

УДК 636.934.57:577.15:591.111.1

## **АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ЛЕЙКОЦИТОВ АМЕРИКАНСКОЙ НОРКИ (*NEOVISON VISON*): ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ**

**А. Г. Кижина<sup>1</sup>, Л. Б. Узенбаева<sup>1</sup>, В. В. Илюха<sup>2</sup>, Н. Н. Тютюнник<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Институт биологии Карельского научного центра РАН

<sup>2</sup> Петрозаводский государственный университет

У темно-коричневых (+/+), серебристо-голубых (p/p) и сапфировых (a/a p/p) норок исследовали активность и локализацию ферментов в лейкоцитах крови в различные периоды постнатального онтогенеза. Работа выполнена цитохимическими и морфометрическими методами с использованием светового микроскопа и компьютерной программы анализа изображений «Видеотест». В распределении пероксидазы, нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы (НХЭ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в лейкоцитах установлены существенные генотипические различия. Среди исследованных генотипов выделяются носители алеутского гена (a/a) – сапфировые норки, характеризующиеся низкими репродуктивными качествами и высокой постнатальной смертностью. У них в лейкоцитах выявлено значительное увеличение размера и изменение количества пероксидазо- и эстеразопозитивных структур, а также наличие фосфатазонегативных областей в цитоплазме, которые соответствуют аномальным гранулам и свидетельствуют о нарушении гранулогенеза. У норок всех трех генотипов обнаружено сходство в изменениях с возрастом активности пероксидазы и ЩФ. Наименьшая активность пероксидазы отмечена в период раннего постнатального онтогенеза, максимальная – в 120-дневном возрасте. Увеличение активности ЩФ приходилось на фазу активного роста – 60-й день постнатального онтогенеза. Характер возрастных изменений НХЭ зависел от генотипа норки. Высокий уровень активности НХЭ был выявлен у 4-дневных щенков сапфировых норок. Наибольшая активность НХЭ у темно-коричневых и серебристо-голубых норок отмечена в 180-дневном возрасте, тогда как у сапфировых, напротив, наблюдаются минимальные значения в этот период. Динамика активности ферментов в постнатальном онтогенезе у трех исследованных окрасов, по-видимому, отражает особенности метаболизма в лейкоцитах в различные периоды. Особенности цитохимии лейкоцитов периферической крови у сапфировых норок подтверждают наличие морфофункционального клеточного дефекта, являющегося причиной их низкой резистентности.

**Ключевые слова:** пероксидаза; нафтол-AS-D-хлорацетатэстераза; щелочная фосфатаза; лейкоциты крови; американская норка (*Neovison vison*).

**A. G. Kizhina, L. B. Uzenbaeva, V. V. Ilyukha, N. N. Tyutyunnik.  
ACTIVITY OF LEUKOCYTE ENZYMES IN AMERICAN MINK (*NEOVISON  
VISON*): GENOTYPIC AND AGE-RELATED DIFFERENCES**

The activity and localization of enzymes in blood leukocytes were examined in dark brown (+/+), silver-blue (p/p) and sapphire (a/a p/p) minks during several periods of postnatal

development. This study was performed by morphometric and cytochemical methods using light microscopy and image analysis software "VideoTest". Significant genotypic differences were determined in the distribution of peroxidase, naphthol AS-D chloroacetate esterase (NASDCE) and alkaline phosphatase (AP) in leukocytes. Sapphire mink (*a/a*) are characterized by the lowest reproductive potential and increased postnatal mortality among the studied genotypes. Leukocytes of sapphire mink showed a significant increase in the size of and a change in the number of peroxidase- and esterase-positive structures, as well as the presence of phosphatase-negative areas in the cytoplasm. Apparently, these structures are abnormal granules and indicate the disturbance of granulogenesis. Mink of all the three genotypes demonstrated similar age-related changes of peroxidase and alkaline phosphatase activities. The lowest peroxidase activity was observed in early postnatal development, whereas the highest – at the age of 120 days. The increase in alkaline phosphatase activity occurred during the phase of active growth – on the 60<sup>th</sup> day of postnatal ontogeny. The pattern of age-related changes in NASDCE activity depended on the mink's genotype. Sapphire mink had the highest level of NASDCE activity at the age of 4 days and the lowest – at 180 days, whereas both dark brown and silver-blue mink at the same age (180 days) had the highest values of NASDCE activity. The postnatal dynamics of the enzymes' activity in the three genotypes apparently reflects the specific features of metabolism in leukocytes in different periods. The cytochemical features of peripheral blood leukocytes in sapphire mink suggest the presence of a morphofunctional cellular defect, which is the cause of the animals' low viability.

**Key words:** peroxidase; naphthol AS-D chloroacetate esterase; alkaline phosphatase; blood leukocytes; American mink (*Neovison vison*).

## Введение

Американская норка (*Neovison vison*), введенная в зоокультуру, вот уже несколько десятилетий вызывает особый интерес селекционеров, генетиков и физиологов. В условиях промышленного разведения у этого вида зарегистрирована высокая частота доминантных и полудоминантных мутаций окраски волосяного покрова, которые, за редким исключением, не наблюдались до периода разведения в неволе. Вариации пигментации меха, обусловленные морфофункциональными особенностями меланоцитов, а также типом и содержанием меланина, контролируются генами, большинство из которых имеют плейотропный эффект. Известно, что мутации окраски покрова у животных затрагивают главным образом сенсорные функции, репродуктивные качества, метаболизм и иммунореактивность [Reissmann, Ludwig, 2013]. Некоторые породы норок, в том числе сапфировая, характеризуются низкими показателями жизнеспособности и высокой чувствительностью к заболеваниям. Уникальность этой породы норок состоит в том, что в связи с морфофункциональным дефектом лейкоцитов они могут быть моделью редкого генетического заболевания человека – синдрома Чедиака – Хигаши (СЧХ).

