутробное заражение.

Вероятность «успешной» трансмиссии предполагает целый ряд нетривиальных условий, прежде всего эффективное проникновение аллогенного лимфоцита-инфекта во внутреннюю среду и циркулирующие системы реципиента, а также максимальное сохранение целостности крайне неустойчивой во внешней среде эукариотической клетки-инфекта за счет теснейшего контакта между организмом-источником инфекции и восприимчивым организмом.

*A priori* такие условия наиболее реальны в процессе самых ранних постнатальных отношений «мать ↔ новорожденный теленок», следствием чего является паравертикальное заражение при прохождении родовых путей и далее через молозиво и слюну. В этом находит объяснение ПЦР-положительное тестирование новорожденных телят с 15-дневного возраста, инфицированность молодняка КРС, высокий коэффициент паравертикальной передачи [5, 6, 10, 24].

Возможность внутриутробной передачи инфекции исключается гематоплацентарным барьером. В общем плане биологического предназначения плацентации эта многослойная специализированная изолирующая структура между кровью матери и кровью плода морфологически представлена:

- ◆ клетками эндотелия сосудов матери и плода,
- ◆ их базальной мембраной,
- ◆ рыхлой перикапиллярной соединительной тканью,
- ◆ базальной мембраной трофобластов,
- ◆ цитотрофобластов и
- ◆ синцитиотрофобластов.

Через плаценту плод получает кислород, воду, электролиты, питательные и минеральные вещества, витамины и удаляет метаболиты (СО<sub>2</sub>, мочевины) посредством пассивного и активного

транспорта четырьмя возможными способами: пассивно путем диффузии и осмоса, активно через экзо- и эндоцитоз. Пассивный трансплацентарный перенос зависит от молекулярной массы веществ – вещества с м.м. 1000 Да и более через плаценту не проникают<sup>1</sup>. Вирусные частицы, даже если бы присутствовали в крови, такой барьер преодолеть очевидно не способны. Тем более не возможна передача эукариотической клетки-носителя провируса, размер которой поистине «космический» при сравнении с пропускной возможностью плацентарного барьера<sup>2</sup>.

Вместе с тем один миллилитр нормального молозива коров содержит более 10<sup>6</sup> иммунологически активных материнских лейкоцитов, включая макрофаги (от 50 до 90%), Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы – потенциальных носителей провируса ЛКРС (эпителиальные клетки молочной железы составляют от 2 до 15%). С потреблением каждого литра молозива в кишечник теленка поступает до миллиарда клеток, из которых 80-90% являются жизнеспособными.

По меньшей мере часть молозивных лейкоцитов всасывается в неповрежденном виде через кишечный барьер, который в течение первых 24-36 часов жизни «открыт» для абсорбции как материнских антител, так и иммунокомпетентных клеток. Предпочтительный путь поглощения лейкоцитов проходит межклеточно через ассоциированный с фолликулами эпителий пейеровых бляшек в тощей и подвздошной кишке (своего рода «диапедез наоборот»). После попадания в кровотоки новорожденного материнские лейкоциты перемещаются в его неонатальные нелимфоидные и вторичные лимфоидные ткани. Перенос жизнеспособных материнских лейкоцитов с молозивом и активность их последующих продуктов – важный элемент колострального иммунитета, необходимый для усиления защитной среды и влияния материнских антител на иммунитет, обеспечивая устойчивый профиль физиологического развития теленка.

Однако одновременно, именно таким путем и здесь создается наиболее реальная возможность паравертикальной трансмиссии от инфицированных матерей телятам, поскольку с пулом молозивных лейкоцитов новорожденному поступает до миллиона лейкоцитов-носителей провируса в реально инфекционной форме. Зараженные таким образом в течение первой недели жизни, они впоследствии играют активную роль в раннем распространении ЛКРС среди наивных телят, поскольку их провирусная нагрузка (см. ниже) прогрессивно увеличивается в течение первого года и остается высокой в течение последующих лет [18, 39, 43].

#### **Контагиозность**

Динамика внутривидового распространения инфекции представляет несомненный интерес в контексте контроля ЛКРС. Реальную восприимчивую совокупность составляют молодые особи,

<sup>1</sup>М.м. аминокислот ~ 110 Да, глюкозы 180, инсулина 5 700, белков от 10 000, гемоглобина 67 000, IgG 150 000.

<sup>2</sup>Известные конгенитальные формы инфекции при пестивирусных КЧС и диарее, блютанге и др. возникают в результате трансплацентарной передачи путем активного эндоцитоза и репродукции возбудителей в трофобластах.

защищенные материнскими антителами (M), чувствительные (S), находящиеся в латентном (E) или заразительном (I) периодах, т.е. потенциально инфекционные. Согласно систематическому расчёту по модели MSEI средневзвешенная вероятность возникновения небольшой вспышки лейкоза составляет 10%, ее ликвидации/исчезновения < 0,001%, ожидаемое время до исчезновения свыше 80 лет, коэффициент R0 9.5<sup>3</sup>. Эти показатели сильно различаются в случаях среди взрослых коров и телок. Важным выводом является то, что даже в относительно небольшом закрытом молочном стаде инфекция может длиться несколько лет, а контроль внутри стада потребует интенсивных усилий [38].

