

УДК 591.111.1: 636.934.57

МУТАНТНЫЕ НОРКИ КАК МОДЕЛЬ В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Л. Б. Узенбаева¹, А. Г. Кижина¹, В. А. Илюха^{1,2}, Н. Н. Тютюнник¹

¹Институт биологии Карельского научного центра РАН

²Петрозаводский государственный университет

Представлены результаты исследования гранулогенеза в нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитах у половозрелых норок трех генотипов – стандартной темно-коричневой (+/+), монорецессивной серебристо-голубой (*p/p*) и дирекессивной сапфировой (*a/ap/p*). У норок сапфирового окраса наблюдается аномалия лейкоцитов, сходная с синдромом Чедиака-Хигаши (СЧХ). Дефект гранул формируется в лейкоцитах костного мозга, находящихся как в митотическом, так и постмитотическом периоде созревания. Наибольшая степень нарушения (самая большая величина и наименьшее количество гранул) обнаружена в период функциональной зрелости в лейкоцитах запасного пула костного мозга и циркулирующих в периферической крови. Норки, гомозиготные по гену алеутского окраса (*a/a*), в том числе и сапфировые, могут быть использованы в качестве модельных животных для исследования биологии и патологии клеточных органелл.

Ключевые слова: лейкоциты, костный мозг, периферическая кровь, норки, устойчивость, генотипы.

L. B. Uzenbaeva, A. G. Kizhina, V. A. Ilukha, N. N. Tutyunnik. THE MUTANT MINKS AS A MODEL OF BIOMEDICAL INVESTIGATIONS

Granulogenesis in neutrophil and eosinophil leucocytes of standard (+/+), monorecessive silver-blue (*p/p*) and direcessive sapphire (*a/ap/p*) adult mink were studied. The leucocyte abnormality like Chediak-Higashi syndrome (CHS) was demonstrated in sapphire mink. Defect of granules is formed in leucocytes of bone marrow at mitotic and post mitotic stages of maturations. The largest degree of disturbance (maximal size and minimal number of granules) was reveal in bone marrow and blood mature leucocytes. Minks with aleutian mutation (*a/a*), including sapphire mink can be used as model for research biology and pathology of cell organelles.

Key words: leucocytes, bone marrow, peripheral blood, minks, resistance, genotypes.

Введение

Известно, что для изучения наследственных аномалий особую ценность представляют мутантные формы лабораторных животных [Бландова и др., 1983]. В биомедицинских исследованиях могут быть использованы некоторые окрасы, полученные в результате мутаций в ходе одомашнивания американской норки

(*Mustela vison* Schreber, 1777). В настоящее время у норки уже зафиксировано 35 мутаций пигментации доминантной, полудоминантной и рецессивной природы, на основе которых в условиях клеточного разведения создано свыше ста комбинативных окрасочных форм [Ильина, Кузнецов, 1983; Колдаева и др., 2003; Трапезов, Трапезова, 2009]. При этом было показано, что мутации генов окраски, как правило, влияют на

физиологические и биохимические признаки, в частности, на репродуктивные качества и жизнеспособность организма [Беляев и др., 1981].

Генетическая формула окраски стандартной темно-коричневой норки, близкой к дикому типу, может быть представлена формулой AABVCCddeeffGGHIIJJKKMMnnOOPRRRQssTTwwzz [Колдаева и др., 2003; Трапезов, Трапезова, 2009]. Гены, определяющие другие наследственные качества, в ней не обозначены. С точки зрения влияния на устойчивость организма особый интерес представляет изучение рецессивной алеутской мутации (*a/a*) и комбинативных форм норок, созданных на ее основе.

Алеутские норки (прежние известные названия ганметалл, голубые Вариса, алеутские голубые), имеющие почти черный с голубым оттенком мех, появились в 1939 г. в США [Ильина, Кузнецов, 1983; Beautiful Fur..., 1988; Трапезов, Трапезова, 2009]. Несмотря на повышенный спрос, норки этого генотипа вследствие пониженной воспроизводительной способности и резистентности, а также небольших размеров тела не получили широкого распространения. В той или иной степени гомозиготное состояние гена алеутской окраски у комбинативных форм норок негативно влияет на жизнеспособность, устойчивость к ряду заболеваний и репродуктивную функцию. Более поздними исследованиями было показано, что норки, рецессивные по гену алеутского (*a/a*) окраса, имеют дефект лейкоцитов [Padgett et al., 1963], сходный с синдромом Чедиака-Хигаши (СЧХ) человека [Chediak, 1952; Higashi, 1954]. Согласно литературным данным, аналогичная СЧХ генетическая патология выявлена у животных из различных таксономических групп – герефордской породы крупного рогатого скота [Padgett et al., 1964], бежевых мышей и крыс [Ozaki et al., 1994], персидских кошек [Kramer et al., 1977] и дельфинов-косаток [Ridgway, 1979]. Из пушных зверей, разводимых в неволе, аномальные лейкоциты наблюдаются и у некоторых рецессивных мутаций лисиц и песцов – жемчужной Мансфилда (*b/b s/s*) и сапфировой (*p/p s/s*), а также редкой формы голубых песцов – арктик блу (*g/g*) [Ness et al., 1985; Beautiful Fur..., 1988].

Кроме алеутских, атипичные лейкоциты содержатся в крови у некоторых ди- и трирецессивных комбинативных форм мутантных норок [Lutzner et al., 1966]. К ним относятся норки, гомозиготные по алеутскому гену, в частности – сапфировые (*a/a p/p*), лавандовые (*m/m a/a*), голубой ирис (*a/a p^s/p^s* или *a/a p/p^s*), пастельсапфировые (*b/b a/a p/p*), фиолет (*m/m a/a p/p*), жемчужные американские (*k/k a/a p/p*) и хоуп (*r/r a/a p/p*).

