

ВЕТЕРИНАРИЯ И ЗООТЕХНИЯ

УДК 636.22/28:619:616.1/9:612.017.11

DOI: 10.53083/1996-4277-2022-207-1-53-59

А.Ш. Иргашев, Р.З. Нургазиев,
 Ч.А. Нурманов, Э.И. Асанова, С.Н. Ишенбаева
 A.Sh. Irgashev, R.Z. Nurgaziev,
 Ch.A. Nurmanov, E.I. Asanova, S.N. Ishenbaeva

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ В ЛИМФОИДНЫХ ТКАНЯХ И ОРГАНАХ ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ ФОРМЕ ИНФЕКЦИОННОГО РИНОТРАХЕИТА ТЕЛЯТ

IMMUNOMORPHOLOGIC RESPONSES IN LYMPHOID TISSUES AND ORGANS AT RESPIRATORY FORM OF INFECTIOUS RHINOTRACHEITIS IN CALVES

Ключевые слова: инфекционный ринотрахеит крупного рогатого скота, телята, лимфоидная ткань, ассоциированная с трахеей, бронхоассоциированная лимфоидная ткань, регионарные лимфатические узлы легких, селезенка, иммуноморфологические реакции.

Инфекционный ринотрахеит (ИРТ) – это заболевание крупного рогатого скота, характеризующееся клиническими признаками со стороны верхних дыхательных путей, репродуктивного тракта и нервной системы. Целью исследования является выявление иммуноморфологических изменений в лимфоидной ткани, ассоциированной с трахеей и бронхиальной системой легких, а также в регионарных лимфатических узлах легких и в селезенке у телят при ИРТ. Исследования были проведены на кафедре ветеринарно-санитарной экспертизы, гистологии и патологии КНАУ им. К.И. Скрябина. Объектами гистологических исследований служили трахея, лимфоидная ткань, ассоциированная с трахеей, легкие и лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхиальной системой, а также регионарные лимфатические узлы легких и селезенка 5 гол. телят, павших от респираторной формы ИРТ. После патологоанатомического вскрытия телят кусочки гортани, трахеи, апикальной и сердечной доли легких, бронхиальных и средостенных лимфатических узлов и селезенки фиксировали в 10%-ном водном растворе нейтрального формалина для проведения гистологических и иммуногистохимических исследований. Для окрашивания гистологических срезов применялись гематоксилин-эозин, метод по Ван-Гизону, а также иммуногистохимический PAP метод и моноклональное антитело Anti-PCNA, Clone PC10. Code-Nr. M 0879 для выявления пролиферации лимфобластов в исследуемых органах. Анализ результатов проведенных исследований показывает, что при респираторной форме ИРТ у телят в лимфоидной ткани выявлены следующие им-

муноморфологические реакции: в трахее – гиперплазия лимфоидной ткани, ассоциированной с трахеей, в легких – гиперплазия бронхоассоциированной лимфоидной ткани с дальнейшей инфильтрацией пораженных участков трахеи и легких лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками. В регионарных лимфатических узлах наблюдаются иммуноморфологические реакции в виде гиперплазии как В-зависимой, так и Т-зависимой зон, а в селезенке Т-зависимой зоны – белой пульпы. Таким образом, в патогенезе респираторной формы ИРТ непосредственно принимают участие иммунокомпетентные клетки лимфоидной ткани, ассоциированной с трахеей, бронхиальной системой легких, а также В-зависимые, Т-зависимые зоны регионарных лимфатических узлов и Т-зависимые зоны селезенки.

Keywords: *infectious bovine rhinotracheitis (IBR), calves, trachea-associated lymphoid tissue, bronchus-associated lymphoid tissue, regional lymph nodes of lungs, spleen, immunomorphologic responses.*

Infectious bovine rhinotracheitis (IBR) is a disease of cattle characterized by clinical signs of the upper respiratory and reproductive tract and nervous system. The research goal is to identify immunomorphologic changes in lymphoid tissue associated with trachea and bronchial system of the lungs as well as in regional lungs lymph nodes and spleen in calves with IBR. The studies were carried out at the Department of Veterinary and Sanitary Expertise, Histology and Pathology of the Kyrgyz National Agricultural University named after K.I. Skryabin. The targets of histological studies were the trachea, the trachea-associated lymphoid tissue, lungs and the bronchus-associated lymphoid tissue as well as regional lymph nodes of the lungs and spleen of 5 calves that died of IBR respiratory form. After autopsy of calves, pieces of the larynx, trachea, apical and cardiac lobes of the lungs, bronchial and mediastinal lymph nodes and spleen were fixed in 10% aqueous