Сравнение R0 среди коров с персистирующим лимфоцитозом (ПЛ) и алейкемичных (АЛ) показало, что этот коэффициент контагиозности может быть весьма высоким при ПЛ и минимальным при АЛ – 60.4 против 3.5 в соотношении ~ 75. Отсюда следует практически важный вывод – для борьбы с ЛКРС в хозяйствах следует в первую очередь удалять скот с лейкоцитозом, т.е. в стадии ГЕМ-позитивности [15].

#### **Провирусная нагрузка (proviral load, ПВН)**

Это определение означает число копий провируса в лимфоцитах в расчете на фиксированное количество последних (или другие удельные показатели) при тестировании с помощью ПЦР, начиная с самых ранних серонегативных и долейкемических этапов инфицирования. Метод позволяет оценивать инфекционный процесс ЛКРС по аналогии с общепринятым титрованием биологической активности прочих возбудителей инфекций. ПВН как интенсивный показатель инфекции *in vivo* сильно коррелирует с оценкой инфекционной активности вируса ЛКРС по другим патогенетическим элементам, в частности, образованию синцитиев и прогрессированию CD5+IgM+B-лимфоцитоза – число копий провируса возрастает с прогрессированием инфекции [11, 24, 27, 28, 31, 40, 41, 48].

Установлено, что титр провируса ЛКРС в крови серопозитивных коров варьирует в диапазоне от 30 до ~50 000x10<sup>4</sup> копий/мкл или, в другом измерении – от 2 до более 2 000 копий на 50 нг геномной ДНК, т. е. амплитуда индивидуальных различий до двух тысяч раз [33, 34]. Это позволяет распределить животных в указанном диапазоне показателей на три группы опасности по содержанию копий провируса в микролитре крови на уровне (i) десятков (очень низкая ПВН, контактной передачи инфекции не происходит), (ii) тысяч (низкая ПВН, передача инфекции непостоянна) и (iii) десятков тысяч (высокая ПВН у опасных супер-носителей).

В развитие этих результатов принцип оценки индивидуальной ПВН предложен в качестве ос-

новы разработки новых подходов и способов контроля ЛКРС [27, 28, 41, 48]. Преимущество данного подхода, основанного на применении ПЦР, особенно эффективного в количественном варианте (real-time), – возможность выявлять инфекцию задолго до обнаружения РИД-позитивности (несколько недель и месяцев) и независимо от присутствия материнских антител [5, 6, 43].

Оценка провирусной нагрузки как мера селективного изъятия крупного рогатого скота в рамках национальных добровольных программ по борьбе с лейкозом применяется в Канаде, Аргентине, Чили, Бразилии, где власти и фермеры проявляют повышенный интерес к внедрению региональных обязательных программ [15, 27, 28, 34, 45]. В специальном широком и многолетнем эпизоотологическом аналитическом исследовании показано, что выборочное удаление только животных с высокой провирусной нагрузкой помогает снизить распространенность инфекции в стадах с тотальной превалентностью и может быть практичной и экономичной стратегией контроля ЛКРС [46].

Актуальность и практическое значение результатов исследований ПВН при ЛКРС трудно переоценить. Поскольку риск передачи от алейкемичного скота ввиду низкой ПВН минимален, возникает возможность ускоренной и более чувствительной идентификации особей, подлежащих выбраковке, выявления реальных источников инфекции при проведении эрадикационных программ.

Бессимптомное течение лейкоза у подавляющего большинства инфицированного скота, способствующее чрезвычайно высокому уровню превалентности, и индивидуальная неоднородность ПВН свидетельствуют о значении генотипически обусловленной резистентности животных как фактора естественного сдерживания распространения инфекции. Поэтому безальтернативная стратегия контроля ЛКРС – выявление и тотальная выбраковка зараженного скота не рациональна и не рентабельна для стад с высокой превалентностью. Новый подход, основанный на оценке ПВН, применяемый в настоящее время в Аргентине [24, 27, 28], в ближайшей перспективе может существенно изменить жесткие программы контроля ЛКРС в сторону их либерализации: идентификация с помощью ПЦР инфицированных алейкемичных особей, в том числе серопозитивных, не являющихся источником инфекции, позволяет исключить чрезмерную и безальтернативную преждевременную выбраковку, минимизировать паравертикальное и горизонтальное распространение инфекции внутри стада с сохранением высокопродуктивного, генетически ценного и т.п. скота, сократить излишние потери.

#### **Адаптивный иммунитет**

Преимущественно интегративный тип суще-

<sup>3</sup> R0 (англ. basic reproduction number) базовое репродуктивное число, эпизоотологический параметр, показатель степени контагиозности (заразности) инфекции, означает среднее количество вторичных случаев заражения от одного типично больного на протяжении заразительного периода в полностью восприимчивой свободной популяции. R0 – имманентный стабильный атрибут заболевания, определяемый исключительно свойствами возбудителя и гостальным стереотипом патогенеза, не зависит от внешних условий развития эпизоотического явления (плотности популяции хозяина).