При этом заболевании у норок наблюдается повышение чувствительности к бактериальной и вирусной инфекции, ослабление пигментации, склонность к лимфоидной пролиферации, кровоизлияниям в слизистые оболочки, а также анемия и высокая смертность в раннем возрасте. Рассматриваемая патология носит системный характер, о чем свидетельствует наличие необычных «включений» или больших гранул в лейкоцитах и клетках различных органов: печени, поджелудочной железы, желудка, слизистой двенадцатиперстной кишки, надпочечников, гипофиза и прианальных желез. Аномальные органеллы в тканях «неалеутских» норок обнаруживаются редко, что, возможно, связано с влиянием токсических факторов и возраста [Lutzner et al., 1966]. Параллельно с увеличением гранул и изменением их формы в лейкоцитах и тканях у норок с алеутской мутацией наблюдается нарушение пигментогенеза в волосах и радужной оболочке глаз [Lutzner et al., 1966].

В предыдущих исследованиях нами установлено, что в лейкоцитах крови сапфировых норок, гомозиготных по серебристо-голубому (*p/p*) и алеутскому (*a/a*) генам, содержатся увеличенные гранулы, которые, исходя из данных цитохимического анализа, являются морфологической разновидностью лизосом [Узенбаева и др., 2004, 2009]. Дефектные гранулы являются пероксидазопозитивными, и в них обнаружена активность лизосомальных ферментов (альфанафтилацетат и нафтол-AS-D-хлорацетат эстераза), а также катионный протеин. Вне этих гранул сосредоточены ШИК-положительный материал, а в эозинофилах – и щелочная фосфатаза.

С целью изучения механизма формирования дефекта изучали процесс гранулогенеза в лейкоцитах у сапфировых норок (*a/ap/p*). Сравнительный анализ проводили по отношению к стандартной темно-коричневой норке (+/+), близкой к исходному типу, и монорецессивной серебристо-голубой (*p/p*).

Материалы и методы

Исследование осуществлено на половозрелых норках обоего пола, разводимых в зверохозяйстве Республики Карелия. На окрашенных по Паппенгейму мазках крови и костного мозга из эпифизов трубчатых костей на светомикроскопическом уровне оценивали морфологические особенности лейкоцитов при созревании от миелоцита до зрелого нейтрофила и после выхода в периферическую кровь [Справочник..., 1975]. Для определения величины аномальных гранул в лейкоцитах и получения микрофотографий у сапфировых норок использовали компьютерную систему анализа изображений (програм-

ма Видео-Тест-Мастер-4) с цветной цифровой видеокамерой. Обработку цифрового материала проводили общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

В постнатальном онтогенезе у млекопитающих и человека созревание эритроцитов, зернистых лейкоцитов и мегакариоцитов происходит в костном мозге. Имеются единичные сведения о его составе и морфологии лейкоцитов у норок [Пономаренко, 2007]. Полученные нами микрофотографии клеточного состава костного мозга представлены на рис. 1.

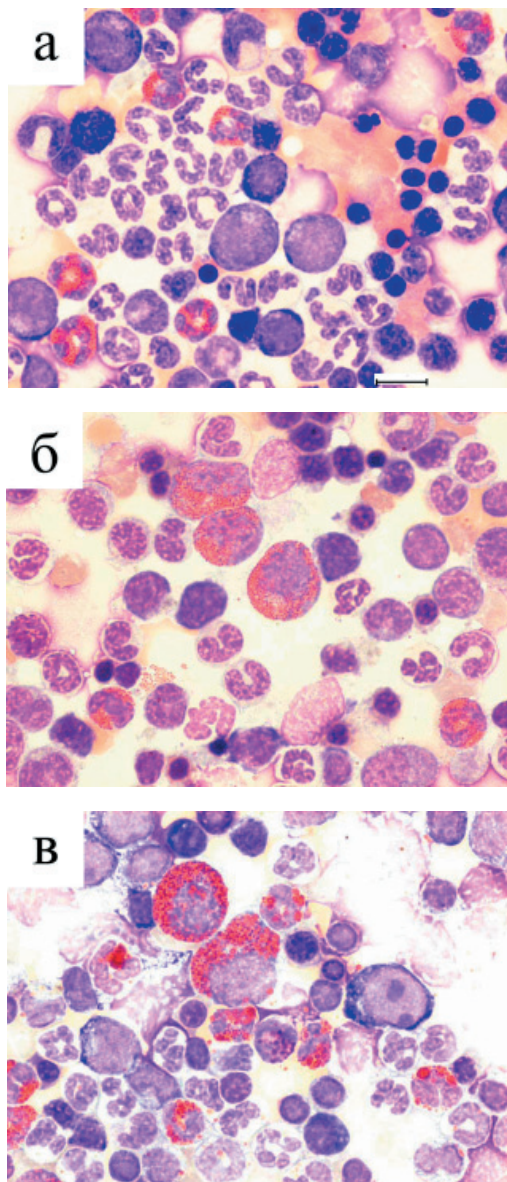


Рис. 1. Клетки костномозгового кроветворения: а – стандартной темно-коричневой (+/+), б – монорецессивной серебристо-голубой (p/p), в – дирессивной сапфировой (a/ap/p) норок. Здесь и на рис. 3, 4 окраска по Паппенгейму. Об. 100, ок. 10. Масштаб 10 мкм

Морфологический анализ показал, что у половозрелых стандартных темно-коричневых (рис. 1, а), серебристо-голубых (рис. 1, б) и сапфировых (рис. 1, в) норок костный мозг имеет обычный для млекопитающих клеточный состав, в котором наблюдаются элементы гранулоцитарного, эритроцитарного, мегакариоцитарного рядов, находящихся на различных стадиях созревания (рис. 2). Среди гранулоцитов преобладают нейтрофильные формы, в меньшей степени видны эозинофильные и совсем редко – базофильные лейкоциты. Мононуклеары – моноциты, макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки – обнаружены в незначительном количестве. Встречаются остеобласты, остеокласты, фигуры митоза и апоптоза. Стволовые клетки, которые, как известно, в нормальных условиях также присутствуют в кроветворной ткани, по морфо-цитохимическим критериям идентифицировать невозможно [Кисляк, Ленская, 1978; Козинец и др., 2004]. В периферической крови в норме, как правило, имеются зрелые лейкоциты и только в небольшом количестве – палочкоядерные формы.

