



<https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-4-382-386>
УДК 619:616.36:611-018:579.873.2:615.37



Изменение ядерно-цитоплазматического соотношения гепатоцитов при заражении нетуберкулезными микобактериями на фоне действия иммуномодулятора

Е. А. Кособоков, Т. С. Дудолодова

ФГБНУ «Омский аграрный научный центр» (ФГБНУ «Омский АНЦ»), проспект Королёва, 26, г. Омск, 644012, Россия

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение влияния специфического иммуномодулятора КИМ-М2 на морфоструктуру клеток печени морских свинок, зараженных нетуберкулезными микобактериями. Работа проведена в лаборатории диагностических исследований и биотехнологии отдела ветеринарии ФГБНУ «Омский аграрный научный центр» на поголовье из 15 морских свинок, отобранных по гендерному признаку. Все животные находились в условиях специализированного вивария со стандартным режимом содержания и кормления. Опытных животных разделили на 3 группы по 5 гол. в каждой: 1-я – контроль заражения (*Mycobacterium scrofulaceum*), 2-я – экспериментальная (*Mycobacterium scrofulaceum* и КИМ-М2), 3-я – чистый контроль (физиологический раствор). На 30-е сут после начала эксперимента животных выводили из опыта, отбирали биоптаты печени и готовили гистологические препараты по классической методике. В ходе эксперимента установлено, что КИМ-М2 оказывает регенеративное действие на печеночную ткань зараженных нетуберкулезными микобактериями морских свинок, обусловленное увеличением в 1,5 раза количества одноядерных гепатоцитов, увеличением в 3 раза двухъядерных клеток и уменьшением в 4,3 раза безъядерных гепатоцитов, что указывает на проявление компенсаторных реакций в органе и увеличение глубины регенеративных процессов. У животных 1-й группы увеличение площади ядра и цитоплазмы в 1,8 и 1,3 раза в сравнении с особями 2-й группы и увеличение соответственно в 2,7 и 2 раза по сравнению с животными из контрольной группы свидетельствует о запуске механизмов накопления потенциальных репаративных резервов и увеличении их глубины в тканях печени.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, *Mycobacterium scrofulaceum*, морская свинка, печень, гепатоциты, иммуномодулятор

Благодарности: Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам лаборатории эпизоотологии и мер борьбы с туберкулезом отдела ветеринарии ФГБНУ «Омский АНЦ» за предоставленную возможность использования авторского специфического иммуномодулятора КИМ-М2 для научных исследований.

Для цитирования: Кособоков Е. А., Дудолодова Т. С. Изменение ядерно-цитоплазматического соотношения гепатоцитов при заражении нетуберкулезными микобактериями на фоне действия иммуномодулятора. *Ветеринария сегодня*. 2024; 13 (4): 382–386. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-4-382-386>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Кособоков Евгений Андреевич, канд. вет. наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностических исследований и биотехнологий отдела ветеринарии ФГБНУ «Омский АНЦ», ул. Лермонтова, 93, г. Омск, 644001, Россия, vet_nauka@mail.ru

Change in hepatocyte nuclear-cytoplasmic ratio at nontuberculosis mycobacteria infection against the background of immunomodulator action

Evgeny A. Kosobokov, Tatyana S. Dudoladova

Omsk Agrarian Scientific Center, 26 Korolev avenue, Omsk 644012, Russia

ABSTRACT

The study was targeted at the examination of the effect of the specific immunomodulator KIM-M2 on the morphostructure of liver cells of guinea pigs infected with nontuberculosis mycobacteria. The research was carried out in 15 guinea pigs selected by gender at the Diagnostic Research and Biotechnology Laboratory of the Department of Veterinary Medicine of the Omsk Agrarian Scientific Center. All animals were kept in a specialized animal keeping facilities according to standard housing and feeding regime. The experimental animals were subdivided into three groups of five animals in each: group 1 – challenge group (*Mycobacterium scrofulaceum*), group 2 – experimental group (*Mycobacterium scrofulaceum* and KIM-M2), group 3 – pure control group (saline solution). On day 30 after the start of the experiment, the animals were removed from the experiment, liver biopsy samples were collected and histologic specimens were prepared according to the classical method. During the experiment, it was found that KIM-M2 had a regenerative effect on the liver tissue of the guinea pigs infected with nontuberculosis mycobacteria, which was associated with 1.5-fold increase in the number of mononuclear hepatocytes, 3-fold increase in binuclear cells and 4.3-fold decrease in anucleate hepatocytes thus indicating the manifestation of compensatory reactions in the organ and increase in the depth of regenerative processes. As for

animals in group 1; 1.8- and 1.3-fold increase in the area of the nucleus and cytoplasm as compared with the individuals in group 2, and 2.7- and 2-fold increase as compared with the animals in the control group, respectively, indicated the launch of the accumulation mechanisms of the potential reparative reserves and increase in their depth in the liver tissues.