ствования ретровирусов в форме провирусов обуславливает невозможность влияния иммунитета на течение вызываемых ими инфекций – это основная причина пожизненного состояния зараженности и неэффективности традиционной специфической профилактики *in vivo*. Как показано выше, при ЛКРС продуктивная инфекция – обычная мишень индуцибельных эффекторов адаптивного иммунитета (антител, цитотоксических Т-лимфоцитов) занимает сравнительно небольшое место в патогенетическом цикле без освобождения вируса во внеклеточное пространство.

Следует отметить, что в общем контексте вирусных гемобластозов в качестве исключения существует уникальный пример – гаммаретровирусная лейкемия кошек с определяющей этиопатогенетической ролью корпускулярного внеклеточного возбудителя, что создает возможность банальной иммунопрофилактики. *De facto* существует ряд испытываемых или применяемых на практике стереотипных вакцин – инактивированная цельновиральная, субъединичная, векторная, а двукратное снижение распространенности лейкемии кошек в мире за последние 20 лет очевидно связано с широким использованием вакцинации. Есть аналогичные примеры создания вакцин против некоторых лентивирусных инфекций [12].

Поскольку возбудитель ЛКРС – экзогенный дельтаретровирус с тривиальной горизонтальной передачей, предпринимались многочисленные попытки разработать вакцину в традиционном представлении, индуцирующую канонический антивирусный иммунитет и долговременную защиту. С самого открытия возбудителя [37] были предприняты попытки создания различных препаративных вариантов антигенов – инактивированные вирусы, лизаты зараженных клеток, вирусные субъединицы, рекомбинантный вирус коровьей оспы, ДНК-векторы, синтетические пептиды. Работа не увенчалась успехом, причиной чего считалась отчасти неадекватная или кратковременная антигенная стимуляция необходимых звеньев иммунного ответа, но, по современным представлениям, недоступность свободной инфекционной мишени для протективных эффекторов – вируса как такового нет на обычно уязвимых стадиях инфекционного цикла (ворота инфекции → проникновение → вирусемия → инвазия → распознавание клеточной мишени → взаимоотношения с клеткой-хозяином, и т.д.).

Тем не менее недавно предпринятый в Аргентине другой подход, заключающийся в использовании аттенуированного вируса ЛКРС с делецией альтернативных генов, необходимых для эффективной репликации, лейкогенеза, поддержания высокой провирусной нагрузки в ходе персистирующей инфекции *in vivo* и эффективного распространения инфекции среди чувствительных животных, но не обязательных для инфекционности, в т.ч. образования антигенов, показал принципиальную возможность создания иммунного препарата [35, 49].

Вакцинный вариант, рекомбинант двух ранее зарегистрированных модифицированных делеционных штаммов вируса с аттенуированным фе-

нотипом, обладал необходимыми свойствами – был инфекционным, стабильно сохранялся в состоянии провируса, реплицировался на очень низком уровне, но создавал сильный продолжительный антигенный стимул иммунного ответа, что применительно к «бездельтавирусному» патогенезу явилось критическим фактором формирования механизмов гуморальной защиты [47].

Эффективность и безопасность этой кандидатной вакцины показаны в контролируемом сравнительном исследовании в полевых условиях на продуктивной молочной ферме, характеризующейся высокими показателями превалентности. У всех вакцинированных коров развился стойкий ответ циркулирующих антител, они оставались защищенными от вируса дикого типа, длительно находясь в стаде, где на протяжении трех лет исследования спонтанная заболеваемость выросла с 17% в начале испытания до > 90%. Вакцинный штамм не проявлял патогенных свойств, не передавался интактным животным и потомству, в течение четырехлетнего наблюдения сохранял стабильность и чрезвычайно низкий уровень провирусной нагрузки [47].

Очевидно, что целесообразность подобной профилактики ЛКРС неоднозначна. Там, где предельно высока превалентность алейкемичной инфекции (например, в той же Аргентине), тотальная вакцинация с полученными в вышеупомянутом эксперименте результатами на протяжении нескольких лет и поколений КРС, несомненно, в комплексе с мониторингом, санитарными мерами и сменой поголовья, позволит достичь полной эрадикации. Вместе с тем в отечественном животноводстве, при несовместимости многолетней алейкемической латенции с краткостью продуктивной жизни КРС, отсутствии выраженного эпизоотического процесса в каноническом понимании, энзоотичности со средневзвешенным индексом очаговости, близким к 1 даже при условности официально регистрируемой превалентности [13], какие-либо «проекты» относительно противолейкозной вакцинации не имеют никакого смысла.

#### **ЛКРС и человек**

Существуют четыре дельтаретровируса-возбудителя Т-клеточного лейкоза человека, родственного вирусу ЛКРС (HTLV-1 – 4). Среди них HTLV-1 поражает около 20 млн человек по всему миру. Этот вирус перешел от обезьян к людям 15–30 тысяч лет назад в Северной и Южной Америке, до недавнего времени был относительно безвредным и неактивным, чаще всего встречаясь у пигмеев и американских индейцев. Однако за последние 30 лет получил широкое распространение в западном мире среди наркоманов. HTLV-1, по аналогии с ЛКРС, передается паравертикально от матери к ребёнку при грудном вскармливании и гемоконтактно через общие шприцы и иглы, патология в клинической форме (Т-клеточный лимфоцитоз или нейровоспалительное заболевание ЦНС) развивается только у части инфицированных (2–3%). Небольшие кластеры инфекции выявлены в Туркмении и Грузии, а также на Сахалине РФ [3, 26].