solution of neutral formalin for histological and immunohistochemical studies. To stain histological sections, Van Gieson's staining technique (hematoxylin-eosin staining) was used. The immunohistochemical PAP-test and the Anti-PCNA monoclonal antibody, Clone PC10, Code-Nr. M 0879 were used to detect lymphoblastic proliferation in the examined organs. The analysis of the obtained data shows that at IBR respiratory form in calves, the following immunomorphologic responses were revealed in the lymphoid tissue: hyperplasia of the trachea-associated lymphoid tissue occurs in the trachea, hyperplasia of the bronchus-associated lymphoid tissue occurs in the lungs with

further infiltration of the affected areas of the trachea and lungs with lymphocytes, macrophages and plasma cells. In the regional lymph nodes, immunomorphologic responses occur in the form of hyperplasia of both the B-dependent and T-dependent zones, and in the spleen, the T-dependent zone of the white pulp. Thus, immunocompetent cells of the lymphoid tissue associated with the trachea, the bronchial system of the lungs, as well as B-dependent, T-dependent zones of regional lymph nodes and T-dependent zones of the spleen, are directly involved in the pathogenesis of the respiratory form of IBR.

Иргашев Алмазбек Шукурбаевич, д.в.н., профессор, Киргизский национальный аграрный университет им. К.И. Скрябина, г. Бишкек, Киргизская Республика, e-mail: irgasheva@mail.ru.

Нургазиев Рысбек Зарылдыкович, д.в.н., профессор, академик НАН КР, ректор, Киргизский национальный аграрный университет им. К.И. Скрябина, г. Бишкек, Киргизская Республика, e-mail: rysbekn@mail.ru.

Нурманов Чынгыз Абдыкадырович, аспирант, Киргизский НИИ ветеринарии им. А. Дуйшеева, Киргизский национальный аграрный университет им. К.И. Скрябина, г. Бишкек, Киргизская Республика, e-mail: kniiv@mail.ru.

Асанова Элиза Ишенбековна, к.б.н., и.о. доцента, Киргизский национальный аграрный университет им. К.И. Скрябина, Киргизская Республика, г. Бишкек, e-mail: asanovaeliza81@mail.ru.

Ишенбаева Светлана Нарынбековна, к.в.н., и.о. доцента, Киргизский национальный аграрный университет им. К.И. Скрябина, г. Бишкек, Киргизская Республика, e-mail: svetiki88@mail.ru.

Irgashev Almazbek Shukurbaevich, Dr. Vet. Sci., Prof., Kyrgyz National Agricultural University named after K.I. Scriabin, Bishkek, Kyrgyz Republic, e-mail: irgasheva@mail.ru.

Nurgaziev Rysbek Zaryldykovich, Dr. Vet. Sci., Prof., Rector, Kyrgyz National Agricultural University named after K.I. Skryabin, Bishkek, Kyrgyz Republic, e-mail: rysbekn@mail.ru.

Nurmanov Chyngyz Abdykadyrovich, PhD student, Kyrgyz National Agricultural University named after K.I. Skryabin, Bishkek, Kyrgyz Republic, e-mail: kniiv@mail.ru.

Asanova Eliza Ishenbekovna, Cand. Bio. Sci., Acting Assoc. Prof., Kyrgyz National Agricultural University named after K.I. Skryabin, Bishkek, Kyrgyz Republic, e-mail: asanovaeliza81@mail.ru

Ishenbaeva Svetlana Narynbekovna, Cand. Vet. Sci., Acting Assoc. Prof., Kyrgyz National Agricultural University named after K.I. Skryabin, Bishkek, Kyrgyz Republic, e-mail: svetiki88@mail.ru.

Введение

Инфекционный ринотрахеит (ИРТ) – это заболевание крупного рогатого скота, характеризующееся клиническими признаками со стороны верхних дыхательных путей, репродуктивного тракта и нервной системы [1]. Герпесвирус крупного рогатого скота 1 (BHV-1; отряд Herpesvirales, семейство Herpesviridae, подсемейство Alphaherpesvirinae, род Varicellovirus) широко известен как возбудитель ИРТ [2].