Keywords: nontuberculosis mycobacteria, *Mycobacterium scrofulaceum*, guinea pig, liver, hepatocytes, immunomodulator

Acknowledgements: The authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Epizootology and Tuberculosis Control of the Department of Veterinary Medicine of the Omsk Agrarian Scientific Center for the opportunity to use the author's specific immunomodulator KIM-M2 for research purposes.

For citation: Kosobokov E. A., Dudoladova T. S. Change in hepatocyte nuclear-cytoplasmic ratio at nontuberculosis mycobacteria infection against the background of immunomodulator action. *Veterinary Science Today*. 2024; 13 (4): 382–386. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-4-382-386>

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

For correspondence: Evgeny A. Kosobokov, Cand. Sci. (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Diagnostic Research and Biotechnology Laboratory, Department of Veterinary Medicine, Omsk Agrarian Scientific Center, 93 Lermontova str., Omsk 644001, Russia, vet_nauka@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире значительно возросла роль нетуберкулезных микобактерий. Микобактериозы причиняют животноводческим комплексам ощутимый экономический ущерб, связанный со снижением выхода продукции, а также с ранней выбраковкой животных и их вынужденным убоем [1, 2, 3]. Высокие финансовые затраты и отсутствие эффективных противоэпизоотических мероприятий являются угрозой не только для предприятия, где выявлены микобактериозы, но и для всей страны [4, 5, 6, 7]. Данный вопрос недостаточно глубоко изучен и требует повышенного внимания со стороны научных и производственных организаций [8, 9, 10].

Ученые России и многих зарубежных стран доказали, что нетуберкулезные микобактерии обладают не только сенсибилизирующей способностью, но и могут локализовываться и вызывать специфичные изменения в организме животных и перекрестно-иммунные реакции на введение ППД-туберкулина [11, 12, 13].

Токсины, выделяемые микобактериями в процессе их жизнедеятельности в макроорганизме, нарушают ферментативную активность печени, тем самым провоцируя патологические изменения печеночной ткани, что приводит к снижению уровня гематогепатического барьера [14, 15, 16, 17].

Одна из основных функций печени – трансформация углеводов в гликоген, который является важнейшим энергетическим ресурсом организма в целом [18, 19]. Кроме того, звездчатые ретикулоэндотелиоциты обладают фагоцитарной способностью, нейтрализующей накопление и транспортировку токсических веществ в организме животного [10, 20, 21].

Согласно научным данным многих авторов, одним из более эффективных методов борьбы с инфекционными возбудителями является применение иммунопрофилактических препаратов [2, 22]. В настоящее время многие современные иммуномодуляторы не обладают достаточно высокой способностью стимулировать эффективность иммунного ответа на присутствие возбудителя инфекции и их токсины у бионта.

Разработка современных иммунокорректирующих средств и их применение дает возможность увеличить устойчивость организма к инфекционным возбудителям болезней. Повышение иммунной реакции при помощи специфического иммуномодулятора усиливает

восстановительную способность клеток, ткани и органа в целом [23, 24, 25].

В связи с изложенным материалом поставлена цель – изучить влияние специфического иммуномодулятора на печеночную ткань при лабораторном заражении нетуберкулезными микобактериями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в специализированном виварии. В работе использовали 15 половозрелых особей беспородных морских свинок черепахового окраса, имеющих отрицательный результат в ППД-туберкулиновой реакции.

Специфический комплексный иммуномодулятор КИМ-М2 производили путем культивирования микобактерий вакцинного штамма БЦЖ на жидкой синтетической среде Сотона, затем выращенную бактериальную массу разрушали ультразвуковым диспергатором УЗДН-1 (Россия), полученную взвесь центрифугировали при 15 000 об/мин, определяли количество белка с помощью красителя бромфенолового синего в отобранной надосадочной жидкости после ее инкубации с формалином с последующим доведением его концентрации до 1 мг/мл физиологическим раствором, полученный антигенный комплекс БЦЖ конъюгировали с поливинилпирролидоном (ПВП) и полиэтиленгликолем (ПЭГ) [26].