В принципе наличие инфицированных лимфоцитов в числе прочих соматических клеток в экскретах позитивных по лейкозу коров в естественных условиях вполне реально и дает основание предполагать, что люди, потребляющие натуральное молоко, могут подвергаться алиментарному (пероральному) «заражению». Первое экспериментальное указание на потенциальную зоонотическую опасность вируса ЛКРС было получено в 1974 г. воспроизведением эритролейкемии с летальным исходом у двух из шести новорожденных шимпанзе, которых кормили непастеризованным молоком лейкозных коров [32].

Далее появились сенсационные сведения о том, что вирус ЛКРС может заразить человека [17]:

♦ антитела против вируса обнаружены в 74% сывороток крови человека;

♦ с помощью ПЦР провирус выявляется в тканях молочной железы человека (МЖЧ);

♦ положительная корреляция между показателями «заражения» вирусом ЛКРС и частотой рака МЖЧ – 36-59% по сравнению с 29-45% в нормальных тканях;

♦ вывод – до 37% случаев рака МЖЧ может быть связано с ЛКРС (!?).

Исходя из того, что значит молоко коров в жизни всех без исключения людей на Земле, в целом животноводства, производства молока, ситуации по лейкозу КРС в мире (см. выше), это поистине потрясающая сенсация со слишком серьезным компрометирующим потенциалом столь социально значимого дела. Поэтому подобные противоречивые и парадоксальные публикации вызвали серьезные возражения [21].

Имеющиеся сообщения о роли вируса ЛКРС в онкологии МЖЧ остаются неубедительными и опровергаются в других работах. Так, в многочисленных эпидемиологических аналитических исследованиях в США, Дании, Швеции показано, что употребление сырого молока от инфицированного ЛКРС не увеличивает частоту случаев

лейкемии у людей и никакой связи между инцидентностью лейкоза человека и ЛКРС не установлено. В сероэпидемиологических исследованиях людей с разным уровнем риска алиментарного «заражения» также не обнаружено антител к вирусу ЛКРС. Не выявлено специфических последовательностей вирусного генома во многих сотнях клинических случаев гемобластозов человека (детского острого лимфобластного лейкоза, неходжкинских лимфом, лейкемии человека, заболеваний легких). С помощью чувствительного ИФА и ПЦР ни антитела, ни геномные последовательности вируса у больных раком МЖЧ не были обнаружены. Недавними исследованиями с использованием более чувствительного полногеномного секвенирования также не установлено никакой связи между ЛКРС и раком МЖЧ; при полногеномной оценке 51 онкологического образца на наличие провирусной ДНК ЛКРС и среди 32 млрд (!) прочтений секвенирования в базе данных генотипов и фенотипов NCBI (Национальный центр биотехнологической информации США) ни в одном из них не обнаружено совпадений с геномом разнообразных штаммов вирусов ЛКРС. Контроль провирусных нагрузок при ЛКРС дополнительно подтвердил эти результаты [23, 50]. Подобный беспристрастный анализ исключает наличие провируса ЛКРС в раковых клетках человека и решительно опровергает связь между ЛКРС и раком МЖЧ.

Уместно привести по этому поводу выдержку из Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals (OIE, 2021): «Без неопровержимых доказательств зоонозной передачи в настоящее время вирус ЛКРС опасности для человека не представляет».

Также важно мнение отечественных производителей молока: «Некорректное раскрытие темы лейкоза КРС и понятия «канцероген» агитирует людей против употребления молочных продуктов. Не нужно пугать население фактами, не доказанными с научной точки зрения» [4].

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Воробьев А.А., Некрасов И.Л., Бандаков Л.Ф. Безыгольный способ введения биологических препаратов в организм. М.: Медицина. 1972. 102 с.
2. Гемоконтактные инфекции и их профилактика [Электронный ресурс]. Режим доступа: // <https://46.rosпотребнадзор.ru/content/gemokontaknyie-infekcii-profilaktika> (дата обращения 03.02.2025).
3. Гуревич В.Э. HTLV-1 – инфекция в России и республиках бывшего СССР (сероэпидемиологические и молекулярно-биологические исследования) // Гематология и трансфузиология. 2000. 3. с. 56-60.
4. Лейкоз КРС: мнимая или реальная проблема? // Эффективное животноводство. 2020. № 2 (159). С. 78-81.
5. Макаров В.В., Гринишин Д.П. Эпизоотологические перспективы лейкоза крупного рогатого скота. Вестник Россельхозакадемии, 2005. 2. с. 70-73.
6. Макаров В.В., Гринишин Д.П. ПЦР в диагностике лейкоза крупного рогатого скота // Ветеринария. 2005. 4. с. 9-11.
7. Макаров В.В., Лозовой Д.А. Лейкоз крупного рогатого скота – современная концепция / - Владимир: ФГБУ «ВНИИЗЖ». РУДН. 2020. 52 с.
8. Макаров В.В., Лозовой Д.А. Эпизоотологические особенности современного лейкоза крупного рогатого скота // Вестник российской сельскохозяйственной науки. 2020. № 1. С. 53-58.
9. Макаров В.В., Лозовой Д.А. О роли диагностики в противолейкозных мероприятиях // Ветеринария. 2020. № 8. С. 3-11.
10. Макаров В.В. Трансмиссия и патогенез лейкоза крупного рогатого скота // Вестник российской сельскохозяйственной науки. 2020. № 2. С. 44-47.
11. Макаров В.В. Лейкоз крупного рогатого скота // Российский ветеринарный журнал. 2020. № 2. С. 18-26.
12. Макаров В.В. Эпизоотологические аспекты ретровирусной патологии (часть I) // Ветеринария. 2023, № 8. С. 3-7. (часть II) // там же, № 9. С. 3-10.
13. Макаров В.В. К эпизоотологии лейкоза крупного рогатого скота // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2024. № 1 (61). С. 10-14.
14. Aida Y., Murakami H., Takahashi M. et al. Mechanisms of pathogenesis induced by bovine leukemia virus as a model for human T-cell leukemia virus // Front. Microbiol., 2013, No. 4, pp. 328. doi: 10.3389/fmicb.2013.00328

