

**ЛЕГОЧНАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА ОВЕЦ**  
(аденоматоз)

---

**РЕЗЮМЕ**

*Легочная аденокарцинома овец (ОРА), известная также как легочный аденоматоз и jaagsiekte, является контагиозной опухолью у овец и, реже, у коз. Это прогрессирующая респираторная болезнь, поражающая, в основном, взрослых животных. Данное заболевание встречается во многих регионах мира. Было установлено, что бетаретровирус (jaagsiekte sheep retrovirus: JSRV), отличающийся от неонкогенных лентивирусов овец, является возбудителем заболевания.*

**Выявление возбудителя:** *на настоящий момент репродуцирование вируса JSRV в условиях in vitro невозможно, поэтому, стандартные диагностические методы, такие как выделение вирусов, для диагностики недоступны. В настоящее время диагностика основывается на истории болезни и обследовании, а также на результатах вскрытия и заключениях гистопатологического и иммуногистохимического исследований. Вирусные ДНК или РНК могут быть выявлены в опухоли, дренирующих лимфатических узлах и мононуклеарных клетках периферической крови с помощью полимеразной цепной реакции. Ягнята в раннем возрасте постоянно подвергаются заражению JSRV, а в стадах, зараженных ОРА, инфицировано большинство овец.*

**Серологические тесты:** *У инфицированных овец антитела к ретровирусу обнаружены не были; поэтому, серологические тесты не могут быть использованы для диагностики.*

**Требования для вакцин:** *Вакцин не существует.*

**А. ВВЕДЕНИЕ**

Легочная аденокарцинома овец (ОРА), известная также как легочный аденоматоз, jaagsiekte (на африкаанс – отставание при движении) и легочная карцинома овец (ОРС), является контагиозной опухолью легкого у овец и, реже, у коз. Это наиболее распространенная опухоль легкого у овец, которая встречается во многих странах по всему миру. Данное заболевание отсутствует в Австралии и Новой Зеландии, а также было устранено в Исландии.

В этиологии ОРА участвует множество различных вирусов, включая герпесвирусы и лентивирусы, распространившиеся из опухолевой ткани. Однако, первый не является причиной ОРА, а последний обнаруживает характеристики неонкогенных лентивирусов. Были получены очевидные доказательства того, что причиной возникновения ОРА является бетаретровирус, который на настоящий момент не может быть культивирован in vitro, но он был клонирован и секвенирован. Для обозначения данного вируса применяется термин jaagsiekte retrovirus (JSRV).

**В. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В настоящее время диагностика ОРА основывается на клинических испытаниях и исследованиях методами патологии, хотя метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет надеяться на возможность прижизненной диагностики ОРА и использование его в качестве диагностики стада. В стадах с подозрением на данное заболевание возможно, по крайней мере, один раз подтвердить его наличие с помощью

патогистологического исследования пораженной легочной ткани. Для такого исследования необходимо брать образцы из нескольких пораженных областей и, при возможности, от более чем одного животного, поскольку вторичная бактериальная пневмония, которая может явиться непосредственной причиной смерти, часто маскирует очаги поражения (как макроскопические, так и микроскопические) первичного заболевания. При отсутствии специфических серологических тестов, которые могут быть использованы для диагностики ОРА у живых животных, санитарно-эпидемиологический контроль основан на неукоснительном соблюдении правил биобезопасности с целью предотвращения распространения данного заболевания в странах и стадах, свободных от ОРА; там, где заболевание уже существует, контроль предполагает регулярный осмотр стада и немедленную выбраковку подозрительных особей и, в случае с овцами-самками, их потомства. Тем не менее, клинические исследования были признаны недостоверными для выявления случаев заболевания ОРА на начальных стадиях (Cousens et al., 2008). О рисках заражения человека эпизоотическим легочным аденоматозом овец не известно. Меры по биобезопасности определяются в соответствии с анализом степени риска, согласно Главе 1.1.4 *Биобезопасность и биоазащита: Стандарты для управления биологическими рисками в ветеринарных лабораториях и вивариях*.

**Таблица 1.** Тестовые методы для диагностики легочной аденокарциномы овец и их назначение

Метод	Цель					
	Отсутствие инфекции в популяции	Отсутствие инфекции у отдельных животных до перемещения	Содействие политике искоренения	Подтверждение клинических случаев	Превалентность инфекции - надзор	Иммунный статус у отдельных животных или в популяции после вакцинации
Идентификация возбудителя <sup>1</sup>						
ПЦР	+	+	+	++	++	н/п
Гистопатология	-	+	+	+++	+	н/п

Обозначения: +++ = рекомендованный метод; ++ = подходящий метод; + = применение данного метода возможно в определенных обстоятельствах, хотя стоимость, надежность и другие факторы существенно ограничивают возможность его применение; - = не подходит для данной цели; н/п = неприменим.