В костном мозге лейкоциты гранулоцитарного ряда (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) проходят путь от молодой незрелой до функционально-активной клетки (рис. 2). Различают следующие стадии созревания – миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и зрелые формы. Клеточные элементы первых трех стадий (миелобласты, промиелоциты, миелоциты) относятся к пролиферирующему пулу, а последующие (метамиелоциты, палочкоядерные и зрелые формы) – составляют класс неделящихся клеток. Зрелые лейкоциты представляют запасной пул клеток, поступающих в циркуляцию, в связи с запросами организма. Начиная с промиелоцита, в зависимости от характера цитоплазматической зернистости – эозинофильной, нейтрофильной и базофильной – созревание идет в трех направлениях. На представленной упрощенной схеме гранулогенеза видно, что при развитии от промиелоцита до зрелого гранулоцита происходит изменение величины клетки, свойств цитоплазмы и формы и структуры ядра и формирование гранулярного аппарата. Перечисленные признаки являются критериями в оценке различных стадий гранулоцитов. Мы в своих исследованиях опирались на рекомендации, имеющиеся в работах по гематологии [Кисляк, Ленская, 1978; Козинец и др., 2004; Соболева, Владимирская, 2004].

Важнейшим моментом в дифференцировке лейкоцитов гранулоцитарного ряда, относящихся к высокоспециализированным

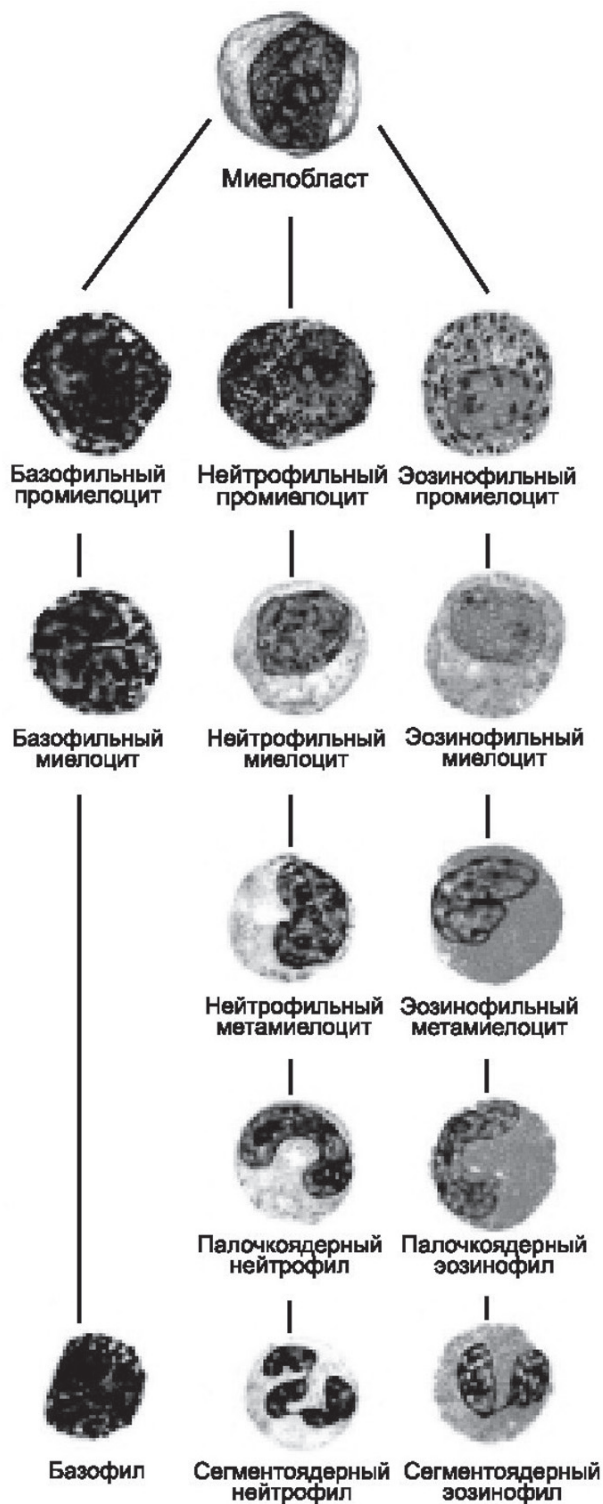


Рис. 2. Гранулоцитарный росток костного мозга (по Т. Н. Соболевой и Е. Б. Владимирской, 2004)

клеткам, является образование органелл, именуемых гранулами – первичными (азурофильные) и вторичными (специфические) в нейтрофилах и специфическими в эозинофилах. В исследованиях нейтрофилов показано присутствие трех типов гранул [Алмазов и др., 1979; Козинец др., 2001], в эозинофилах – одного

[Козинец др., 2001] или двух. Кроме относительно крупных эозинофильных гранул иногда наблюдаются еще более мелкие, которые образуются на стадии метамиелоцита [Дроздов, Дроздова, 2008]. Первичные и вторичные гранулы не идентичны по содержанию ферментов и других биологически активных соединений. Согласно литературным данным, первичный гранулогенез в нейтрофилах осуществляется в ранних промиелоцитах (иногда в миелобластах), вторичный – в миелоцитах. Цитоплазматическая сеть и комплекс Гольджи, участвующие в процессе образования гранул, особенно развиты на ранних этапах развития и редуцируются при созревании. В ранних лейкоцитах норки наличие белоксинтезирующего аппарата продемонстрировано в электронномикроскопических исследованиях [Lutzner et al., 1966].