Молекулярно-генетический анализ показал, что развитие иммунодефицитного состояния у человека (синдром Чедиака – Хигаши),

американской норки, бежевой мыши и некоторых пород крупного рогатого скота вызвано мутацией гена *LYST* (lysosomal traffic regulation) [Kunieda et al., 1999; Zarzour et al., 2005; Runkel et al., 2006; Anistroaei et al., 2013]. Это заболевание характеризуется ослаблением пигментации, наличием аномальных цитоплазматических гранул в различных типах клеток, снижением функциональной активности естественных киллеров и Т-лимфоцитов [Haliotis et al., 1980; Saxena et al., 1982; Merino et al., 1983], ослаблением хемотаксиса фагоцитов [Boxer et al., 1979], а в некоторых случаях наблюдается пониженное содержание лизосомальных ферментов – катепсина и эластазы [Asif Baig, Sirasgi, 2015].

Для оценки функционально-метаболических свойств лейкоцитов представляется важным изучить состояние ферментных систем клетки [Славинский, 2008]. Основными участниками микробицидной и фагоцитарной функций лейкоцитов являются миелопероксидазная бактерицидная система и лизосомальные ферменты, в том числе эстеразы. Пероксидаза (К. Ф. 1.11.1.7) – гемосодержащий фермент, обладающий выраженными цитотоксическими свойствами, который, по мнению ряда авторов, относится к компонентам первичных гранул [Нагоев, 1986; Пальцын, 1988]. Нафтол-AS-D-хлорацетатэстераза (НХЭ) является лизосомальным ферментом из группы неспецифических эстераз (К. Ф. 3.1.6)

и специфическим маркером клеток гранулоцитарного ряда [Хейхоу, Кваглино, 1983]. Щелочная фосфатаза (ЩФ) (К. Ф. 3.1.3.1) – важный фермент лейкоцитов, принимающий участие в клеточном метаболизме: в обмене нуклеиновых кислот, фосфопротеидов, фосфолипидов и других соединений [Donato et al., 1979; Шубич, Нагоев, 1980]. Долгое время считалось, что ЩФ содержится во вторичной (специфической) зернистости лейкоцитов, однако N. Borregaard и J. V. Cowland показали, что фермент локализован в мембранах секреторных гранул [Borregaard, 1988; Borregaard, Cowland, 1997].

Целью нашего исследования являлось изучение активности ферментов лейкоцитов крови – пероксидазы, НХЭ и ЩФ у норок различных генотипов в постнатальном онтогенезе.

### Материалы и методы

Исследования проведены на норках, содержащихся на звероводческой ферме в Республике Карелия: стандартных темно-коричневых, серебристо-голубых и сапфировых. Стандартная темно-коричневая норка – внутрипородный тип темно-коричневых норок, получена в результате скрещивания различных подвидов американской норки (*Neovison vison*, сем. Mustelidae, отр. Carnivora). Стандартный фенотип определяется генами дикого типа (+/+) – аллелями, получившими наибольшее распространение в дикой природе [Ness et al., 1985; Колдаева и др., 2003]. У мутантных серебристо-голубых норок, рецессивных по гену серебристо-голубого окраса (*p/p*), цвет варьирует от светло- до темно-серого. Сапфировая, как и серебристо-голубая, относящаяся к группе голубых норок, является комбинативной формой, созданной на основе мутаций – алеутской (*a/a*) и платиновой (*p/p*).

Активность и локализацию ферментов – пероксидазы, НХЭ и ЩФ в сегментоядерных нейтрофилах и эозинофилах исследовали цитохимическими методами на мазках крови. Взятие крови проводилось у 4- и 10-дневных щенков при декапитации, а у 60-, 120- и 180-дневных норок ( $n = 5-8$  в каждой группе), а также у взрослых животных ( $n = 12$ ) – из хвостовой вены в утренние часы после ночного голодания.

Мазки фиксировали в течение 30 с 10%-м раствором формалина в этиловом спирте. Для определения пероксидазы фиксированные препараты помещали в инкубационную среду с орто-толидином на 7 минут [Хейхоу, Кваглино, 1983]. Определение активности ЩФ в лейкоцитах проводили с применением

субстрата нафтол-АС-фосфата, растворенного в трис-НСI буфере (рН 9,0–9,2) в присутствии ионов  $Mg^{2+}$  [Берстон, 1965]. НХЭ выявляли в реакции с нафтол-AS-D-хлорацетатом в фосфатном буфере (рН 7,2–7,4) [Буйкис, Руденс, 1972]. В последних двух случаях красителем служил прочный синий ВВ. При необходимости проводили окраску ядер гематоксилином. За активность фермента принимался показатель, представляющий собой произведение суммарной площади продукта цитохимической реакции в клетке и его оптической плотности.

В работе использовался световой микроскоп Axioscop 40 (Carl Zeiss) с компьютерной системой анализа изображений «Видеотест» и цветной цифровой видеокамерой (Pixera 150ES). Полученные данные обрабатывались при помощи пакетов программ MS Excel и Statgraphics общепринятыми методами вариационной статистики. Оценку достоверности статистических показателей выборок проводили по критерию Вилкоксона – Манна – Уитни.

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования ИБ КарНЦ РАН.

### Результаты и обсуждение

В локализации и активности ферментов лейкоцитов у норок трех окрасов найдены существенные генотипические и возрастные различия. Так, установлено, что пероксидаза в нейтрофилах у темно-коричневых и серебристо-голубых норок представлена в виде мелких обильных гранул или имеет диффузно-гранулярную форму распределения (рис. 1, А, Б). В эозинофилах она сосредоточена в многочисленных и однородных по величине гранулах, занимающих почти всю цитоплазму (рис. 1, Г, Д). У сапфировых норок обнаружены нарушения локализации пероксидазы, этот фермент в нейтрофилах и эозинофилах сосредоточен в различных по величине гранулах, в том числе и очень крупных (рис. 1, В, Е).