Сконструированная серия КИМ-М2 содержала 320 мг ПВП и 80 мг ПЭГ полиионов на 1 мг/мл белка. Образец препарата был приготовлен в объеме 200 мл.

Животных разделили на 3 группы по 5 гол. в каждой. Животным 1-й группы (контроль заражения) и 2-й группы (экспериментальной) инокулировали *Mycobacterium scrofulaceum* в область паха подкожно в дозе 0,001 мг/мл. Через 2 нед. животным экспериментальной группы вводили иммуномодулятор КИМ-М2 во внутреннюю часть бедра подкожно в дозе 500 мг/мл белка. Животным 3-й группы (чистый контроль) вводили стерильный 0,9%-й физиологический раствор. Работа с микроорганизмами III–IV групп патогенности проводилась согласно санитарным правилам и нормам (СанПиН 3.3686-21¹). Основой специфического иммуномодулятора является антигенный комплекс вакцинного штамма БЦЖ. На 30-е сут после начала эксперимента животных выводили из опыта под эфирным наркозом

¹ <https://docs.cntd.ru/document/573660140?ysclid=Izck1dxyuc979388926>

Таблица 1
Соотношение гепатоцитов в тканях печени у экспериментальных животных

Table 1
Hepatocyte ratio in liver tissues of the experimental animals

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Количество одноядерных гепатоцитов	41,8%	63,5%	74,5%
Количество двухъядерных гепатоцитов	8,3%	25,0%	18,0%
Количество безъядерных гепатоцитов	49,9%	11,5%	7,5%

и проводили тотальное обескровливание. Для работы извлекали кусочки печени и фиксировали в 10%-м нейтральном формалине. Дальнейшую подготовку проводили на автоматической станции пробоподготовки STP-120 (тип карусель; Германия), парафиновые блоки заливали с применением станции EC 350 (Германия). Серийные полутонкие срезы (5–7 мкм) изготавливали на микротоме HM-340E (Германия). Гистологические срезы окрашивали по общепринятой классической методике гематоксилином и эозином.

Работа выполнена с соблюдением международных принципов, изложенных в Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, Директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/EU о защите животных, используемых в научных целях, а также согласно правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных.

Компьютерную морфометрию и цифровые снимки микропрепаратов проводили на световом микроскопе Axio Imager A1 (Zeiss, Германия) в 10 полях зрения (окуляр 10х, объектив 40х), измеряли площадь гепатоцитов и их ядер в микрометрах (мкм^2) с помощью программного комплекса и системой архивирования AxioVision version 4.8.

Статистическую обработку цифровых данных осуществляли с помощью программы Microsoft Office 2010, определением средних арифметических (M) и расчетом ошибок средних арифметических (m). Достоверность определяли по t -критериям Стьюдента и достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты морфологического исследования, у животных 1-й группы печень была визуально увеличена, кровенаполнена, на разрезе края не сходятся, рыхлой консистенции, темно-бурого цвета с крупными разлитыми поражениями серого цвета,

капсула отечна, утолщена. Сохранено балочное строение. Гепатоциты частично округлены. Отмечено большое количество безъядерных гепатоцитов. В 50% случаев наблюдается кариопикноз ядер, клеточная стенка деформирована, цитоплазма вакуолизирована, инфильтрирует в межклеточное пространство. Клетки Купфера не дифференцируются в связи с обширным разрастанием рыхлой соединительной ткани. Субэндотелиальное пространство расширено.

У животных экспериментальной группы, иммунизированных КИМ-М2, печень незначительно увеличена, красного цвета, капсула в пределах нормы, печеночные дольки отчетливо видны, структура балочно-радиального строения сохранена. Центробулярные вены расширены. На периферии печеночных долей просматриваются мелкие единичные очаги кровоизлияния. Некротических и дистрофических очагов не выявлено. Вокруг триад отмечается умеренное разрастание соединительной ткани. Гепатоциты идентифицируются, структура клеток определяется, цитоплазма не инфильтрирует в межклеточное пространство, кариопикнотических изменений ядра не выявлено. В синусоидах различимы клетки Купфера, расположенные в перипортальной зоне печеночных долек. У интактных животных патологических изменений не выявлено.