Стандартные темно-коричневые (генетический символ – (+/+) и серебристо-голубые норки (p/p). Зрелые нейтрофильные лейкоциты и их предшественники у стандартных и серебристо-голубых норок имеют едва заметную зернистость, а эозинофильные – относительно крупные специфические гранулы. В морфологии этих двух типов клеток, находящихся на разных стадиях, обнаружено большое сходство (рис. 3). Структурно-морфологических различий на свето-микроскопическом уровне в ранних и зрелых нейтрофилах и эозинофилах между стандартными и серебристо-голубыми норками не выявлено. Однако ультрацитохимический анализ свидетельствует о некоторых особенностях гранулогенеза и морфологии лейкоцитов у норки по сравнению с другими хорошо изученными животными, в частности кроликами и морскими свинками [Davis et al., 1971a, b]. К одной из ранних морфологически распознаваемых стадий гранулоцитов относятся промиелоциты – самые крупные клетки с бобовидным или округлым ядром, с видимыми нуклеолами, базофильной цитоплазмой и розовой или розовато-фиолетовой зернистостью. Ранние нейтрофильные и эозинофильные промиелоциты иногда трудно различимы между собой. В миелоцитах сохраняется базофилия цитоплазмы, иногда заметны нуклеолы, снижено ядерно-цитоплазматическое отношение (рис. 3, а, д). Последующие изменения в метамиелоцитах (рис. 3, б, е), палочкоядерных (3, в, ж), а также зрелых нейтрофилах и эозинофилах направлены на уменьшение базофилии цитоплазмы и сегментацию ядра (рис. 3, з, г).

Эозинофильные лейкоциты проходят те же стадии развития, что и нейтрофильные (рис. 3, а–г). При созревании от миелоцита до

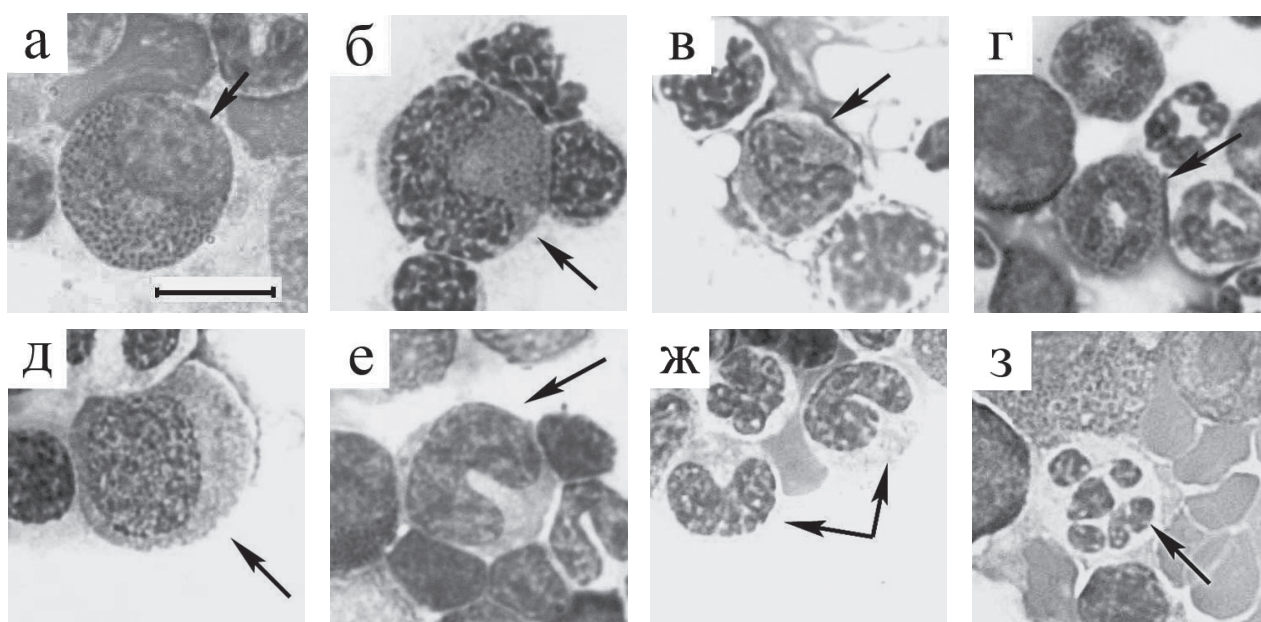


Рис. 3. Костный мозг темно-коричневой стандартной норки:

эозинофильные миелоцит (а) и метамиелоцит (б), палочкоядерный (в) и сегментоядерный (г) эозинофилы, нейтрофильные миелоцит (д) и метамиелоцит (е), палочкоядерный (ж) и сегментоядерный (з) нейтрофилы (отмечены стрелками)

зрелого эозинофила исчезают ядрышки, снижается степень базофилии цитоплазмы и ядерно-цитоплазматическое соотношение, происходит сегментация ядра. Для миелоцитов характерна обильная оранжево-красная зернистость, которая образуются в промиелоцитах. В молодых миелоцитах встречаются незрелые гранулы, более темного цвета, чем в зрелых эозинофилах. В цитоплазме зрелых эозинофилов и их предшественников у темно-коричневых и серебристо-голубых норок, так же как и у других видов млекопитающих, имеется многочисленные отно-

сительно однородные по форме и размеру оранжево-розовые гранулы. Величина их при созревании эозинофилов у норок этих генотипов если и изменяется, то очень незначительно.

Сапфировые норки (а/а р/р). В гранулоцитах костного мозга у сапфировых норок формируются аномально большие гранулы. Микрофотографии клеточных элементов костного мозга сапфировых норок представлены на рис. 4, а морфометрические параметры гранул при созревании нейтрофилов и эозинофилов – на рис. 5 и 6.