15. Benavide B., Monti G. Bovine leukemia virus transmission rates in persistent lymphocytotic infected dairy cows // *Front. Vet. Sci.*, 17 July 2024 Sec. Veterinary Epidemiology Volume 11 - 2024 | <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1367810>
16. Blogg C., Ramsay M., Jarvis J. Infection hazard from syringes // *BJA British Journal of Anaesthesia* 46(4). DOI:10.1093/bja/46.4.260
17. Buehring G., Shen H., Jensen H. et al. Exposure to Bovine Leukemia Virus Is Associated with Breast Cancer: A Case-Control Study // *PLoS One*. 2015 Sep 2;10(9):e0134304. doi: 10.1371/journal.pone.0134304.
18. Ellis J. Passive transfer of colostrum leukocytes: A benefit/risk analysis // *Can Vet J* 2021;62:233–239
19. Enzootic bovine leukosis EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW) / First published: 10 July 2015, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4188>
20. Equine infectious anemia [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.veterinarypracticenews.com/understanding> (дата обращения 30.03.2025).
21. Gao A., Kouznetsova V., Tsigelny I. Bovine leukemia virus relation to human breast cancer: Meta-analysis. // *Microb Pathog.* 2020 Dec;149:104417. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104417.
22. Gillet N., Florins A., Boxus M. et al. Mechanisms of leukemogenesis induced by bovine leukemia virus: prospects for novel anti-retroviral therapies in human // *Retrovirology*. 2007 Mar 16;4:18. doi: 10.1186/1742-4690-4-18.
23. Gillet N., Willems L. Whole genome sequencing of 51 breast cancers reveals that tumors are devoid of bovine leukemia virus DNA // *Retrovirology*. - 2016. - Т. 13. - №. 1. - С. 75.
24. Gutiérrez G., Merlini R., Alvarez R. et al. Dynamics of perinatal bovine leukemia virus infection // *BMC Veterinary Research*, 2014, No. 10(1), pp. 82. doi: 10.1186/1746-6148-9-95
25. Hoshino H. Cellular factors involved in HTLV-1 entry and pathogenicity // *Front. Microbio.*, 2012, No. 3, pp. 222. doi: 10.3389/fmicb.2012.0022
26. Human T-lymphotropic virus. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://wiki2.org/en/> (дата обращения 30.03.2025).
27. Juliarena M., Barrios C., Lützelshwab C. et al. Bovine leukemia virus: current perspectives, Virus Adaptation and Treatment, 2017, Vol. 9, pp. 13-26. doi.org/10.2147/VAAT.S113947
28. Juliarena M., Gutierrez S., Ceriani C. Determination of proviral load in bovine leukemia virus-infected cattle with and without lymphocytosis // *Am. J. Vet. Res.*, 2007 Nov, No. 68 (11), pp. 1220-5. DOI: 10.2460 / ajvr.68.11.1220
29. Igakura T., Stinchcombe J., Goon P. et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton // *Science*, 2003, No. 299, pp. 1713-1716
30. Lv G., Wang J., Lian S. et al. The Global Epidemiology of Bovine Leukemia Virus: Current Trends and Future Implications // *Animals* 2024, 14, 297. <https://doi.org/10.3390/ani14020297>
31. Mazzarello A., Fitch M., Hellerstein M. et al. Measurement of Leukemic B-Cell Growth Kinetics in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia // *Methods Mol. Biol.*, 2019, No. 1881, pp. 129-151. doi: 10.1007 / 978-1-4939-8876-1\_11
32. McClure H., Keeling M., Custer R. et al. Erythroleukemia in two infant chimpanzees fed milk from cows naturally infected with the bovine C-type virus // *Cancer Res.* 1974 Oct;34(10):2745-57
33. Mekata H., Sekiguchi S., Konnai S. et al. Evaluation of the natural perinatal transmission of bovine leukaemia virus // *Vet. Record.*, 2015, No. 176(10), pp. 274. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.102464>
34. Mekata H., Yamamoto M., Hayashi T. et al. Cattle with a low bovine leukemia virus proviral load are rarely an infectious source // *Japanese J. of Vet. Res.*, 2018, No. 66(3), pp. 157-163. doi: 10.14943/jjvr.66.3.157