В литературе встречается ряд оригинальных исследований с применением классических и молекулярных методов по исследованию ИРТ. В настоящее время для диагностики и глубокого изучения пато- и иммуногенеза ИРТ комплексно используются патологоанатомическое вскрытие, вирусологические, патогистологические исследования с применением ПСР и иммуногистохимических исследований. Были проведены исследования по определению патогенности четырех местных изолятов BHV-1 у балийского

крупного рогатого скота, в том числе параллельно иммуногистохимическое исследование для обнаружения антигена BHV-1 в гистологических срезах исследуемых органов. Установлено, что местные изоляты BHV-1 могут вызывать синдром ИРТ, а именно лихорадку и изменения в дыхательных и репродуктивных трактах. Иммуногистохимический антиген данного изолята был обнаружен в носовых раковинах и трахее [1].

Механизмы распространения болезни из верхних дыхательных путей в матку и/или в другие органы в случае системного заболевания у телят также слабо изучены [2-4]. В литературе есть отдельные сообщения о клеточной ассоциации BHV-1 с лимфоцитами и моноцитами *in vitro* [5], но обнаружение BHV-1 в лейкоцитах крови преимущественно сообщалось в исследованиях с использованием внутривенного заражения [6, 7]. ПЦР в реальное время и гистологические методы были успешно применены для исследования распределения вируса в различ-

ных тканях плода и позволили рассмотреть потенциальные механизмы распространения вируса внутри плода. Самая высокая вирусная нагрузка была обнаружена в печени плода, что согласуется с тяжестью мультифокальных некротических поражений, обнаруженных с помощью гистологических и иммуногистохимических исследований. Это открытие подтверждает, что BHV-1 является возбудителем аборта [2].

Преимущество методов молекулярной диагностики заключается в высокой производительности анализа и быстром получении результатов. Полученные с помощью ПЦР, гистологических и иммуногистохимических исследований данные показывают, что печень является ключевым органом как для этиологического диагноза аборта, так и для изучения патогенеза аборта [2].

В литературе имеются отдельные научные сообщения об патогистологических изменениях в регионарных лимфатических узлах и в селезенке при ИРТ. В бронхиальных и средостенных лимфоузлах у коров отмечается острый серозный лимфаденит, фолликулярная гиперплазия. В лимфатических узлах телят – серозный или серозно-некротический лимфаденит, кроме этого у отдельных телят – фолликулярная гиперплазия лимфоузлов, у других – атрофия лимфоидной ткани [9]. Также установлено, что при прогрессировании болезни лимфатические узлы атрофировались из-за уменьшения числа лимфоидных фолликулов и истончения паракортикальной зоны [9]. Согласно исследованиям M.L. Anderson (2007) и K. Jubb и др. (2007), при ИРТ в селезенке отмечались лимфоидный некроз и некротические очаги с небольшой клеточной инфильтрацией. В 12 случаях (52,17%) наблюдались некроз и опустошение лимфоидной ткани, которые связывают с ИРТ [10].

Цель – выявить иммуноморфологические изменения в лимфоидной ткани, ассоциированной с трахеей и бронхиальной системой легких, а также в регионарных лимфатических узлах легких и в селезенке у телят при ИРТ.

Задачи: изучить морфологию и клеточный состав лимфоидной ткани, ассоциированной с трахеей и бронхиальной системой легких при ИРТ, лимфатических узлов легких при ИРТ, селезенки при ИРТ.

Объекты и методы

Исследованию подвергнуты трахея, лимфоидная ткань, ассоциированная с трахеей, легкие

и лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхиальной системой легких, а также регионарные лимфатические узлы легких и селезенка телят, павших от ИРТ в хозяйствах Чуйской области. У них отмечались расстройства в органах дыхания в виде кашля, выделений из носовых отверстий, затрудненное дыхание. Лабораторные исследования сыворотки крови больных телят (15 гол.) показали наличие антител к вирусу ИРТ у 10 гол. телят. Из них 5 гол. телят в возрасте 4-5 мес. подвергались патологоанатомическому вскрытию. Тщательному исследованию подвергнуты трахея, легкие, лимфатические узлы легких и селезенка больных телят. В качестве контрольной группы применялись гистологические препараты трахеи, легких, лимфатических узлов легких и селезенка от клинически здоровых телят (3 головы) в возрасте 4-5 мес. Кусочки из трахеи, легких, лимфоузлов и селезенки фиксировали в 10%-ном водном растворе формалина для проведения гистологических и иммуногистохимических исследований в лаборатории кафедры ВСЭ, гистологии и патологии КНАУ им. К.И. Скрябина. В лаборатории согласно общепринятой методике готовили парафиновые блоки, из которых изготавливались тонкие гистосрезы (3-5 мкм). Для окраски применяли гематоксилин-эозин и метод Ван-Гизон [11]. Для иммуногистохимических исследований использовали PAP-метод и моноклональное антитело Anti-PCNA, Clone PC10. Code-Nr. M 0879 для идентификации митоза (пролиферация) клеток (Протокол). При читке гистопрепаратов и получении микрофотографий использовали микроскоп LEICA ICC 50 HD и цифровую камеру.