Активность пероксидазы в раннем онтогенезе, как правило, снижена по сравнению с последующими периодами. Максимально высокие ее значения были зафиксированы у норок всех трех окрасов в 120-дневном возрасте. Темно-коричневые норки, как правило, отличались от других окрасов более высокими показателями активности. Сходные изменения динамики активности лейкоцитарной пероксидазы наблюдаются в онтогенезе многих видов млекопитающих. Увеличение активности пероксидазы с возрастом было показано в лейкоцитах крови

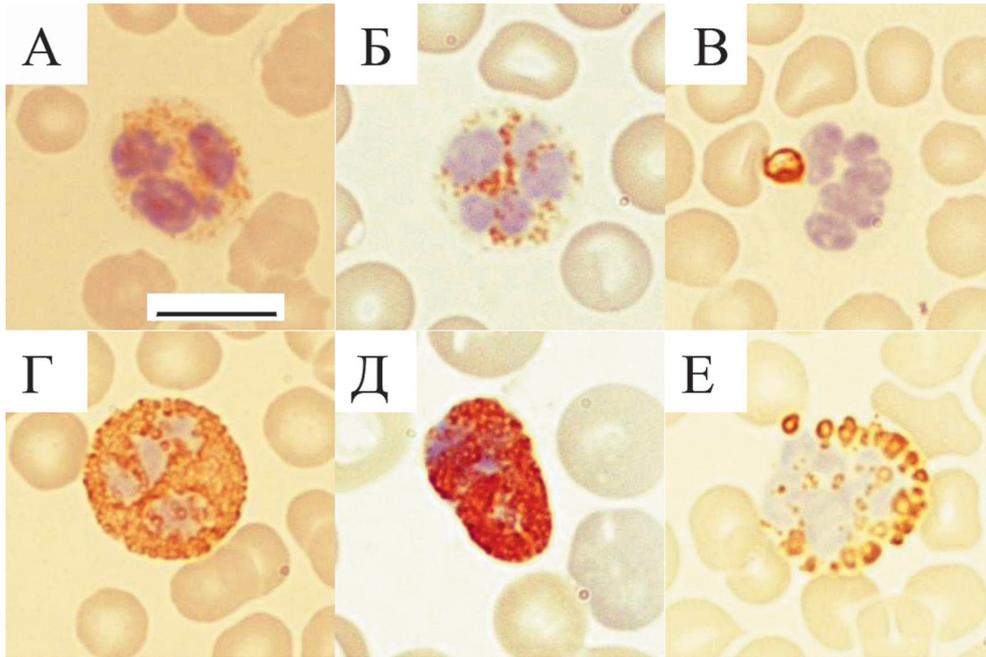


Рис. 1. Peroксидаза в сегментоядерных нейтрофилах (верхний ряд) и эозинофилах (нижний ряд) темно-коричневой (А, Г), серебристо-голубой (Б, Д) и сапфировой (В, Е) норок. Ядра докрасены гематоксилином. Здесь и на рис. 2, 3 – масляная иммерсия. Об. 100, ок. 10, масштаб 10 мкм

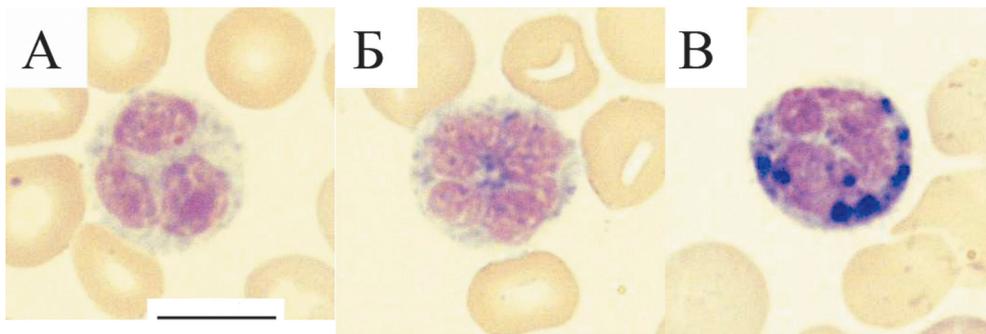


Рис. 2. Нафтол-АС-Д-хлорацетатэстераза в нейтрофилах темно-коричневой (А), серебристо-голубой (Б) и сапфировой (В) норок. Ядра докрасены гематоксилином

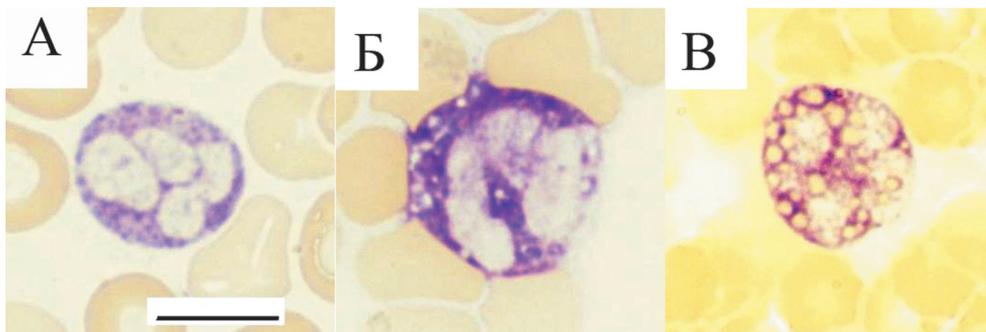


Рис. 3. Щелочная фосфатаза в сегментоядерных лейкоцитах темно-коричневой (А), серебристо-голубой (Б), сапфировой (В) норок

телят [Инюкина, Гугушвили, 2010]. М. Ferencik и соавторы [1982] в экспериментах на свиньях продемонстрировали у взрослых особей по

сравнению с молодыми увеличенную активность некоторых лизосомальных ферментов и пероксидазы при антигенной стимуляции.

Некоторые авторы указывают, что сниженная активность миелопероксидазы у новорожденных связана с неокончательно сформированной антиокислительной системой [Дубинина и др., 1984].