35. Merezak C., Pierreux C., Adam E. et al. Suboptimal Enhancer Sequences Are Required for Efficient Bovine Leukemia Virus Propagation In Vivo: Implications for Viral Latency // *J Virol* 2001. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.15.6977-6988.2001>
36. Messmer B., Messmer D., Allen S. et al. In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells // *J. Clin. Invest.*, 2005 Mar, No. 115(3), pp. 755-764
37. Miller J., Miller L., Olson C, et al. Virus-like particles in phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte cultures with reference to bovine lymphosarcoma. *JNCI-J. Natl. Cancer Inst.* 1969, 43, 1297–1305.
38. Monti G., Frankena K., De Jong M. Transmission of bovine leukaemia virus within dairy herds by simulation modelling // *Epidemiology & Infection*, Volume 135, Issue 5, July 2007, pp. 722 – 732. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268806007357>
39. Novo S., Costa J., Baccili C. et al. Effect of maternal cells transferred with colostrum on the health of neonate calves // *Research in Veterinary Science* 112 (2017) 97–104. doi.org/10.1016/j.rvsc. 2017.01.025
40. Ohno A., Takeshima S., Matsumoto Y. et al. Risk factors associated with increased bovine leukemia virus proviral load in infected cattle in Japan from 2012 to 2014 // *Virus Res.* 2015 Dec 2;210:283-90. doi: 10.1016/j.virusres.2015.08.020.
41. Panei C., Takeshima S., Omori T. et al. Estimation of bovine leukemia virus (BLV) proviral load harbored by lymphocyte subpopulations in BLV-infected cattle at the subclinical stage of enzootic bovine leucosis using BLV-CoCoMo-qPCR, // *BMC Vet. Res.* 2013; , No. 9, pp. 95. DOI: 10.1186/1746-6148-9-95
42. Reference values cattle-sheep-goat-piG [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://laboklin.com/wp-content/uploads/2023/03/Bestell-Poster> (дата обращения 30.03.2025).
43. Ruiz V., Porta N., Lomónaco M. et al. Bovine Leukemia Virus Infection in Neonatal Calves. Risk Factors and Control Measures // *Front Vet Sci.* 2018 Oct 25;5:267. doi: 10.3389/fvets.2018.00267.
44. Sherer N., Lehmann M., Jimenez-Soto L. et al. Retroviruses can establish filopodial bridges for efficient cell-to-cell transmission, *Nat Cell Biol.*, 2007, No. 9, pp. 310-315.
45. Shrestha S., Orsel K., Barkema H. et al. Bovine leukemia virus proviral load as a measure for selective removal of cattle for bovine leukosis control // *WCDS Advances in Dairy Technology* (2023) Volume 34, Abstract, p. 200.
46. Shrestha S., Orsel K., Droscha C. et al. Removing bovine leukemia virus-infected animals with high proviral load leads to lower within-herd prevalence and new case reduction // *J. Dairy Sci.* 107:6015–6024 <https://doi.org/10.3168/jds.2023-24484>
47. Suarez Archilla G., Gutierrez G., Camussonne C. et al. A safe and effective vaccine against bovine leukemia virus // *Front. Immunol.* 2022, 13:980514. doi: 10.3389/fimmu.2022.980514
48. Watanuki S., Takeshima S., Borjigin L. et al. Visualizing bovine leukemia virus (BLV)-infected cells and measuring BLV proviral loads in the milk of BLV seropositive dams // *Vet Res.*, 2019 Nov, Vol. 29, No. 50(1), pp. 102. doi: 10.1186/s13567-019-0724-1.
49. Willems L., Kerkhofst P., Dequiedt F. et al., Attenuation of bovine leukemia virus by deletion of R3 and G4 open reading frames // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Medical Sciences*, 1994, Vol. 91, pp. 11532-11536
50. Zhang R., Jiang J., Sun W. et al. Lack of association between bovine leukemia virus and breast cancer in Chinese patients // *Breast Cancer Res.* 2016 Oct 10;18(1):101. doi: 10.1186/s13058-016-0763-8.