Результаты и их обсуждение

В данном исследовании представлено морфофункциональное состояние периферических органов иммуногенеза как лимфоидной ткани, ассоциированной с трахеей, легкими, а также регионарных лимфатических узлов и селезенки.

Иммуноморфологические реакции в трахее. Отмечается гиперплазия лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистой оболочкой трахеи (рис. 1Б). Слизистая оболочка трахеи, ее собственная пластинка, железы инфильтрированы лимфоцитами, плазмочитами, гистиоцитами и нейтрофилами. Активный митоз лимфобластов отмечен в центре лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой трахеи (рис. 1В).

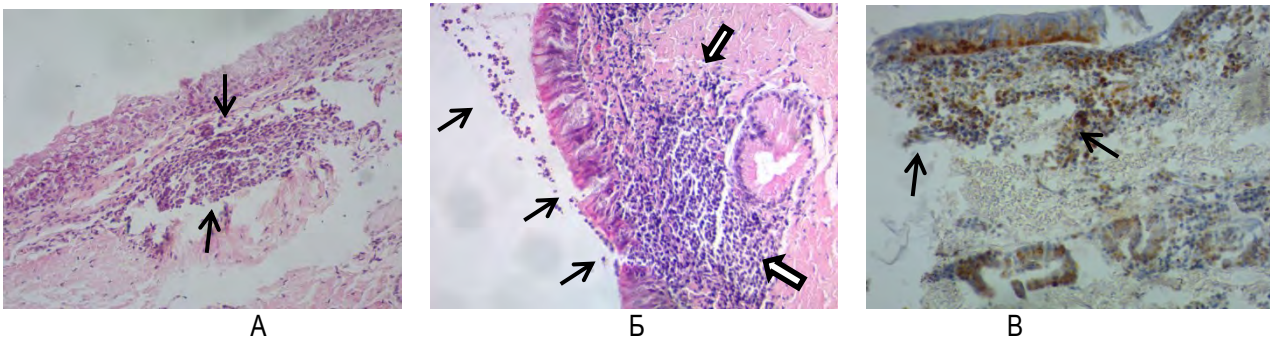


Рис. 1. Трахеи теленка 4 мес.:

А – контрольная группа (гистосрез от клинически здорового теленка). Слизистая оболочка трахеи без каких-либо изменений. Четко видна лимфоидная ткань с границами, ассоциированная со слизистой оболочкой трахеи (стрелки); **Б** – ИРТ. Гиперплазия лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистой оболочкой трахеи (белые стрелки). Стенка трахеи инфильтрирована лимфоцитами, плазмоцитами, гистиоцитами и нейтрофилами (черные стрелки); **В** – ИРТ. Активный митоз (пролиферация) лимфобластов (черные стрелки) в центре лимфоидной ткани, ассоциированной с трахеей в подслизистой основе трахеи (РАР-метод, анти-PCNA). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200

Иммунорфологические реакции в бронхиальной системе и в альвеолах. В легких отмечены гиперплазия бронхоассоциированной лимфоидной ткани (рис. 2Б) и активный митоз лимфобластов (рис. 2В). Паренхима легких вместе с бронхолярной системой инфильтрированы плазмócитами, лимфоцитами, макрофагами и нейтрофилами. Отмечается распад стенок бронхиол с замещением их соединительной тканью (рис. 2Б).

Просвет альвеол содержит слущенные альвеолоциты, макрофаги и некротическую массу (рис. 3Б). Также в легких отмечаются сильная инфильтрация паренхимы иммунокомпетентными клетками и фиброз паренхимы (рис. 3В).

Иммунорфологические реакции в регионарных лимфатических узлах легких. В регионарных лимфоузлах отмечены следующие иммунорфологические реакции: гиперплазия В-зависимой зоны, где количество и размер лимфофолликулов со светлыми центрами увеличены (рис. 4Б). В светлом центре лимфофолликулов отмечается активный митоз лимфобластов (рис. 4В). Гиперплазия Т-зависимой зоны с содержанием в большом количестве лимфоцитов и лимфобластов. Количество лимфоцитов, плазмócитов, макрофагов и нейтрофилов в синусах и тяжах мозгового вещества увеличено.