По результатам гистологического исследования установлено, что у иммунизированных КИМ-М2 морских свинок количество одноядерных гепатоцитов составляет 63,5% от общего числа гепатоцитов, что на 21,7% больше, чем у животных в контроле заражения, и на 11,0% меньше, чем у животных чистого контроля. Доля двухъядерных гепатоцитов от общего числа клеток равна 25,0%, что на 16,7% больше, чем при заражении без применения КИМ-М2, и на 7,0% больше, чем у здоровых животных. Количество безъядерных гепатоцитов составляет 11,5%, что на 38,4% меньше по сравнению с контролем заражения и на 4,0% больше в сравнении с чистым контролем (табл. 1).

Исходя из полученных данных, видно, что специфический иммуномодулятор микробного происхождения КИМ-М2 усиливает иммунный ответ, что обусловлено достоверным повышением количества двухъядерных гепатоцитов в процессе интенсивного митотического деления у животных экспериментальной группы. Число одноядерных гепатоцитов меньше в сравнении с чистым контролем, что объясняется обильным образованием двухъядерных гепатоцитов. Количество безъядерных гепатоцитов незначительно увеличено.

По результатам морфометрического исследования установлено среднее значение общей площади одноядерных гепатоцитов у животных 2-й группы, которое составляет 2721,10 мкм^2 , что на 53,6% больше, чем у интактных свинок, и на 22,8% меньше, чем у зараженных особей 1-й группы. Среднее значение площади ядра одноядерных гепатоцитов у животных, которым вводили КИМ-М2, равно 289,83 мкм^2 , что на 47,6% больше, чем у интактных свинок, и на 45,0% меньше, чем у животных в контроле заражения. У особей 1-й группы среднее значение общей площади одноядерных гепатоцитов составляет 3526,94 мкм^2 , среднее значение площади ядра одноядерных гепатоцитов – 526,76 мкм^2 . У интактных животных среднее значение общей площади одноядерных гепатоцитов было 1772,14 мкм^2 , среднее значение площади ядра одноядерных гепатоцитов – 196,35 мкм^2 (табл. 2).

Таблица 2
Морфометрическая характеристика гепатоцитов

Table 2
Morphometric characteristics of the hepatocytes

Группы	Площадь цитоплазмы гепатоцитов, мкм^2 ($M \pm m$)	Площадь ядер гепатоцитов, мкм^2 ($M \pm m$)	Ядерно-цитоплазматическое соотношение
1-я	3526,94 \pm 243,200*	526,76 \pm 28,147*	14,9
2-я	2721,10 \pm 44,757*	289,83 \pm 15,474*	10,7
3-я	1772,14 \pm 45,124	196,35 \pm 16,489	11,1

* различия достоверны по сравнению с 3-й группой (контролем), при $p \leq 0,01$ (differences are statistically significant as compared to group 3 (control), with $p \leq 0.01$)

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что у животных 2-й группы происходит накопление потенциальных восстановительных резервов и резервов полиплоидизации при воздействии специфического иммуномодулятора КИМ-М2. У морских свинок из группы контрольного заражения определено нарушение митотического деления гепатоцитов и зафиксирован процесс деструкции в печени, что замедляет восстановительный процесс.