Имеются значительные генотипические различия в характере распределения НХЭ. Стандартным и серебристо-голубым норкам свойственно мелкогранулярное распределение фермента по всей площади клетки (рис. 2, А, Б). У сапфировых норок обнаружены особенности локализации НХЭ, свидетельствующие о морфофункциональном нарушении лизосом. В нейтрофилах на всех этапах онтогенеза эстеразоположительный материал выявляется в виде нескольких гранул разной величины, иногда собранных в довольно крупные скопления, на фоне диффузно-пылевидного окрашивания цитоплазмы (рис. 2, В).

При исследовании возрастной динамики активности лизосомального фермента НХЭ установлены ее более высокие значения у темно-коричневых и серебристо-голубых норок в возрасте 60 и 180 дней по сравнению со взрослыми. Изменения активности НХЭ у сапфировых норок носили противоположный характер. Максимальные значения отмечались в 4 дня, а минимальные в 180 дней. По данным литературы, активность НХЭ связана прежде всего с протеолитической функцией. При ее участии в нейтрофилах происходит переваривание объектов фагоцитоза и фрагментов клетки [Хейхоу, Кваглино, 1983]. Повышение активности лизосомальных ферментов обычно связывают с активацией процессов деградации при структурно-функциональной перестройке тканей [Покровский, Тутельян, 1976; Суринов, 1977]. Высокий уровень их активности обнаружен у крыс в клетках печени в раннем постнатальном периоде [Покровский, Тутельян, 1976]. Авторами отмечалась значительная активность кислых гидролаз в первые дни жизни, что связано с характерной для этого периода перестройкой метаболизма и обновлением клеточных структур в ответ на изменение среды жизнедеятельности и характера питания. Как показывают наши данные, высокой активностью НХЭ в 4-дневном возрасте обладали щенки только сапфировой норки. Вероятно, что повышенная активность НХЭ нейтрофилов у сапфировой норки в ранний период онтогенеза связана с деструкцией дефектных клеточных структур и с увеличенным содержанием незрелых клеточных элементов в крови [Кижина, 2011]. Факторами, приводящими к повышенной ферментативной активности, являются также антигенная стимуляция организма или

лабилизация мембран клеток. Установлено, что активность катепсина D в лизосомах печени у сапфировых норок выше, чем у темно-коричневых [Рендаков, Голубева, 2005]. Повышенное содержание глюкуронидазы в лизосомах почек было выявлено у бежевых мышей с СЧХ-подобным заболеванием [Brandt et al., 1975]. К причинам, приводящим к увеличению уровня лизосомальных ферментов в тканях организма у животных с патологией, авторы относят повышенную секрецию этих ферментов и дефектный экзоцитоз. Вместе с тем, как показывают результаты исследования К. Н. Takeushi, М. Р. McGarry и R. T. Swank [1987], содержание лизосомальных ферментов эластазы и катепсина G в нейтрофилах крови бежевых мышей значительно снижено по сравнению с нормальными особями.

ЩФ в периферической крови норок локализована в сегментоядерных лейкоцитах, относящихся, по всей видимости, к эозинофилам (рис. 3, А, Б). На это указывают морфологические признаки, а также положительная корреляция между содержанием эозинофилов и количеством лейкоцитов с положительной реакцией на ЩФ. В 4- и 10-дневном возрасте помимо клеток, морфологически сходных с эозинофилами, лейкоцитарная ЩФ обнаруживалась в крупных клетках с округлым ядром, вероятно, принадлежащих к миелоцитам. В отдельных случаях положительная реакция на ЩФ регистрируется в тромбоцитах. У норок исследуемых генотипов также были обнаружены различия в характере распределения ЩФ. У стандартных и серебристо-голубых норок фермент заполняет всю площадь клетки и не обнаруживается в цитоплазматических гранулах. У сапфировых норок четко выявляются фосфатазонегативные области различной величины, которые соответствуют аномальным гранулам (рис. 3, В).

Результаты исследования возрастной динамики уровня ЩФ в лейкоцитах продемонстрировали, что наиболее высокие показатели были характерны для норок 4- и 60-дневного возраста по сравнению с остальными периодами (рис. 4). Ранее было показано, что фосфатазная активность нейтрофилов у детей почти всех возрастных групп, в особенности у новорожденных, также была существенно выше по сравнению со взрослыми [Шубич, Нагоев, 1980]. Максимальную активность ЩФ в первую неделю жизни объясняют повышенным уровнем кортикостероидов у новорожденных в результате родового стресса. Высокую активность щелочной фосфатазы в постнатальном онтогенезе можно связать с интенсивно идущими процессами роста, поскольку этот