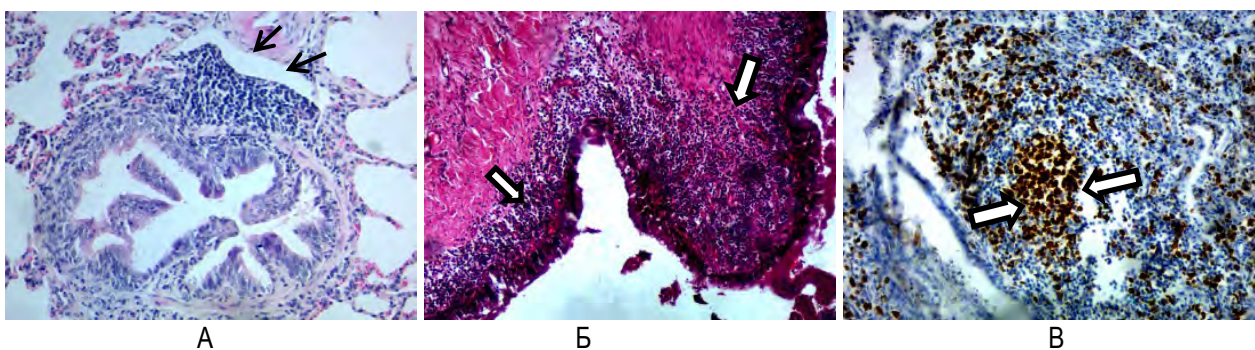


Рис. 2. Легкие теленка 4 мес.:

А – контрольная группа (гистосрез клинически здорового теленка). Слизистая оболочка бронха без каких-либо изменений. Четко видна лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхиальной системой и находящаяся в состоянии относительного покоя (стрелки); **Б** – ИРТ. Гиперплазия (активное состояние) бронхоассоциированной лимфоидной ткани (белые стрелки). Распад и фиброз стенок бронхов и бронхиол; **В** – ИРТ. Активный митоз лимфобластов в светлом центре бронхоассоциированной лимфоидной ткани легких (белые стрелки) (РАР-метод, анти-PCNA). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200

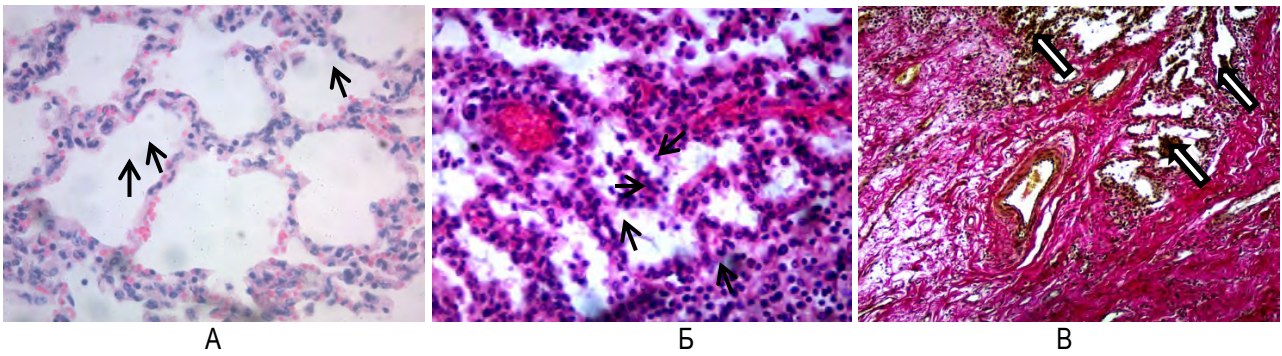


Рис. 3. Легкие теленка 4 мес.:

А – контрольная группа (гистосрез клинически здорового теленка). Полости альвеол свободные и имеют единичные макрофаги (стрелки), а в стенке альвеол содержатся макрофаги и малые лимфоциты; Б – ИРТ. Стенки альвеол выстланы альвеолоцитами кубической формы и просвет альвеол содержит спущенные альвеолоциты, макрофаги и некротическую массу (черные стрелки). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200; В – ИРТ. Распад альвеол и бронхиол (белые стрелки) и фиброз паренхимы легких. Окраска по Ван Гизону. Ув. 400