По результатам расчета площади клеток печени и их ядер определяли внутриклеточную регенерацию органа путем расчета ядерно-цитоплазматического отношения по группе, что позволяет определить в организме лабораторных животных уровень метаболизма и компенсаторных реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в эксперименте на животных установили, что специфический иммуномодулятор микробного происхождения запускает и усиливает процесс клеточной и внутриклеточной регенерации печени, что стимулирует организм к противостоянию токсинам микобактерий. У морских свинок, зараженных нетуберкулезными микобактериями, без применения КИМ-М2 развиваются деструктивные процессы и слабо развит механизм восстановления печеночной ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баратов М. О. Распространение нетуберкулезных микобактерий в объектах эпизоотологического надзора в Республике Дагестан. *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (2): 140–146. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2023-12-2-140-146>
2. Власенко В. С., Косококов Е. А., Дудолодова Т. С., Гуляева Е. А. Морфометрические параметры печени морских свинок при действии препарата КИМ-М2 на модели экспериментального туберкулеза. *Морфология*. 2019; 155 (2): 61. <https://elibrary.ru/nmsrwi>
3. Новиков А. Н., Боганец Н. С. Дифференциальная диагностика аллергических реакций на ППД-туберкулин у крупного рогатого скота в длительно благополучных по туберкулезу хозяйствах. *Научно-технический прогресс в сельскохозяйственном производстве. Аграрная наука – сельскохозяйственному производству Сибири, Казахстана, Монголии, Беларуси и Болгарии: материалы Международной научной технической конференции (Минск, 19–21 октября 2016 г.)*. В 2 т. Т. 2. Минск: НПЦ НАН Беларуси по механизации сельского хозяйства; 2016; 117–120. <https://elibrary.ru/ynsbdf>
4. Власенко В. С., Бажин М. А., Новиков А. Н., Петров С. Ю., Шулико Е. М., Назарова В. А. Специфическое иммуномодулирующее средство для профилактики туберкулеза и микобактериозов крупного рогатого скота. *Достижения науки и техники АПК*. 2011; (9): 75–78. <https://elibrary.ru/ogbtcr>
5. Власенко В. С., Гичев Ю. М., Дудолодова Т. С., Косококов Е. А., Кошкин И. Н. Гистопатоморфологические изменения внутренних органов морских свинок при введении противотуберкулезного препарата КИМ-М2. *Вестник КрасГАУ*. 2019; (8): 97–102. <https://elibrary.ru/lrfyww>
6. Gong Q. L., Chen Y., Tian T., Wen X., Li D., Song Y. H., et al. Prevalence of bovine tuberculosis in dairy cattle in China during 2010–2019: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2021; 15 (6): e0009502. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009502>
7. Islam M. N., Khan M. K., Khan M. F. R., Kostoulas P., Rahman A. K. M. A., Alam M. M. Risk factors and true prevalence of bovine tuberculosis in Bangladesh. *PLoS ONE*. 2021; 16 (2): e0247838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247838>
8. Камалиева Ю. Р., Мингалеев Д. Н., Равилов Р. Х. Идентификация микобактерий нетуберкулезного типа, изолированных от крупного рогатого скота в Республике Татарстан. *Аграрная наука*. 2021; (11–12): 32–35. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-354-11-12-32-35>
9. Кошкин И. Н., Власенко В. С., Дудолодова Т. С. Морфологические изменения ткани печени под действием конъюгатов антигенов БЦЖ и производных бетулина при экспериментальном туберкулезе. *Пермский аграрный вестник*. 2021; (3): 100–109. https://doi.org/10.47737/2307-2873_2021_35_100
10. Мясоедов Ю. М., Найманов А. Х. Изучение сенсibilизирующих свойств атипичных микобактерий разных групп по классификации Ранюна. *Ветеринария и кормление*. 2019; (4): 6–8. <https://doi.org/10.30917/ATT-VK-1814-9588-2019-4-1>