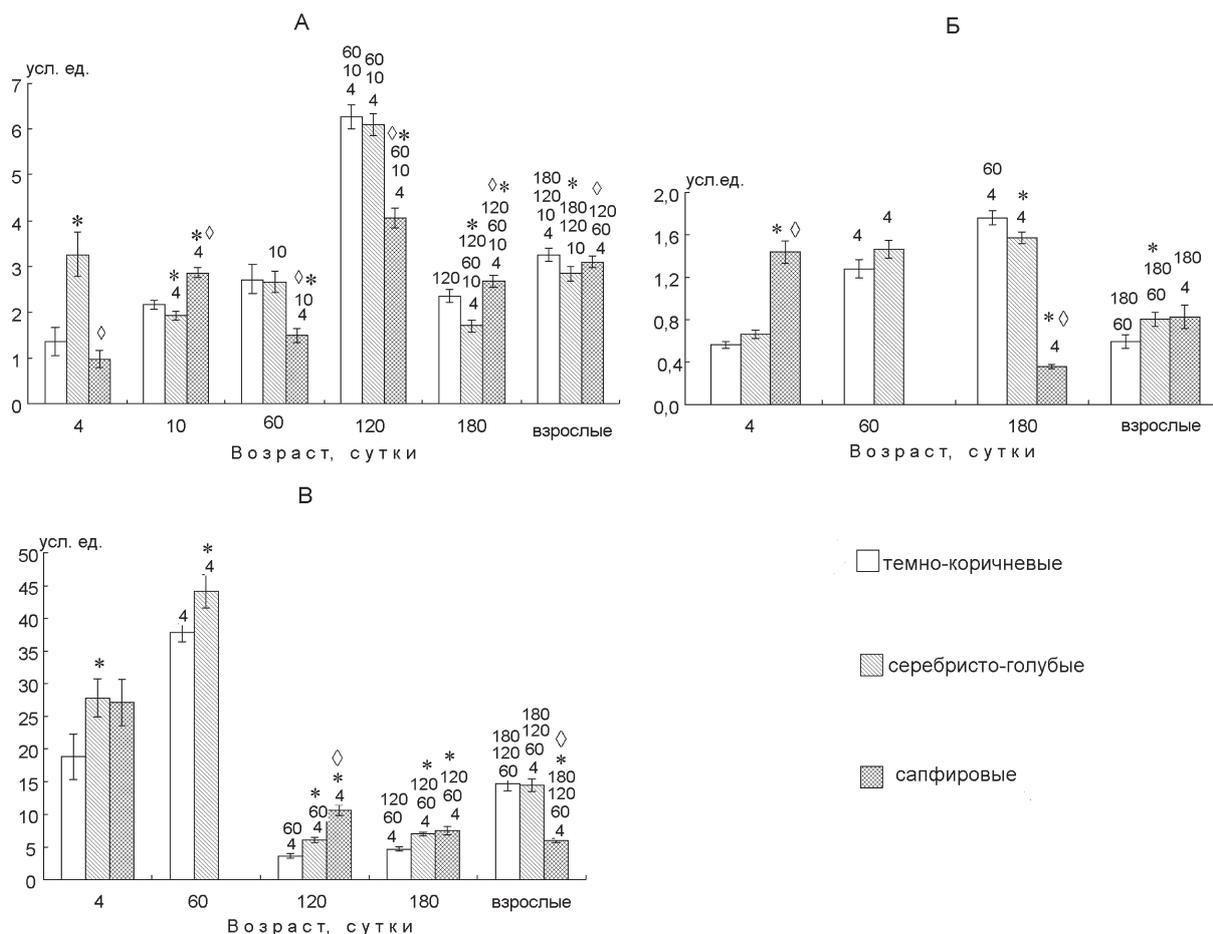


Рис. 4. Активность пероксидазы (А), нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы (Б) и щелочной фосфатазы (В) в лейкоцитах у норок в постнатальном онтогенезе. Условные обозначения: цифры сверху столбиков – по сравнению с 4-, 10-, 60-, 120-, 180-дневным возрастом различия достоверны, \* – различия достоверны по сравнению с темно-коричневыми, ◇ – с серебристо-голубыми норками, критерий Вилкоксона – Манна – Уитни ( $p < 0,05$ )

фермент участвует в кальцификации костной ткани. В наших исследованиях наиболее высокие значения ЩФ обнаружены у двухмесячных норок темно-коричневого и серебристо-голубого окраса (сапфировые норки в этом возрасте не анализировались). По данным В. А. Берестова и Л. К. Кожевниковой [1981], наиболее высокая активность ЩФ в сыворотке крови норок также приходилась на 60-й день онтогенеза. К 120 дням происходит спад активности фермента и дальнейшее повышение в 180 дней у норок всех окрасов, кроме сапфирового. Характер генотипических различий в активности лейкоцитарной ЩФ зависел от периода онтогенеза. Стабильно высокими значениями активности ЩФ обладают серебристо-голубые норки, являющиеся более устойчивыми к действию факторов среды. Темно-коричневые норки, как правило, характеризуются более низкими значениями по сравнению с двумя другими окрасами.

При исследовании генотипических различий в активности ферментов лейкоцитов особого внимания заслуживает анализ изменений показателей у сапфировой норки как модели СЧХ в сравнении с двумя другими окрасами. Причинами пониженной резистентности человека с СЧХ и животных, имеющих подобное заболевание, является ослабленный хемотаксис и неэффективный киллинг [Voxer et al., 1979]. Также показано, что у пациентов с СЧХ и бежевых мышей при поглощении чужеродного материала содержимое лизосом не выделяется в фагоцитарную вакуоль [Root et al., 1972]. Ряд авторов отмечают существование различий в активности ферментов лейкоцитов у людей (а также животных моделей) с патологией и здоровых индивидов. Так, Т. Р. Stossel и соавторы [1972] выявили, что, несмотря на содержание большинства ферментов в фагоцитарных вакуолях больных СЧХ в пределах нормальных значений, активность пероксидазы

и бета-глюкуронидазы у них была значительно ниже. Изучение активности НХЭ в зрелых нейтрофилах костного мозга исследовательской группой К. Н. Takeuchi [1987] показало, что активность данного фермента у бежевых мышей в несколько раз снижена по сравнению с мышами дикого типа. Нашими исследованиями установлено, что у взрослых сапфировых норок наблюдается близкая с таковой у стандартных темно-коричневых и серебристо-голубых норок активность пероксидазы и НХЭ, но значительно пониженная активность ЩФ.