## REFERENCES

1. Vorobyov A.A., Nekrasov I.L., Bandakov. Needle-free method of introducing biological preparations into the body. Moscow: Medicine. 1972. 102 p.
2. Hemocontact infections and their prevention. Available at: <https://46.rospotrebnadzor.ru/content/gemokontaktnye-infekcii-profilaktika> (accessed: 03.02.2025)
3. Gurtsevich V.E. HTLV-1 - infection in Russia and the republics of the former USSR (seroepidemiological and molecular biological studies). Hematology and Transfusiology. 2000; 3: pp 56-60.
4. Bovine leukemia: imaginary or real problem? Effective animal husbandry. 2020;No. 2 (159): pp. 78-81.
5. Makarov V.V., Grinishin D.P. Epizootological prospects of bovine leukemia. Bulletin of the Russian Agricultural Academy. 2005; 2: pp. 70-73.
6. Makarov V.V., Grinishin D.P. PCR in the diagnostics of bovine leukemia. Veterinary science. 2005; 4: pp. 9-11
7. Makarov V.V., Lozovoy D.A. Bovine leukemia - a modern concept. Vladimir: FGBU "ARRIAH", RUDN. 2020. 52 p.
8. Makarov V.V., Lozovoy D.A. Epizootological features of modern bovine leukemia. Bulletin of the Russian agricultural science. 2020; No. 1: pp. 53-58.
9. Makarov V.V., Lozovoy D.A. On the role of diagnostics in anti-leukemia measures. Veterinary Science. 2020; 8: pp. 3-11.
10. Makarov V.V. Transmission and pathogenesis of bovine leukemia. Bulletin of Russian agricultural science. 2020; 2: pp. 44-47.
11. Makarov V.V. Bovine leukemia. Russian veterinary journal. 2020; 2: pp. 18-26.
12. Makarov V.V. Epizootological aspects of retroviral pathology (part I). Veterinary Science. 2023; 8: pp. 3-7. (part II) // *ibid.*, No. 9. Pp. 3-10.
13. Makarov V.V. On the epizootology of bovine leukemia. Actual issues of veterinary biology. 2024;1 (61): pp. 10-14
14. Aida Y., Murakami H., Takahashi M. et al. Mechanisms of pathogenesis induced by bovine leukemia virus as a model for human T-cell leukemia virus. Front. Microbiol. 2013;4: pp. 328. doi: 10.3389/fmicb.2013.00328
15. Benavide B., Monti G. Bovine leukemia virus transmission rates in persistent lymphocytotic infected dairy cows. Front. Vet. Sci. 17 July 2024 Sec. Veterinary Epidemiology Volume 11 - 2024 | <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1367810>
16. Blogg C., Ramsay M., Jarvis J. Infection hazard from syringes. BJA British Journal of Anaesthesia. 46(4). DOI:10.1093/bja/46.4.260
17. Buehring G., Shen H., Jensen H. et al. Exposure to Bovine Leukemia Virus Is Associated with Breast Cancer: A Case-Control Study. PLoS One. 2015 Sep 2;10(9):e0134304. doi: 10.1371/journal.pone.0134304.
18. Ellis J. Passive transfer of colostrum leukocytes: A benefit/risk analysis. / Can Vet J 2021;62:233–239
19. Enzootic bovine leukosis EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). First published: 10 July 2015. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4188>
20. Equine infectious anemia. Available at: <https://www.veterinarypracticenews.com/understanding> (accessed: 03.02.2025)
21. Gao A., Kouznetsova V., Tsigelny I. Bovine leukemia virus relation to human breast cancer: Meta-analysis. Microb Pathog. 2020 Dec;149:104417. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104417.
22. Gillet N., Florins A., Boxus M. et al. Mechanisms of leukemogenesis induced by bovine leukemia virus: prospects for novel anti-retroviral therapies in human. Retrovirology. 2007 Mar 16;4:18. doi: 10.1186/1742-4690-4-18.
23. Gillet N., Willems L. Whole genome sequencing of 51 breast cancers reveals that tumors are devoid of bovine leukemia virus DNA // Retrovirology. 2016. 13. 1.:p. 75.
24. Gutiérrez G., Merlini R., Alvarez R. et al. Dynamics of perinatal bovine leukemia virus infection. BMC Veterinary Research. 2014; 10(1): p. 82. doi: 10.1186/1746-6148-9-95
25. Hoshino H. Cellular factors involved in HTLV-1 entry and pathogenicity. Front. Microbio. 2012;3: pp. 222. doi: 10.3389/fmicb.2012.0022
26. Human\_T-lymphotropic\_virus. Available at: <https://wiki2.org/en/> (accessed: 03.02.2025)
27. Juliarena M., Barrios C., Lützel Schwab C. et al. Bovine leukemia virus: current perspectives, Virus Adaptation and Treatment, 2017, Vol. 9, pp. 13-26. doi.org/10.2147/VAAT.S113947
28. Juliarena M., Gutierrez S., Ceriani C. Determination of proviral load in bovine leukemia virus-infected cattle with and without lymphocytosis. Am. J. Vet. Res. 2007; Nov, 68 (11): pp. 1220-5. DOI: 10.2460/ajvr.68.11.1220
29. Igakura T., Stinchcombe J., Goon P. et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. Science. 2003;299: 1713-1716
30. Lv G., Wang J., Lian S. et al. The Global Epidemiology of Bovine Leukemia Virus: Current Trends and Future Implications. Animals. 2024; 14: 297. <https://doi.org/10.3390/ani14020297>
31. Mazzarello A., Fitch M., Hellerstein M. et al. Measurement of Leukemic B-Cell Growth Kinetics in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Methods Mol. Biol. 2019; 1881: 129-151. doi: 10.1007/978-1-4939-8876-1\_11.
32. McClure H., Keeling M., Custer R. et al. Erythroleukemia in two infant chimpanzees fed milk from cows naturally infected with the bovine C-type virus. Cancer Res. 1974 Oct;34(10):2745-57.
33. Mekata H., Sekiguchi S., Konnai S. et al. Evaluation of the natural perinatal transmission of bovine leukaemia virus. Vet. Record. 2015; 176(10): 274. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.102464>
34. Mekata H., Yamamoto M., Hayashi T. et al. Cattle with a low bovine leukemia virus proviral load are rarely an infectious source. Japanese J. of Vet. Res. 2018; 66(3): 157-163. doi: 10.14943/jjvr.66.3.157
35. Merezak C., Pierreux C., Adam E. et al. Suboptimal Enhancer Sequences Are Required for Efficient Bovine Leukemia Virus Propagation In Vivo: Implications for Viral Latency. J Virol. 2001. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.15.6977-6988.2001>
36. Messmer B., Messmer D., Allen S. et al. In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. J. Clin. Invest. 2005; Mar, No. 115(3): 755-764
37. Miller J., Miller L., Olson C, et al. Virus-like particles in phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte cultures with reference to bovine lymphosarcoma. JNCI-J. Natl. Cancer Inst. 1969; 43: 1297–1305.
38. Monti G., Frankena K., De Jong M. Transmission of bovine leukaemia virus within dairy herds by simulation modeling. Epidemiology & Infection. July 2007; Vol. 135, Is. 5: pp. 722 – 732. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268806007357>
39. Novo S., Costa J., Baccili C. et al. Effect of maternal cells transferred with colostrum on the health of neonate calves. Research in Veterinary Science/ 2017;112:97–104. doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.01.025