11. Травенко Е. Н., Породенко В. А. Оценка морфофункционального состояния печени морфометрическими методами исследования. *Судебная медицина*. 2019; 5 (3): 19–23. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2019-5-3-19-23>
12. Мяделец О. Д., Лебедева Е. И. Дегенеративные и регенераторные процессы в печени белых крыс при моделировании токсического цирроза. Изменения овальных клеток. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017; 15 (3): 294–300. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-3-294-300>
13. Найманов А. Х., Устинова Г. И., Толстенко Н. Г., Вангели Е. П., Кучерук О. Д. Нетуберкулезные (атипичные) микобактерии и их сенсibilизирующее значение. *Ветеринария и кормление*. 2015; (1): 19–22. <https://elibrary.ru/tgucfr>
14. Найманов А. Х., Устинова Г. И., Толстенко Н. Г., Вангели Е. П., Кучерук О. Д. Сенсibilизирующие свойства быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий 4-й группы по классификации Ранюна. *Ветеринария*. 2015; (2): 23–27. <https://elibrary.ru/tjrdqp>
15. Денгис Н. А., Власенко В. С., Борисов Е. С. Эпизоотическая ситуация по туберкулезу крупного рогатого скота в Омской области. *Вестник КрасГАУ*. 2024; (3): 108–114. <https://doi.org/10.36718/1819-4036-2024-3-108-114>
16. Koshkin I. N., Vlasenko V. S., Kulakov I. V. The effect of experimental BCG antigen–betulin-derived conjugates on the guinea pig immunological response. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2021; 47 (4): 837–844. <https://doi.org/10.1134/S1068162021040142>
17. Balseiro A., González-Quirós P., Rodríguez Ó., Francisca Copano M., Merediz I., de Juan L., et al. Spatial relationships between Eurasian badgers (*Meles meles*) and cattle infected with *Mycobacterium bovis* in Northern Spain. *The Veterinary Journal*. 2013; 197 (3): 739–745. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.03.017>
18. Allen A. R., Skuce R. A., Byrne A. W. Bovine tuberculosis in Britain and Ireland – A perfect storm? the confluence of potential ecological and epidemiological impediments to controlling a chronic infectious disease. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018; 5:109. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00109>
19. Ионина С. В., Донченко Н. А., Донченко В. Н. Взаимосвязь циркуляции микобактерий во внешней среде с туберкулиновыми реакциями у животных. *Сибирский вестник сельскохозяйственной науки*. 2016; (2): 61–66. <https://elibrary.ru/vxvylj>
20. Протодаьяконова Г. П. Результаты комплексных научных исследований по туберкулезу. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана*. 2019; 237 (1): 151–155. <https://doi.org/10.31588/2413-4201-1883-237-1-151-155>
21. Камалиева Ю. Р., Мингалеев Д. Н., Равилов Р. Х. Идентификация микобактерий нетуберкулезного типа, изолированных с объектов внешней среды в Республике Татарстан. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана*. 2021; 248 (4): 100–105. <https://doi.org/10.31588/2413-4201-1883-248-4-100-105>
22. Turgenbayev K. A., Borsynbayeva A. M., Plazun A. A., Turgenbayev R. K. Tuberculosis prevalence in animals and humans in the Republic of Kazakhstan. *Veterinary World*. 2021; 14 (9): 2362–2370. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.2362-2370>
23. Бажин М. А., Власенко В. С., Неворотова Г. П., Косококов Е. А., Иванов А. А., Пелик В. А. Оценка иммуногенных свойств противотуберкулезного препарата у лабораторных животных и крупного рогатого скота. *Вестник Омского ГАУ*. 2016; (2): 147–152. <https://elibrary.ru/wjterx>
24. Payne A., Boschiroli M. L., Gueneau E., Moya J. L., Rambaud T., Dufour B., et al. Bovine tuberculosis in “Eurasian” badgers (*Meles meles*) in France. *European Journal of Wildlife Research*. 2013; 59 (3): 331–339. <https://doi.org/10.1007/s10344-012-0678-3>
25. Таллер Л. А., Дюсенова Г. М., Янченко Т. А. Выделение атипичных микобактерий из биоматериала от лабораторных животных на модифицированной питательной среде. *Достижения науки и техники АПК*. 2015; (4): 56–57. <https://elibrary.ru/trmvmvd>
26. Бажин М. А., Власенко В. С., Новиков А. Н., Неворотова Г. П., Шулико Е. М., Реутова Т. С. Способ получения специфического иммуномодулятора. *Интеллектуальная собственность. Промышленная собственность*. 2010; (5): 67. <https://elibrary.ru/tcoadv>

REFERENCES

1. Baratov M. O. Nontuberculous mycobacterium occurrence in biological material and environmental samples covered by epidemiological surveillance in the Republic of Dagestan. *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (2): 140–146. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2023-12-2-140-146>
2. Vlasenko V. S., Kosobokov Ye. A., Dudoladova T. S., Gulyaeva Ye. A. Morphometric parameters of guinea pig liver under the influence of KIM-M2 drug in the model of experimental tuberculosis. *Morphology*. 2019; 155 (2): 61. <https://elibrary.ru/nmsrwi> (in Russ.)
3. Novikov A. N., Boganets N. S. The differential diagnosis of allergic reactions to PPD-tuberculin at cattle in the long-term tuberculosis