Таким образом, наше исследование показало, что функционально-метаболические особенности лейкоцитов зависят от возраста и генотипа норок. При анализе локализации пероксидазы, НХЭ и ЩФ в лейкоцитах сапфировых норок выявлено, что дефектные клеточные структуры, содержащие пероксидазу и НХЭ, соответствуют аномальным лизосомам. Активность исследуемых ферментов изменяется в постнатальном онтогенезе. У сапфировых норок наибольшая активность НХЭ выявлена в 4-дневном возрасте, у темно-коричневых и серебристо-голубых – в 180-дневном. В возрасте 60 дней у темно-коричневых и серебристо-голубых норок наблюдается высокий уровень ЩФ. Наибольшая активность пероксидазы у всех исследованных генотипов обнаружена в 120-дневном возрасте. Характер возрастных изменений активности ферментов у норок различных генотипов неодинаков и, по-видимому, является примером структурно-функциональной перестройки лейкоцитов в постнатальном онтогенезе. Несмотря на то что активность пероксидазы и НХЭ у сапфировых норок во взрослом состоянии сохраняется на уровне нормальных значений, выявленное у них нарушение локализации ферментов приводит к нарушению функции лизосом и, как следствие, к угнетению иммунной защиты организма.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента (1410.2014.4.) и средств федерального бюджета (тема № 0221-2014-0001).*

## Литература

Берестов В. А., Кожевникова Л. К. Ферменты крови пушных зверей. Л.: Наука, 1981. 184 с.  
Берстон М. Гистохимия ферментов. М.: Мир, 1965. 464 с.  
Буйкис И. М., Руденс Ю. Ф. Цитохимическое выявление эстераз в клетках периферической крови и костного мозга // Вопросы лейкологии. 1972. Вып. 2. С. 239–255.

Дубинина Е. Е., Сальникова Л. А., Раменская Н. П., Ефимова Л. Ф. Перекисное окисление и антиокислительная система крови в онтогенезе // Вопросы медицинской химии. 1984. Т. 30, № 5. С. 28–33.

Инюкина Т. А., Гугушвили Н. Н. Оценка неспецифической резистентности организма теллят // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины. 2010. № 200. С. 62–68.

Кижина А. Г. Морфофункциональные особенности лейкоцитов крови и костного мозга (*Mustela vison* Schr.): автореф. дис. ... канд. биол. наук. Петрозаводск, 2011. 22 с.

Колдаева Е. М., Милованов Л. В., Трапезов О. В. Породы пушных зверей и кроликов. М.: Колос, 2003. 240 с.

Нагоев Б. С. Очерки о нейтрофильном гранулоците. Нальчик: Эльбрус, 1986. 144 с.

Пальцын А. А. Некоторые вопросы современного учения о полиморфоядерных лейкоцитах // Архив патологии. 1988. Т. 50, № 2. С. 85–90.

Покровский А. А., Тутельян В. А. Лизосомы. М.: Наука, 1976. С. 155–166.

Рендаков Н. Л., Голубева А. Г. Активность лизосомальных протеиназ, структура и функция лейкоцитов у норок с синдромом Чедиака-Хигаши // Материалы Всероссийской конференции молодых исследователей. СПб., 2005. 98 с.

Славинский А. А. Локализация компонентов антибактериальных систем в цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов: компьютерный анализ клеточного изображения // Фундаментальные исследования. 2008. № 9. С. 7–8.

Суринов Б. П. Множественные формы щелочной и кислой фосфатаз тканей крыс в постнатальном онтогенезе // Онтогенез. 1977. Т. 8, № 4. С. 377–382.

Хейхоу Ф. Г., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия. М.: Медицина, 1983. 320 с.

Шубич Н. Г., Нагоев Б. С. Щелочная фосфатаза лейкоцитов в норме и при патологии. М.: Медицина, 1980. 224 с.

Anistoroaei R., Krogh A. K., Christensen K. A frameshift mutation in the LYST gene is responsible for the Aleutian color and the associated Chediak-Higashi syndrome in American mink // Anim. Genet. 2013. Vol. 44, no. 2. P. 178–83.

Asif Baig M., Sirasgi A. Chediak Higashi Syndrome masquerading as acute leukemia / Storage disorder – A rare case report // Int. J. Res. Med. Sci. 2015. Vol. 3, no. 7. P. 1785–1787.

Borregaard N. The human neutrophil. Function and dysfunction // Eur. J. Haematol. 1988. Vol. 41. P. 401–413. doi 10.1111/j.1600-0609.1988.tb00219.x

Borregaard N., Cowland J. B. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte // Blood. 1997. Vol. 89, no. 10. P. 3503–3521.

Boxer L. A., Albertini D. F., Baehner R. L., Oliver J. M. Impaired microtubule assembly and polymorphonuclear leukocyte function in the Chediak-Higashi syndrome correctable by ascorbic acid // Br. J. Haematol. 1979. Vol. 43, no. 2. P. 207–213. doi: 10.1111/j.1365-2141.1979.tb03743.x

Brandt E. J., Elliott R. W., Swank R. T. Defective lysosomal enzyme secretion in kidneys of Chediak-Higashi

(Beige) mice // *J. Cell Biol.* 1975. Vol. 67. P. 774–788. doi: 10.1083/jcb.67.3.774

Donato H., Gebara E., de Cosen R. H., Gioseifi O. Leukocyte alkaline activity in the diagnosis of neonatal bacterial infections // *Journal of pediatrics.* 1979. Vol. 94, no. 2. P. 242–244.

Ferencik M., Stefanovik J., Kotulova D. The activities of elastase and other lysosomal enzymes in professional phagocytes and mechanism of their release // *Acta Biol. Med. Ger.* 1982. Vol. 41, no. 1. P. 31–34.

Haliotis T., Roder J., Klein M. et al. Chediak-Higashi gene in humans I. Impairment of natural-killer function // *J. Exp. Med.* 1980. Vol. 151. P. 1049–1058. doi: 10.1084/jem.151.5.1039

Kunieda T., Nakagiri M., Takami M. et al. Cloning of bovine *LYST* gene and identification of a missense mutation associated with Chediak-Higashi syndrome of cattle // *Mammalian Genome.* 1999. Vol. 10. P. 1146–1149. doi: 10.1007/s003359901181

Merino F., Klein G. O., Henle W. et al. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus and low natural-killer activity in patients with Chediak-Higashi syndrome // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1983. Vol. 27. P. 326–339. doi: 10.1016/0090-1229(83)90085-5

Ness N., Lium B., Sjaastad Ø. et al. A norwegian pearl fox (omberg pearl) with Chediak Higashi syndrome and its relationship to other pearl-mutations // *Scientific.* 1985. Vol. 9, no. 3. P. 197–199.