40. Ohno A., Takeshima S., Matsumoto Y. et al. Risk factors associated with increased bovine leukemia virus proviral load in infected cattle in Japan from 2012 to 2014. *Virus Res.* 2015 Dec 2;210:283-90. doi: 10.1016/j.virusres.2015.08.020.
41. Panei C., Takeshima S., Omori T. et al. Estimation of bovine leukemia virus (BLV) proviral load harbored by lymphocyte subpopulations in BLV-infected cattle at the subclinical stage of enzootic bovine leucosis using BLV-CoCoMo-qPCR. *BMC Vet. Res.* 2013; 9: 95. DOI: 10.1186/1746-6148-9-95
42. Reference values cattle-sheep-goat-piG. Available at: <https://laboklin.com/wp-content/uploads/2023/03/Bestell-Poster> (accessed: 03.02.2025)
43. Ruiz V., Porta N., Lomónaco M. et al. Bovine Leukemia Virus Infection in Neonatal Calves. Risk Factors and Control Measures. *Front Vet Sci.* 2018 Oct 25;5:267. doi: 10.3389/fvets.2018.00267.
44. Sherer N., Lehmann M., Jimenez-Soto L. et al. Retroviruses can establish filopodial bridges for efficient cell-to-cell transmission. *Nat Cell Biol.* 2007; 9: 310-315.
45. Shrestha S., Orsel K., Barkema H. et al. Bovine leukemia virus proviral load as a measure for selective removal of cattle for bovine leukosis control. *WCDS Advances in Dairy Technology.* 2023; Vol. 34: p. 200.
46. Shrestha S., Orsel K., Droscha C. et al. Removing bovine leukemia virus-infected animals with high proviral load leads to lower within-herd prevalence and new case reduction. *J. Dairy Sci.* 107:6015–6024 <https://doi.org/10.3168/jds.2023-24484>
47. Suarez Archilla G., Gutierrez G., Camussone C. et al. A safe and effective vaccine against bovine leukemia virus. *Front. Immunol.* 2022; 13:980514. doi: 0.3389/fimmu.2022.980514
48. Watanuki S., Takeshima S., Borjigin L. et al. Visualizing bovine leukemia virus (BLV)-infected cells and measuring BLV proviral loads in the milk of BLV seropositive dams. *Vet Res.* 2019 Nov; Vol. 29, 50(1): 102. doi: 10.1186/s13567-019-0724-1.
49. Willems L., Kerkhofst P., Dequiedt F. et al., Attenuation of bovine leukemia virus by deletion of R3 and G4 open reading frames. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Medical Sciences.* 1994; Vol. 91: 11532-11536
50. Zhang R., Jiang J., Sun W. et al. Lack of association between bovine leukemia virus and breast cancer in Chinese patients. *Breast Cancer Res.* 2016 Oct 10;18(1):101. doi: 10.1186/s13058-016-0763-8

Поступила в редакцию / Received: 13.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised: 03.02.2025

Принята к публикации / Accepted: 31.03.2025

**По заявкам ветспециалистов, граждан, юридических лиц проводим консультации, семинары по организационно-правовым вопросам, касающихся содержательного и текстуального анализа нормативных правовых актов по ветеринарии, практики их использования в отношении планирования, организации, проведения, ветеринарных мероприятиях при заразных и незаразных болезнях животных и птиц.**

**Консультации и семинары могут быть проведены на базе Санкт-Петербургского университета ветеринарной медицины или с выездом специалистов в любой субъект России.**

**Тел/факс (812) 365-69-35, Моб. тел.: 8(911) 913-85-49,  
e-mail: 3656935@gmail.com**