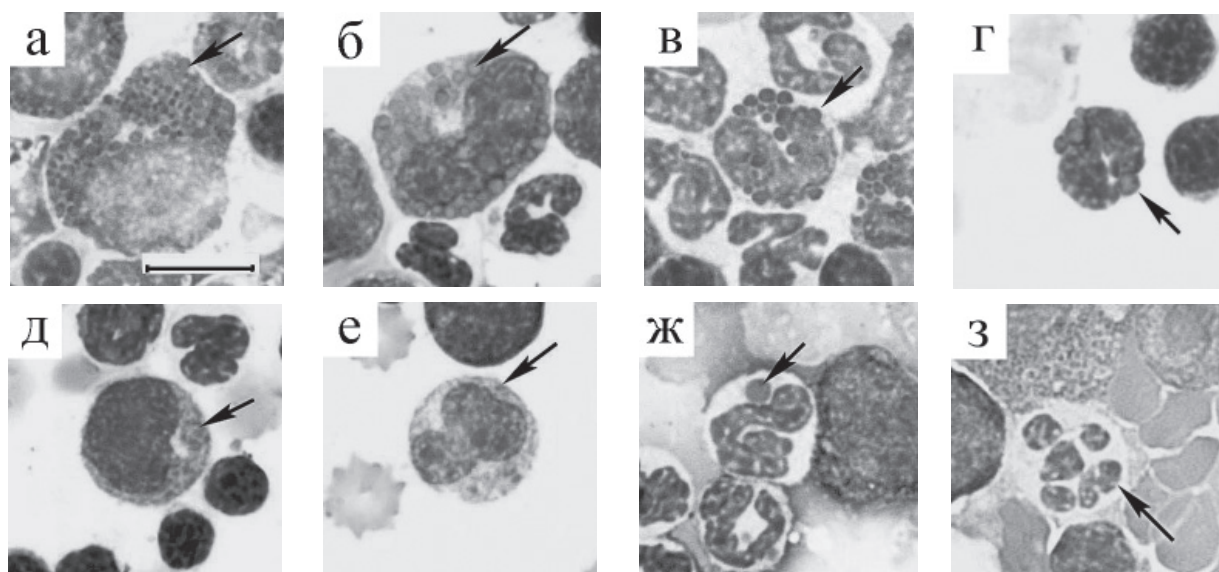


Рис. 4. Костный мозг сапфировой норки:

эозинофильные миелоцит (а) и метамиелоцит (б), палочкоядерный (в) и сегментоядерный (г) эозинофилы, нейтрофильные миелоцит (д) и метамиелоцит (е), палочкоядерный (ж) и сегментоядерный (з) нейтрофилы. В цитоплазме видны «гигантские» гранулы (отмечены стрелками)

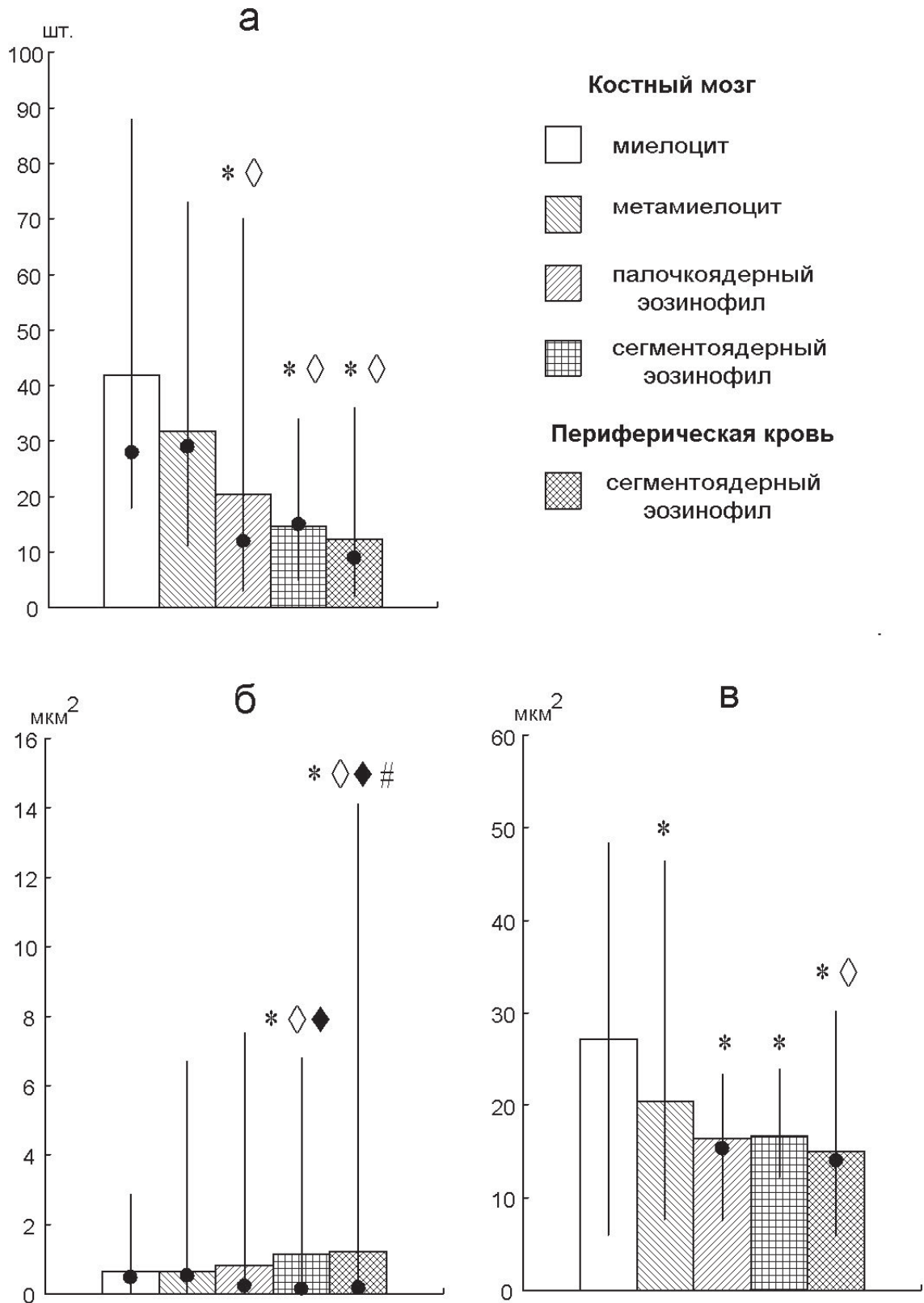


Рис. 5. Количество (а), площадь (б) и суммарная площадь гранул (в) в эозинофилах сапфировых норок:

представлены средние значения (столбики), моды (точки) и границы колебаний. Различия достоверны по сравнению с эозинофильным * – миелоцитом, \diamond – метамиелоцитом, \blacklozenge – палочкоядерным эозинофилом и # – со зрелым эозинофилом костного мозга (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни)

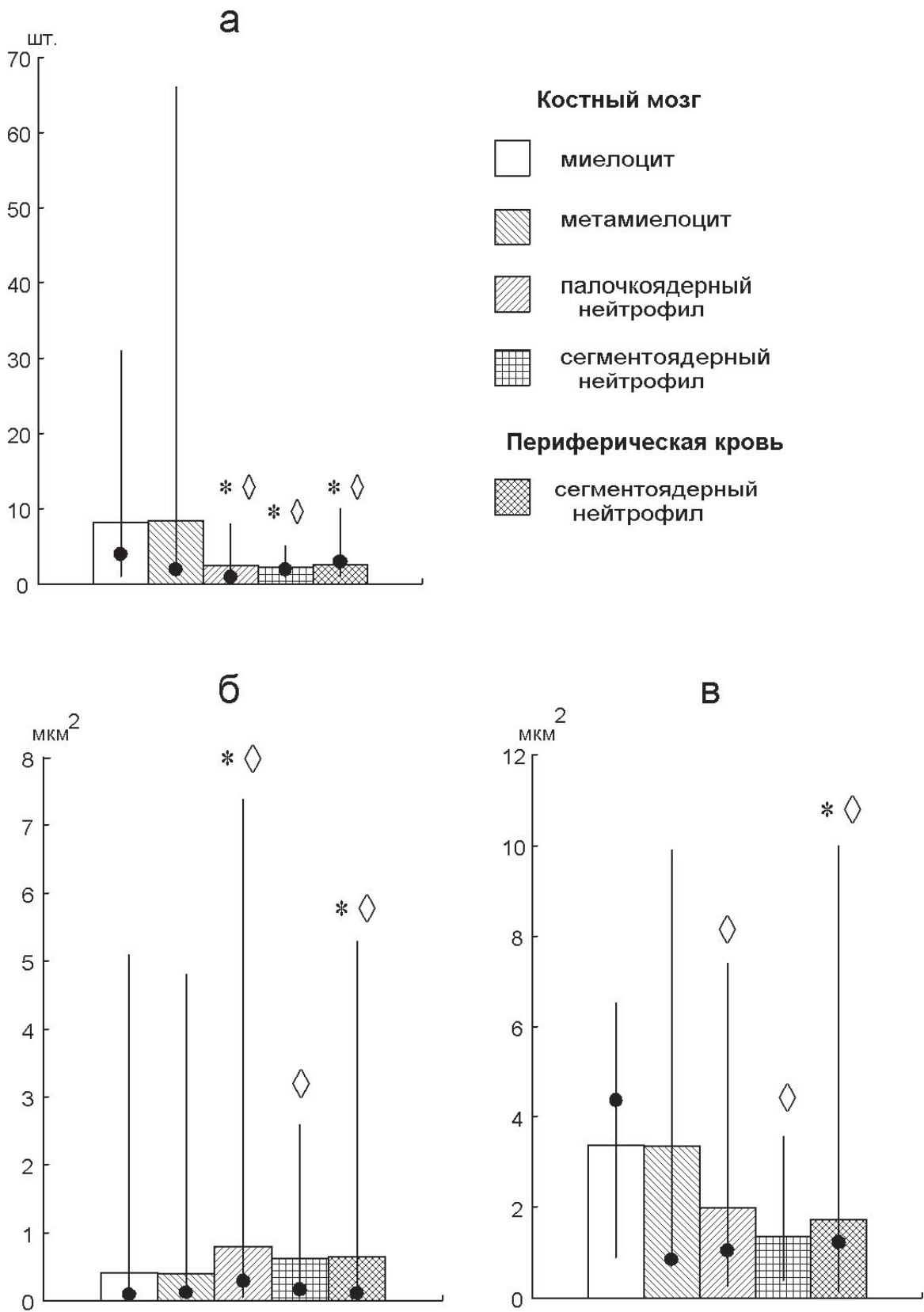


Рис. 6. Количество (а), площадь (б) и суммарная площадь (в) в нейтрофилах сапфировой норки: различия достоверны по сравнению с нейтрофильным * – миелоцитом и \diamond – метаимиелоцитом (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни)

Особенно демонстративны изменения количества, величины, формы и структуры гранул, происходящие в эозинофилах (рис. 4, а–г; 5). На ранних стадиях, в частности в миелоцитах, обнаружены сравнительно крупные, почти однородные гранулы, без заметных в световом микроскопе признаков слияния (рис. 4, а). Иногда среди них присутствуют и более мелкие, соизмеримые с нормальными гранулами, характерными для темно-коричневых норков. По-видимому, в процессе гранулогенеза в миелоцитах у сапфировых норков по сравнению со стандартными и серебристо-голубыми, как правило, формируются гранулы большей величины. В последующие стадии выявлено их укрупнение, которое усиливается по мере созревания (рис. 4, б–г). Полученные данные согласуются с электронно-микроскопическими исследованиями, в которых показано, что нарушения нарастают в процессе развития [Davis et al., 1971b].

Помимо образования «гигантских» гранул наблюдается уменьшение их количества (рис. 5, а). В пролиферирующем пуле это может быть связано с распределением между дочерними клетками в ходе митоза, в остальные периоды – в метамиелоцитах, палочкоядерных и сегментоядерных эозинофилах за счет слияния гранул в конгломераты. Об объединении отдельных эозинофильных гранул и образовании единой сложной структуры, ограниченной мембраной, свидетельствуют морфологические признаки. В ходе дифференцировки количество гранул уменьшается в 3 или немногим больше раза – от 41,9 в эозинофильном миелоците до 14,6 в зрелом эозинофиле костного мозга и до 12,4 в периферической крови (рис. 5, а). Причем различия в более зрелых формах – палочкоядерных и зрелых эозинофилах – достоверны по сравнению с ранними – миелоцитами и метамиелоцитами.