- favorable farms. *Nauchno-tehnicheskii progress v sel'skokhozyaistvennom proizvodstve. Agrarnaya nauka – sel'skokhozyaistvennomu proizvodstvu Si-biri, Kazakhstana, Mongolii, Belarusi i Bolgarii: materialy Mezhdunarodnoi nauchno-tehnicheskoi konferentsii (Minsk, 19–21 oktyabrya 2016 g.)*. V 2 t. T. 2 = *Scientific and technical progress in agricultural production. Agrarian science to agricultural production of Siberia, Kazakhstan, Mongolia, Belarus and Bulgaria; proceedings of the International research-to-practice conference (Minsk, 19–21 October 2016)*. In 2 vol. Vol. 2. Minsk: Scientific and practical Center of the National of Academy of Sciences of Belarus of Agriculture Mechanization; 2016; 117–120. <https://elibrary.ru/ymsbdf> (in Russ.)
4. Vlasenko V. S., Bazhin M. A., Novikov A. N., Petrov S. J., Shuliko E. M., Nazarova V. A. The specific immunomodulating agents for tuberculosis prevention and mycobacteriosis of cattle. *Achievements of Science and Technology of AIC*. 2011; (9): 75–78. <https://elibrary.ru/ogbtcr> (in Russ.)
5. Vlasenko V. S., Gichev Yu. M., Dudoladova T. S., Kosobokov E. A., Koshkin I. N. Histopatological changes of internal organs of guinea pigs during the introduction of antituberculosis preparation KIM-M2. *Bulletin of KSAU*. 2019; (8): 97–102. <https://elibrary.ru/lrfyww> (in Russ.)
6. Gong Q. L., Chen Y., Tian T., Wen X., Li D., Song Y. H., et al. Prevalence of bovine tuberculosis in dairy cattle in China during 2010–2019: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2021; 15 (6): e0009502. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009502>
7. Islam M. N., Khan M. K., Khan M. F. R., Kostoulas P., Rahman A. K. M. A., Alam M. M. Risk factors and true prevalence of bovine tuberculosis in Bangladesh. *PLoS ONE*. 2021; 16 (2): e0247838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247838>
8. Kamaliev Yu. R., Mingaleev D. N., Ravilov R. Kh. Identification of non-tuberculosis mycobacteria isolated from cattle in the Republic of Tatarstan. *Agrarian Science*. 2021; (11–12): 32–35. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-354-11-12-32-35> (in Russ.)
9. Koshkin I. N., Vlasenko V. S., Dudoladova T. S. Morphological changes in liver tissue under the action of conjugates of BCG antigens and betulin derivatives in experimental tuberculosis. *Perm Agrarian Journal*. 2021; (3): 100–109. https://doi.org/10.47737/2307-2873_2021_35_100 (in Russ.)
10. Myasoedov Yu. M., Najmanov A. H. The study of the sensitizing properties of atypical mycobacteria of different groups according to the Ranyon classification. *Veterinaria i kormlenie*. 2019; (4): 6–8. <https://doi.org/10.30917/ATT-VK-1814-9588-2019-4-1> (in Russ.)
11. Travenko E. N., Porodenko V. A. Evaluation of the morphofunctional state of the liver by morphometric methods. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2019; 5 (3): 19–23. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2019-5-3-19-23> (in Russ.)
12. Myadelets O. D., Lebedeva E. I. Degenerative and regenerative processes in the liver of white rats during the modeling of toxic cirrhosis. Changes of oval cells. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017; 15 (3): 294–300. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-3-294-300> (in Russ.)
13. Naymanov A. H., Ustinova G. I., Tolstenko N. G., Vangeli E. P., Kucheruk O. D. Non-tuberculous (atypical) mycobacteria and their sensitizing significance. *Veterinaria i kormlenie*. 2015; (1): 19–22. <https://elibrary.ru/tgucfr> (in Russ.)
14. Naymanov A. H., Ustinova G. I., Tolstenko N. G., Vangeli E. P., Kucheruk O. D. Sensitizing properties of fast-growing non-tuberculous mycobacteria fourth group according to the classification of Runyon. *Veterinariya*. 2015; (2): 23–27. <https://elibrary.ru/tjrdqp> (in Russ.)
15. Dengis N. A., Vlasenko V. S., Borisov E. S. Epizootic situation on cattle tuberculosis in the Omsk region. *Bulletin of KSAU*. 2024; (3): 108–114. <https://doi.org/10.36718/1819-4036-2024-3-108-114> (in Russ.)
16. Koshkin I. N., Vlasenko V. S., Kulakov I. V. The effect of experimental BCG antigen–betulin-derived conjugates on the guinea pig immunological response. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2021; 47 (4): 837–844. <https://doi.org/10.1134/S1068162021040142>
17. Balseiro A., González-Quirós P., Rodríguez Ó., Francisca Copano M., Merediz I., de Juan L., et al. Spatial relationships between Eurasian badgers (*Meles meles*) and cattle infected with *Mycobacterium bovis* in Northern Spain. *The Veterinary Journal*. 2013; 197 (3): 739–745. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.03.017>
18. Allen A. R., Skuce R. A., Byrne A. W. Bovine tuberculosis in Britain and Ireland – A perfect storm? the confluence of potential ecological and epidemiological impediments to controlling a chronic infectious disease. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018; 5:109. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00109>
19. Ionina S. V., Donchenko N. A., Donchenko V. N. Relationship between circulations of mycobacteria in the environment and tuberculin responses in animals. *Siberian Herald of Agricultural Science*. 2016; (2): 61–66. <https://elibrary.ru/vxyvj> (in Russ.)
20. Protodyakonova G. P. Complex research results on a tubercular infection. *Scientific notes Kazan Bauman State Academy of Veterinary Medicine*. 2019; 237 (1): 151–155. <https://doi.org/10.31588/2413-4201-1883-237-1-151-155> (in Russ.)
21. Kamaliev Yu. R., Mingaleev D. N., Ravilov R. Kh. Identification of non-tuberculosis mycobacteria isolated from environmental objects in the Republic of Tatarstan. *Scientific notes Kazan Bauman State Academy of Veterinary Medicine*. 2021; 248 (4): 100–105. <https://doi.org/10.31588/2413-4201-1883-248-4-100-105> (in Russ.)
22. Turgenbayev K. A., Borsynbayeva A. M., Plazun A. A., Turgenbayev R. K. Tuberculosis prevalence in animals and humans in the Republic of Kazakhstan. *Veterinary World*. 2021; 14 (9): 2362–2370. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.2362-2370>
23. Bazhin M. A., Vlasenko V. S., Nevorotova G. P., Kosobokov E. A., Ivanov A. A., Pelik V. A. The assessment of immunogenic properties of antituberculosis preparations on laboratory animals and cattle. *Vestnik of Omsk SAU*. 2016; (2): 147–152. <https://elibrary.ru/wjterx> (in Russ.)
24. Payne A., Boschirolu M. L., Gueneau E., Moyen J. L., Rambaud T., Dufour B., et al. Bovine tuberculosis in “Eurasian” badgers (*Meles meles*) in France. *European Journal of Wildlife Research*. 2013; 59 (3): 331–339. <https://doi.org/10.1007/s10344-012-0678-3>
25. Tallor L. A., Dyusenova G. M., Janchenko T. A. Isolation of atypical mycobacteria from biomaterial from laboratory animals on modified nutrient medium. *Achievements of Science and Technology of AIC*. 2015; (4): 56–57. <https://elibrary.ru/trmvm> (in Russ.)
26. Bazhin M. A., Vlasenko V. S., Novikov A. N., Nevorotova G. P., Shuliko E. M., Reutova T. S. Sposob polucheniya spetsificheskogo immunomodulyatora = Method for producing specific immunomodulator. *Intellectual Property. Industrial Property*. 2010; (5): 67. <https://elibrary.ru/tcoadv> (in Russ.)