Reissmam M., Ludwig A. Pleiotropic effects of coat colour-associated mutations in humans, mice and other mammals // *Seminars in Cells and Develop-*

*mental Biology.* 2013. Vol. 24. P. 576–86. doi: 10.1016/j.semcdb.2013.03.014

Root R. K., Rosenthal A. S., Balestra D. J. Abnormal bactericidal, metabolic, and lysosomal functions of CHS leukocytes // *J. Clin. Invest.* 1972. Vol. 51, no. 3. P. 649–665. doi: 10.1172/JCI106854

Runkel F., Bussow H., Seburn K. L. et al. Grey, a novel mutation in the murine *Lyst* gene, causes the beige phenotype by skipping of exon 25. 2006. *Mammalian Genome.* Vol. 17. P. 203–210. doi: 10.1007/s00335-005-0015-1

Saxena R. K., Saxena Q. B., Adler W. H. Defective T-cell response in beige mutant mice // *Nature.* 1982. Vol. 295. P. 240–241. doi: 10.1038/295240a0

Stossel T. P., Root R. K., Vaughan M. Phagocytosis in chronic granulomatous disease and the Chediak-Higashi syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1972. Vol. 286, no. 3. P. 120–123. doi: 10.1056/NEJM197201202860302

Takeuchi K. H., McGarry M. P., Swank R. T. Elastase and cathepsin G activities are present in immature bone marrow neutrophils and absent in late marrow and circulating neutrophils of beige (Chediak-Higashi) mice // *J. Exp. Med.* 1987. Vol. 166. P. 1362–1376. doi: 10.1084/jem.166.5.1362

Zarzour W., Kleta R., Frangoul H. et al. Two novel CHS1 (*LYST*) mutations: Clinical correlations in an infant with Chediak – Higashi syndrome // *Mol. Genet. Metab.* 2005. Vol. 85. P. 125–132. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.02.011

Поступила в редакцию 30.06.2016

## References

Berestov V. A., Kozhevnikova L. K. Phermenti krovi pushnih zverey [Blood enzymes of fur animals]. *Lenin-*

*grad: Nauka, 1981. 184 p.*

Berston M. Gistokhimiya fermentov [Histochemistry of enzymes]. *Moscow: Mir, 1965. 464 p.*

Buykis I. M., Rudens Yu. F. Tsiotihimicheskoe vyavlenie esteraz v kletkah perifericheskoy krovi i kostnogo mozga [Cytochemical determination of esterase in peripheral blood and bone marrow cells]. *Voprosy leykozologii [Problems of Leucosology].* 1972. Iss. 2. P. 239–255.

Dubinina E. E., Salnikova L. A., Ramenskaya N. P., Efimova L. F. Perekisnoe okislenie i antiokislitel'naya sistema krovi v ontogeneze [Peroxidation and antioxidant system of blood in ontogenesis]. *Voprosy meditsinskoy himii [Problems of Medical Chemistry].* 1984. Vol. 30, no. 5. P. 28–33.

Heyhou F. G., Kvaglino D. Gematologicheskaya tsiotihimiya [Hematological cytochemistry]. *Moscow: Meditsina, 1983. 320 p.*

Inyukina T. A., Gugushvili N. N. Otsenka nespetsificheskoy rezistentnosti organizma telyat [Estimation of nonspecific resistance of a calf organism]. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny [Scientific Notes of Kazan Bauman State Acad. of Vet. Medicine Journal].* 2010. No. 200. P. 62–68.

Kizhina A. G. Morfofunktsionalnyie osobennosti leykotsitov krovi i kostnogo mozga (*Mustela vison Schr.*) [Morphofunctional features of blood and bone marrow leucocytes in minks (*Mustela vison Schr.*): Summary of PhD (Cand. of Biol.) thesis. *Petrozavodsk, 1985. 22 p.*

Koldaeva E. M., Milovanov L. V., Trapezov O. V. Pороды pushnyih zverey i krolikov [Breeds of fur animals and rabbits]. *Moscow: Kolos, 2003. 240 p.*

Nagoev B. S. Ocherki o neyetrofilnom granulotsite [Essays on neutrophilic granulocyte]. *Nalchik: Elbrus, 1986. 144 p.*

Paltsyin A. A. Nekotoryie voprosy sovremennogo ucheniya o polimorfoyadernyih leykotsitah [Some issues of a modern theory of polymorphonuclear leucocytes]. *Arh. Patol.* 1988. Vol. 50, no. 2. P. 85–90.

Pokrovsky A. A., Tutelyan V. A. Lysosomy [Lysosomes]. Ed. S. E. Severin. *Moscow: Nauka, 1976. P. 155–166.*

Rendakov N. L., Golubeva A. G. Aktivnost lizosomalnyih proteinaz, struktura i funktsiya leykotsitov u norok s sindromom Chediak-Higashi [Activity of lysosomal proteinases, structure and function of leucocytes in minks with Chediak-Higashi syndrome]. *Materialy Vserossiyskoy konferentsii molodyih issledovateley [Proceedings of All-Russian Conference of Young Researchers]. St. Petersburg, 2005. 98 p.*