Объединение и слияние гранул, а возможно, и их деструкция приводят к тому, что общая площадь, занимаемая гранулами в зрелых клетках, ниже, чем в молодых (рис. 5, в). В зрелых эозинофилах костного мозга и крови величина одной гранулы достоверно выше, по сравнению с предыдущими стадиями (рис. 5, б). Различия между зрелыми эозинофилами крови и костного мозга также достоверны. Из исследованных нами стадий наиболее крупные гранулы обнаружены в зрелых эозинофилах периферической крови, а относительно мелкие – в миелоцитах. Границы колебаний морфометрических параметров, как правило, особенно велики на ранних этапах развития и в сегментоядерных нейтрофилах крови.

Изменение морфометрических параметров аномальных гранул в процессе созревания нейтрофильных лейкоцитов носит иной, более сложный характер, хотя направленность изменений одинакова (рис. 6). В нейтрофилах нарушение процесса формирования гранул происходит на более ранних стадиях, чем в эозинофилах. Об этом свидетельствует наличие аномальных структур в клеточных элементах митотического пула – миелоцитах (рис. 4, д). В них наблюдаются скопления крупных гранул, по-видимому ограниченных мембраной в общую структуру, что не свойственно стандартным и серебристо-голубым норкам. Конгломераты в световом микроскопе имеют сложное строение, они состоят из мелких гранул кирпично-красного цвета и менее плотного, светлого матрикса. Электронно-микроскопическими исследованиями подтверждено наличие в лейкоцитах у мутантных алеутских норков неправильной формы «гигантских включений», состоящих из электронно-плотных тел и ламеллярных структур. Патологически измененные гранулы присутствуют наряду с нормальными, имеющими округлую, овальную или гантелеобразную форму [Lutzner et al., 1966].

Наибольшее количество аномальных гранул выявлено на ранних стадиях развития – в миелоцитах и метамиелоцитах (рис. 4, д–е; 6, а). В зрелых элементах – нейтрофилах и палочкоядерных формах – содержание гранул по сравнению с миелоцитами и метамиелоцитами уменьшается, но величина их становится больше (рис. 4, ж–з; 6, б). При созревании от миелоцита до зрелого нейтрофила костного мозга и периферической крови количество гранул соответственно снижается в 3,7 и 3,1 раза, а площадь одной гранулы в среднем увеличивается в 1,5 раза. Различия в содержании гранул в палочкоядерных и зрелых нейтрофилах существенно ниже, а величина отдельной гранулы выше, чем в миелоцитах и метамиелоцитах.

В результате нарушения гранулогенеза в периферическую кровь поступают нейтрофилы с патологически измененными гранулами, состоящими из гомогенного материала, окрашивающегося менее интенсивно, чем на ранних стадиях созревания.

Заключение

Таким образом, в костном мозге у норков исходного типа, стандартных темно-коричневых (генетический символ – +/+), и монорецессивных мутантных серебристо-голубых норков (*p/p*) выявлены сходные морфологические изменения в процессе созревания от миелоцита до

зрелого нейтрофила и эозинофила. У дирексивных сапфировых норок (*a/ap/p*), содержащих в гомозиготном состоянии ген алеутской окраски, наблюдается нарушение гранулогенеза. Дефект заключается в формировании в лейкоцитах гранулоцитарного ряда – нейтрофилах, эозинофилах и базофилах – аномально увеличенных цитоплазматических гранул за счет уменьшения их количества. Увеличение гранул обнаружено на всех этапах созревания, включая клеточные элементы пролиферирующего пула и в постмитотическом периоде. На светооптическом уровне в части нейтрофилов и во всех эозинофилах наблюдается образование единой структуры, которая состоит из мелких гранул и менее плотного, светлого матрикса. Характер изменений развития аномальных гранул в гранулоцитах – нейтрофилах и эозинофилах – неодинаков. Если в нейтрофилах процесс укрупнения отдельных гранул происходит, как правило, уже в миелоцитах, то в эозинофилах наиболее интенсивно на последующих стадиях развития – в палочкоядерных и зрелых нейтрофилах. Различия в формировании аномальных гранул в нейтрофилах и эозинофилах, по-видимому, объясняются функциональными особенностями этих типов гранулоцитов и, возможно, временем прохождения отдельных стадий в процессе клеточной дифференцировки. Результаты наших исследований и литературные данные свидетельствуют о том, что аномалия лейкоцитов имеет сходство с редким врожденным заболеванием – СЧХ человека и некоторых животных. Норки, гомозиготные по гену алеутского окраса (*a/a*), в том числе и сапфировые, могут быть использованы в качестве модельных животных как для исследования механизма патологии лизосом, характерной для СЧХ, так и вообще для изучения биологии клеточных органелл.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Президента РФ НШ–306.2008.4 и НШ–3731.2010.4.