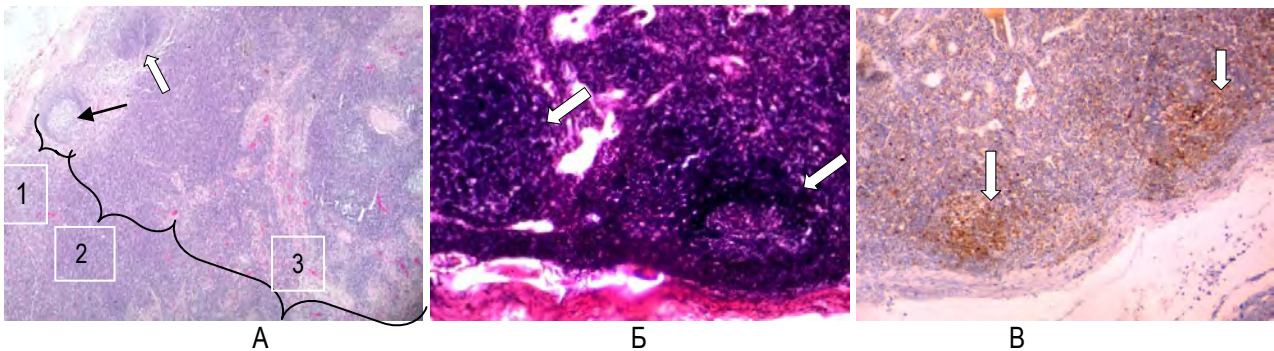


Рис. 4. Лимфатические узлы теленка 4 мес.:

А – контрольная группа (гистосрез клинически здорового теленка), 1 – В-зависимая зона. Видны лимфоидные фолликулы со светлым центром (черная стрелка) и без светлого центра (белые стрелки), 2 – паракортикальная (Т-зависимая) зона; 3 – мозговое вещество. Окраска гематоксилином и эозином. х40; Б – ИРТ. Лимфатический узел. Серозно-гнойный лимфаденит с гиперплазией В-зависимой и Т-зависимой зон регионарного лимфатического узла. Видны увеличенные лимфофолликулы (белые стрелки). Окраска гематоксилин-эозином; В – ИРТ. Лимфатический узел. Активная пролиферация лимфобластов в светлом центре лимфоидных фолликулов (В-зависимая зона) (белые стрелки). (РАР-метод, анти-PCNA). Ув. 100

Анализ полученных данных показывает активную функцию В-зависимой и Т-зависимой зон регионарных лимфоузлов, что свидетельствует об образовании гуморальной и клеточной иммунной реакции при ИРТ.

Иммунорфологические реакции в селезенке. Гистологически в белой пульпе селезенки четко видны Т-зависимые зоны в виде скопления лимфоцитов вокруг сосудов (рис. 5Б), тогда как в В-зависимых зонах четко не выражены лимфоидные фолликулы, их мантийные и маргинальные зоны, отсутствуют у них светлые центры. В Т-зависимой зоне отмечается пролиферация лимфобластов (рис. 5В), в В-зависимой зоне только в единичных фолликулах наблюдается слабая пролиферация лимфобластов. В красной пульпе отмечается наличие эритроцитов, лим-

фоцитов, макрофагов, плазматических клеток, нейтрофилов и бластных клеток.

Результаты исследования селезенки показывают, что в селезенке в более активном состоянии находится Т-зависимая зона, которая отвечает за развитие в организме клеточной иммунной реакции.

Нашими исследованиями доказано активное участие трахееассоциированной лимфоидной ткани в патогенезе ИРТ, которое морфологически выражается увеличением ее размера за счет количества лимфоцитов, плазматических клеток, иммунобластов в центре лимфоидной ткани (гиперплазия), увеличением площади контакта лимфоидной ткани со слизистой оболочкой трахеи и инфильтрацией слизистой оболочки и желез трахеи лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами.

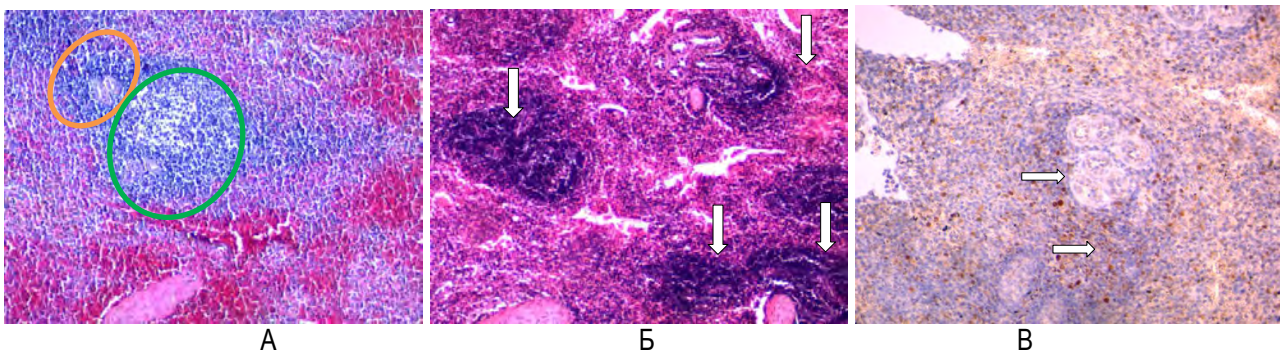


Рис. 5. Селезенка теленка 4 мес.:

А – контрольная группа (гистосрез клинически здорового теленка).