- Slavinskiy A. A. Lokalizatsiya komponentov antibakterialnykh sistem v tsitoplazme neyetrofilnykh leykotsitov: kompyuternyy analiz kletochnogo izobrazheniya [Localization of the antibacterial systems components in the cytoplasm of neutrophilic leucocytes: computer analysis of a cell image]. *Fundamentalnyie issledovaniya [Fundamental Research]*. 2008. No. 9. P. 7–8.
- Surinov B. P. Mnozhestvennyie formy schelochnoy i kisloy fosfataz tkaney kryis v postnatalnom ontogeneze [Multiple forms of alkaline and acid phosphatases of rat tissues in postnatal ontogenesis]. *Ontogenez [Russian Journal of Developmental Biology]*. 1977. Vol. 8, no. 4. P. 377–382.
- Shubich N. G., Nagoev B. S. Schelochnaya fosfataza leykotsitov v norme i pri patologii [Alkaline phosphatase of leucocytes in normal and pathological conditions]. Moscow: Meditsina, 1980. 224 p.
- Anistoroaei R., Krogh A. K., Christensen K. A frame-shift mutation in the LYST gene is responsible for the Aleutian color and the associated Chediak-Higashi syndrome in American mink. *Anim. Genet.* 2013. Vol. 44, no. 2. P. 178–83.
- Asif Baig M., Sirasgi A. Chediak Higashi Syndrome masquerading as acute leukemia / Storage disorder – A rare case report. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2015. Vol. 3, no. 7. P. 1785–1787.
- Borregaard N. The human neutrophil. Function and dysfunction. *Eur. J. Haematol.* 1988. Vol. 41. P. 401–413. doi 10.1111/j.1600-0609.1988.tb00219.x
- Borregaard N., Cowland J. B. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood*. 1997. Vol. 89, no. 10. P. 3503–3521.
- Boxer L. A., Albertini D. F., Baehner R. L., Oliver J. M. Impaired microtubule assembly and polymorphonuclear leukocyte function in the Chediak-Higashi syndrome correctable by ascorbic acid. *Br. J. Haematol.* 1979. Vol. 43, no. 2. P. 207–213. doi: 10.1111/j.1365-2141.1979.tb03743.x
- Brandt E. J., Elliott R. W., Swank R. T. Defective lysosomal enzyme secretion in kidneys of Chediak-Higashi (Beige) mice. *J. Cell Biol.* 1975. Vol. 67. P. 774–788. doi: 10.1083/jcb.67.3.774
- Donato H., Gebara E., de Cosen R. H., Gioseffi O. Leukocyte alkaline activity in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Journal of pediatrics*. 1979. Vol. 94, no. 2. P. 242–244.
- Ferencik M., Stefanovik J., Kotulova D. The activities of elastase and other lysosomal enzymes in professional phagocytes and mechanism of their release. *Acta Biol. Med. Ger.* 1982. Vol. 41, no. 1. P. 31–34.
- Haliotis T., Roder J., Klein M., Ortaldo J., Fauci A. S., Herberman R. B. Chediak-Higashi gene in humans I. Impairment of natural-killer function. *J. Exp. Med.* 1980. Vol. 151. P. 1049–1058. doi: 10.1084/jem.151.5.1039
- Kunieda T., Nakagiri M., Takami M., Ide H., Oga-wa H. Cloning of bovine LYST gene and identification of a missense mutation associated with Chediak-Higashi syndrome of cattle. *Mammalian Genome*. 1999. Vol. 10. P. 1146–1149. doi: 10.1007/s003359901181
- Merino F., Klein G. O., Henle W., Ramirez-Duque P., Forsgren M., Amestry C. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus and low natural-killer activity in patients with Chediak-Higashi syndrome. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1983. Vol. 27. P. 326–339. doi: 10.1016/0090-1229(83)90085-5
- Ness N., Lium B., Sjaastad Ø., Blom A., Lohi O. A norwegian pearl fox (omberg pearl) with Chediak-Higashi syndrome and its relationship to other pearl-mutations. *Scientifur*. 1985. Vol. 9, no. 3. P. 197–199.
- Reissmam M., Ludwig A. Pleiotropic effects of coat colour-associated mutations in humans, mice and other mammals. *Seminars in Cells and Developmental Biology*. 2013. Vol. 24. P. 576–86. doi: 10.1016/j.semcdb.2013.03.014
- Root R. K., Rosenthal A. S., Balestra D. J. Abnormal bactericidal, metabolic, and lysosomal functions of CHS leukocytes. *J. Clin. Invest.* 1972. Vol. 51, no. 3. P. 649–665. doi: 10.1172/JCI106854
- Runkel F., Bussow H., Seburn K. L., Cox G. A., Ward D. M., Kaplan J., Franz T. Grey, a novel mutation in the murine Lyst gene, causes the beige phenotype by skipping of exon 25. 2006. *Mammalian Genome*. Vol. 17. P. 203–210. doi: 10.1007/s00335-005-0015-1
- Saxena R. K., Saxena Q. B., Adler W. H. Defective T-cell response in beige mutant mice. *Nature*. 1982. Vol. 295. P. 240–241. doi: 10.1038/295240a0
- Stosfel T. P., Root R. K., Vaughan M. Phagocytosis in chronic granulomatous disease and the Chediak-Higashi syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1972. Vol. 286, no. 3. P. 120–123. doi: 10.1056/NEJM197201202860302
- Takeuchi K. H., McGarry M. P., Swank R. T. Elastase and cathepsin G activities are present in immature bone marrow neutrophils and absent in late marrow and circulating neutrophils of beige (Chediak-Higashi) mice. *J. Exp. Med.* 1987. Vol. 166. P. 1362–1376. doi: 10.1084/jem.166.5.1362
- Zarzour W., Kleta R., Frangoul H., Suwannarat P., Jeong A., Kime S. Y., Wayne A. S., Gunay-Aygun M., White J., Filipovich A., Gahl W. A. Two novel CHS1 (LYST) mutations: Clinical correlations in an infant with Chediak-Higashi syndrome. *Mol. Genet. Metab.* 2005. Vol. 85. P. 125–132. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.02.011

Received June 30, 2016

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

### **Кижина Александра Геннадьевна**

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

### **Узенбаева Людмила Борисовна**

старший научный сотрудник, к. б. н.  
Институт биологии Карельского научного центра РАН  
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: uzenb@bio.krc.karelia.ru  
тел.: (8142) 573107

### **Илюха Владимир Викторович**

аспирант  
Петрозаводский государственный университет  
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: karax911@mail.ru  
тел.: (8142) 711001

### **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

## CONTRIBUTORS:

### **Kizhina, Alexandra**

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

### **Uzenbaeva, Lyudmila**

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

### **Ilyukha, Vladimir**

Petrozavodsk State University  
33 Lenin St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: karax911@mail.ru  
tel.: (8142) 711001

### **Tyutyunnik, Nikolai**

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