Литература

- Алмазов В. А., Зарицкий Ю. А., Мамаев Н. Н. и др. Физиология лейкоцитов человека. М.: Наука, 1979. 232 с.
- Беляев Д. К., Исакова Г. К., Назарова Г. Г. Влияние генотипа на развитие норки в раннем эмбриональном периоде // Доклады Академии наук. 1981. Т. 260, № 5. С. 1251–1253.
- Бландова З. К., Душкин В. А., Малашенко А. М., Шмидт Е. Ф. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований. М.: Наука, 1983. 191 с.
- Дроздов А. А., Дроздова М. В. Заболевания кро- ви. Полный справочник. М.: Эксмо, 2008. 608 с.
- Ильина Е. Д., Кузнецов Г. А. Основы генетики и селекции пушных зверей. М.: Колос, 1983. 279 с.
- Кисляк Н. С., Ленская Р. В. Клетки крови у детей в норме и патологии. М.: Медицина, 1978. 256 с.
- Козинец Г. И., Высоцкий В. В., Погорелов В. М. и др. Кровь и инфекция. М.: Триада-фарм, 2001. 456 с.
- Козинец Г. И., Шишканова З. Г., Сарычева Т. Г. и др. Клетки крови и костного мозга. Атлас. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. 2003 с.
- Колдаева Е. М., Милованов Л. В., Трапезов О. В. Породы пушных зверей и кроликов. М.: Колос, 2003. 240 с.
- Пономаренко Д. Г. Влияние иммуномодулятора на морфофункциональные показатели органов иммунной системы норки при алеутской болезни: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ставрополь, 2007. 25 с.
- Соболева Т. Н., Владимирская Е. Б. Морфологический состав крови и костного мозга у детей // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2004. Т. 3, № 4. С. 65–73.
- Справочник по клиническим лабораторным методам / Ред. Е. А. Кост. М.: Медицина, 1975. С. 38–46.
- Трапезов О. В., Трапезова Л. И. Воспроизводящая коллекция окрасочных генотипов американской норки (*Mustela vison* Schreber, 1777) на экспериментальной звероферме Института цитологии и генетики СО РАН // Информационный вестник ВОГиС. 2009. Т. 13, № 3. С. 554–570.
- Узенбаева Л. Б., Илюха В. А., Тютюнник Н. Н., Голубева А. Г. Особенности морфологии лейкоцитов крови у норки сапфирового окраса // Проблемы экологической физиологии пушных зверей. Петрозаводск, 2004. Вып. 3. С. 46–54.
- Узенбаева Л. Б., Голубева А. Г., Илюха В. А., Тютюнник Н. Н. Влияние мутаций, затрагивающих окраску меха, на цитохимические особенности лейкоцитов крови у американской норки (*Mustela vison* Schreber, 1777) // Информационный вестник ВОГиС. 2009. Т. 13, № 3. С. 571–587.
- Beautiful Fur Animals – and their colour genetics / Eds. N. N. Ness, E. J. Einarsson, O. Lohi, G. Jorgensen. Glostrup: Scientifur, 1988. 271 p.
- Chediak M. Nouvelle anomalie leucocytaire de caractere constitutionnel et familial // Rev. Hematol. 1952. Vol. 7. P. 362–367.
- Davis W. C., Spicer S. S., Greene W. B., Padgett G. A. Ultrastructure of bone marrow granulocytes in normal mink and mink with the homolog of the Chediak-Higashi trait of humans. I. Origin of the abnormal granules present in the neutrophils of mink with the C-HS trait of humans // Lab. Invest. 1971a. Vol. 24, N 4. P. 303–317.
- Davis W. C., Spicer S. S., Greene W. B., Padgett G. A. Ultrastructure of cells in bone marrow and peripheral blood of normal mink and mink with the homologue of the Chediak-Higashi trait of humans. II. Cytoplasmic granules in eosinophils, basophils, mononuclear cells and platelets // Amer. J. of Pathol. 1971b. Vol. 63, N 3. P. 411–427.
- Higashi O. Congenital gigantism of peroxidase granules. The first case ever reported of qualitative abnormality of peroxidase // Tohoku J. Exp. Med. 1954. Vol. 59. P. 315–332.
- Kramer J. W., Davis W. C., Prieur D. J. The Chediak-Higashi syndrome of cats // Lab. Invest. 1977. Vol. 36, N 5. P. 554–562.
- Leader R. W., Padgett G. A., Gorham J. R. Studies of abnormal leukocyte bodies in the mink // Blood. 1963. Vol. 22, N 4. P. 477–484.

Lutzner M. A., Lowrie C. T., Jordan H. W. Giant granules in leucocyte in beige mouse // J. Hered. 1967. Vol. 58. P. 299–300.

Lutzner M. A., Tierney J. H., Benditt E. P. Giant granules and widespread cytoplasmic inclusions in a genetic syndrome of aleutian mink // Lab. Invest. 1966. Vol. 14, N 12. P. 2063–2079.

Ness N., Liim B., Sjaastad Ø. et al. Norwegian Pearl Fox (Omberg Pearl) with Chediak Higashi Syndrome and its Relationship to other Pearl Mutations // Scientifur. 1985. Vol. 9, N 3. P. 197–199.

Ozaki K. et al. Chediak-Higashi syndrome in rats: light and electron microscopical characterization of abnormal

granules in beige rats // J. Comp. Path. 1994. Vol. 110. P. 369–379.

Padgett G. A., Leader R. W., Gorham J. R. Hereditary abnormal leukocyte granules in mink // Federation Proc. 1963. Vol. 22. P. 428.

Padgett G. A., Leader R. W., Gorham J. R., O'Marry C. C. The familial occurrence of the Chediak-Higashi syndrome in mink and cattle // Genetics. 1964. Vol. 49. P. 505–512.

Ridgway S. H. Reported causes of death of captive killer whales (*Orcinus orca*). // J. Wildl. Dis. 1979. Vol. 15. P. 99–104.

Spritz R.A. Genetic defects in CHS and beige mouse // J. Clin. Immunol. 1998. Vol. 18, N 2. P. 97–105.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Узенбаева Людмила Борисовна

старший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
тел.: (8142) 573107

Кижина Александра Геннадьевна

главный биолог
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: golubewa81@yandex.ru
тел.: (8142) 573107

Илюха Виктор Александрович

зав. лаб. экологической физиологии животных, д. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: ilyukha@krc.karelia.ru
тел.: (8142) 573107

Тютюнник Николай Николаевич

главный научный сотрудник, д. с.-х. н., профессор
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: tyutyunnik@krc.karelia.ru
тел.: (8142) 573107

Uzenbaeva, Lyudmila

Institute of Biology, Karelian Research Center, Russian Academy
of Science
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
tel.: (8142) 573107

Kizhina, Alexandra

Institute of Biology, Karelian Research Center, Russian Academy
of Science
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: golubewa81@yandex.ru
tel.: (8142) 573107

Ilyukha, Victor

Institute of Biology, Karelian Research Center, Russian Academy
of Science
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: ilyukha@krc.karelia.ru
tel.: (8142) 573107

Tyutyunnik, Nikolay

Institute of Biology, Karelian Research Center, Russian Academy
of Science
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: tyutyunnik@krc.karelia.ru
tel.: (8142) 573107