Поступила в редакцию / Received 31.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2024

Принята к публикации / Accepted 11.09.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кособок Евгений Андреевич, канд. вет. наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностических исследований и биотехнологий отдела ветеринарии ФГБНУ «Омский АНЦ», г. Омск, Россия; <https://orcid.org/0009-0007-4383-0038>, vet_nauka@mail.ru

Дудолова Татьяна Сергеевна, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории диагностических исследований и биотехнологий отдела ветеринарии ФГБНУ «Омский АНЦ», г. Омск, Россия; <https://orcid.org/0009-0006-8307-9472>, dud.08@mail.ru

Evgeny A. Kosobokov, Cand. Sci. (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Diagnostic Research and Biotechnology Laboratory, Department of Veterinary Medicine, Omsk Agrarian Scientific Center, Omsk, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-4383-0038>, vet_nauka@mail.ru

Tatyana S. Dudoladova, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher, Diagnostic Research and Biotechnology Laboratory, Department of Veterinary Medicine, Omsk Agrarian Scientific Center, Omsk, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-8307-9472>, dud.08@mail.ru

Вклад авторов: Авторы внесли равный вклад в проведение исследования: сбор и анализ материала; определение целей и задач, методов исследования; формулирование и научное обоснование выводов, оформление ключевых результатов исследования в виде статьи.

Contribution: The authors have made equal contribution to the study: data collection and analysis; determination of goals and objectives, methods of the study; formulation and scientific justification of conclusions, documentation of key outputs from the study in the paper.