Овальным кругом желтого цвета указана Т-зависимая (периартериальная) зона, кругом зеленого цвета – В-зависимая (лимфоидные фолликулы) зона белой пульпы; Б – ИРТ. Гиперплазия Т-зависимой зоны белой пульпы селезенки (белые стрелки). В-зависимые зоны белой пульпы неактивны. Окраска гематоксилин-эозином; В – ИРТ. Активная пролиферация лимфобластов в Т-зависимой зоне белой пульпы (белые стрелки). (РАР-метод, анти-PCNA). Ув. 100

Также установлено активное участие бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани в патогенезе ИРТ, которое морфологически выражается увеличением ее размера и количества за счет лимфоцитов, плазматических клеток, иммунобластов в светлом центре лимфофолликулов лимфоидной ткани (гиперплазия) и инфильтрацией стенок бронхиальной системы и полости альвеол лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами.

В литературных источниках указано, что в регионарных лимфатических узлах при ИРТ развиваются фолликулярная гиперплазия, а при прогрессировании болезни они атрофировались, что патогистологически сопровождалось уменьшением числа лимфоидных фолликулов и истончением паракортикальной зоны, т.е. атрофия В- и Т-зависимых зон [9].

В нашем исследовании в регионарных лимфатических узлах при ИРТ отмечались гиперплазия В-зависимых (лимфофолликулов) и Т-зависимых (паракортикальной) зон. Результаты наших исследований подтверждают данные Е.В. Беляевой и др. (2018), о фолликулярной гиперплазии в лимфатических узлах.

В литературе также указано, что в селезенке при ИРТ происходит некроз, опустошение или атрофия лимфоидной ткани [8, 10], но результаты наших исследований не подтверждают результаты исследований М.Л. Anderson (2007), К. Jubb и др. (2007). В нашем исследовании в селезенке выявлена гиперплазия Т-зависимой зоны белой пульпы селезенки.

Анализ полученных результатов исследования даст нам основание говорить о том, что в

патогенезе респираторной формы ИРТ непосредственно принимает участие иммунокомпетентные клетки лимфоидной ткани, ассоциированной с трахеей, бронхиальной системой легких, а также регионарных лимфатических узлов и селезенки.

Выводы

1. Респираторная форма ИРТ у телят сопровождается: гиперплазией лимфоидной ткани, ассоциированной с трахеей и бронхиальной системой легких; гиперплазией В-зависимых и Т-зависимых зон регионарных лимфатических узлов легких; гиперплазией Т-зависимых зон белой пульпы селезенки.

2. При ИРТ у телят пораженные органы (трахея и легкие) интенсивно инфильтрированы лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками как результат гиперплазии лимфоидной ткани, ассоциированной с трахеей, бронхиальной системой легких и соответствующих зон регионарных лимфатических узлов легких и селезенки.

3. Респираторная форма ИРТ у телят в итоге завершается фиброзом очагов поражений в легких, а при осложнении – серозно-гнойным воспалением трахеи и легких.

Библиографический список

1. Damayanti, R., Sudarisman. (2005). Pathogenicity of local isolate virus BHV-1 as the aetiological agent of Infectious Bovine Rhinotracheitis in Bali Cattle. *Indonesian Journal of Animal and Veterinary Sciences*. 10 (3): 227-235.
2. Langley, T., Benavides, J., Russell, G. et al. (2012). Bovine herpesvirus 1 abortion. *Journal of*

Veterinary Diagnostic Investigation. 24: 662-70. DOI: 10.1177/1040638712448187.

3. Higgins R.J., Edwards S. (1986). Systemic neonatal infectious bovine rhinotracheitis virus infection in suckler calves. *Vet. Rec.* 23; 119 (8): 177-8. DOI: 10.1136/vr.119.8.177. PMID: 3776068.

4. Muylkens, B., Thiry, J., Kirten, P. et al. (2007). Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. *Veterinary Research*. 38: 181-209. DOI: 10.1051/vetres.2006059.

5. Nyaga P.N., McKercher D.G. (1979). Pathogenesis of bovine herpesvirus-1 (BHV-1) infections: interactions of the virus with peripheral bovine blood cellular components. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2 (4): 587-602. DOI: 10.1016/0147-9571(79)90100-0. PMID: 232868.

6. Miller, J.M., Whetstone, C.A., Bello, L.J., Lawrence, W.C. (1991). Determination of ability of a thymidine kinase-negative deletion mutant of bovine herpesvirus-1 to cause abortion in cattle. *American Journal of Veterinary Research*. 52 (7): 1038–1043.

7. Miller, J.M., Whetstone, C.A., Van der Maaten, M.J. (1991). Abortifacient property of bovine herpesvirus type 1 isolates that represent three subtypes determined by restriction endonuclease analysis of viral DNA. *American Journal of Veterinary Research*, 52 (3): 458-461.

8. Anderson M.L. (2007). Infectious causes of bovine abortion during mid- to late-gestation. *Theriogenology*. 68 (3): 474-486. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2007.04.001.

9. Беляева, Е. В. Патологистологические изменения при инфекционном ринотрахеите крупного рогатого скота / Е. В. Беляева, А. А. Кудряшов, В. И. Балабанова. – Текст: непосредственный // Актуальные вопросы ветеринарной биологии / Институт ветеринарной биологии. – 2018. – № 1 (37). – С. 50-55.

10. Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C., Palmer, N. (2007) *Pathology of Domestic Animals: Volume 3*. 5th Edition, Saunders Ltd., New York, Oxford, Philadelphia, St. Luis, Sydney and Toronto, 429-430.

11. Меркулов, Г. А. Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Ленинград: Медицина, 1969. – 423 с. – Текст: непосредственный.

References

1. Damayanti, R., Sudarisman. (2005). Pathogenicity of local isolate virus BHV-1 as the aetiological agent of Infectious Bovine Rhinotracheitis in

Bali Cattle. *Indonesian Journal of Animal and Veterinary Sciences*. 10 (3): 227-235.

2. Langley, T., Benavides, J., Russell, G. et al. (2012). Bovine herpesvirus 1 abortion. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 24: 662-70. DOI: 10.1177/1040638712448187.

3. Higgins R.J., Edwards S. (1986). Systemic neonatal infectious bovine rhinotracheitis virus infection in suckler calves. *Vet. Rec.* 23; 119 (8): 177-8. DOI: 10.1136/vr.119.8.177. PMID: 3776068.

4. Muylkens, B., Thiry, J., Kirten, P. et al. (2007). Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. *Veterinary Research*. 38: 181-209. DOI: 10.1051/vetres.2006059.

5. Nyaga P.N., McKercher D.G. (1979). Pathogenesis of bovine herpesvirus-1 (BHV-1) infections: interactions of the virus with peripheral bovine blood cellular components. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2 (4): 587-602. DOI: 10.1016/0147-9571(79)90100-0. PMID: 232868.

6. Miller, J.M., Whetstone, C.A., Bello, L.J., Lawrence, W.C. (1991). Determination of ability of a thymidine kinase-negative deletion mutant of bovine herpesvirus-1 to cause abortion in cattle. *American Journal of Veterinary Research*. 52 (7): 1038–1043.

7. Miller, J.M., Whetstone, C.A., Van der Maaten, M.J. (1991). Abortifacient property of bovine herpesvirus type 1 isolates that represent three subtypes determined by restriction endonuclease analysis of viral DNA. *American Journal of Veterinary Research*, 52 (3): 458-461.

8. Anderson M.L. (2007). Infectious causes of bovine abortion during mid- to late-gestation. *Theriogenology*. 68 (3): 474-486. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2007.04.001.

9. Beliaeva, E.V. Patologistologicheskie izmeneniia pri infektsionnom rinotrakheite krupnogo rogatogo skota / E.V. Beliaeva, A.A. Kudriashov, V.I. Balabanova. – Текст: neposredstvennyi // Aktualnye voprosy veterinarnoi biologii. – Institut veterinarnoi biologii. – 2018. – 1 (37). – S. 50-55.

10. Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C., Palmer, N. (2007) *Pathology of Domestic Animals: Volume 3*. 5th Edition, Saunders Ltd., New York, Oxford, Philadelphia, St. Luis, Sydney and Toronto, 429-430.

11. Merkulov, G.A. Kurs patogistologicheskoi tekhniki / G.A. Merkulov. – Ленинград: Meditsina, 1969. – 423 s. – Текст: neposredstvennyi.