Хотя не все тесты, относящиеся к категории +++ или ++, формально валидированы, они признаны приемлемыми по причине применения их в установившейся практике и широкого использования без неоднозначных результатов.

\* Включает определение возбудителя методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) как в образцах крови, так и образцах опухоли.

## 1. Идентификация возбудителя

Несмотря на то, что овечий герпесвирус типа 1 (OvHV-1) был выделен исключительно из опухолей ОРА, данные эпидемиологических исследований и экспериментальных заражений не подтвердили его роль в этиологии ОРА. Овечий герпесвирус типа 2 (OvHV-2) связан со злокачественной катаральной лихорадкой овец и не имеет отношения к ОРА.

Наличие связи ретровирусов с ОРА было обнаружено несколько лет назад. Овечьи лентивирусы выделялись неоднократно, но они не играют никакой роли в этиологии ОРА.

JSRV был отнесен к бетаретровирусам из-за своей генетической структуры и наличия структурных белков. Хотя овечий геном содержит около 20 копий эндогенных бетаретровирусов, которые имеют высокую степень родства с JSRV (Spencer & Palmarini,

<sup>1</sup> Для анализа клинического образца рекомендуется использовать сочетание методов идентификации возбудителя.

2012), JSRV явно относится к экзогенному типу и связан исключительно с ОРА (Palmarini et al., 1996). JSRV постоянно выявляется в бронхоальвеолярном секрете, опухоли, мононуклеарных клетках периферической крови и в лимфоидной ткани овец, пораженных ОРА, а также неинфицированных контактных особей стада, но никогда не выявляется у овец из непораженного стада, не имеющих опухолей в анамнезе. Полноразмерные провирусные клоны JSRV были получены из ДНК и клеток опухоли ОРА. Вирусные частицы JSRV, полученные из этих клонов с помощью транзientной трансфекции клеточной линии, были использованы для интратрахеального заражения новорожденных ягнят. Таким образом, у ягнят была спровоцирована опухоль ОРА, что явилось доказательством того, что вирус JSRV является возбудителем ОРА (DeMartini et al., 2001; Palmarini et al., 1999).

Несмотря на то, что эндогенные бетаретровирусы, имеющие высокую степень родства с JSRV, не участвуют в этиологии ОРА, их экспрессия в маточно-плацентарных тканях имеет практическую значимость (Dunlap et al., 2006), а экспрессия в плоде может, с помощью индукции толерантности, объяснить выраженную иммунологическую толерантность взрослых животных к экзогенному JSRV (Palmarini et al., 2004).

Для репродукции JSRV не существует систем чувствительных клеточных культур. Некоторые клеточные культуры, выращенные из опухолевой ткани молодых ягнят, могут поддерживать репликацию вируса в течение непродолжительного времени (Jassim, 1988; Sharp et al., 1985).

### 1.1 Методы распознавания нуклеиновых кислот

Были разработаны одноступенчатые и полугнездовые модификации ПЦР специально для JSRV, которые основаны на праймерах, полученных из области U3 LTR вируса JSRV (Таблица 2) (Palmarini et al., 1997). С их помощью можно выявить JSRV в нескольких тканях, включая мононуклеарные клетки периферической крови как неинфицированных контактных овец из стада с ОРА, так и экспериментально зараженных ягнят (De las Heras et al., 2005; Gonzalez et al., 2001; Holland et al., 1999; Lewis et al., 2011), а также в образцах бронхоальвеолярных выделений неинфицированных контактных овец (Voigt et al., 2007). Данные модификации ПЦР имеют высокую диагностическую специфичность, но низкую чувствительность при применении на отдельных животных из-за низкой концентрации ДНК-мишени в крови клинически здоровых животных (De las Heras et al., 2005; Lewis et al., 2011). Лонгитюдные исследования стад, зараженных ОРА, показали, что заражение ягнят происходит в очень раннем возрасте. Большая часть животных в таких стадах заражена, при этом заболевают ОРА только некоторые животные (Caporale et al., 2005; Salvatori, 2005). JSRV был обнаружен в молозиве и молоке, полученных от овец из стад, зараженных ОРА. В течение нескольких месяцев в крови ягнят, искусственно вскармливаемых молозивом и молоком, был выявлен JSRV (Grego et al., 2008).

**Таблица 2.** Праймеры, используемые для ПЦР-диагностики вируса JSRV

	Праймер	Последовательность (5' → 3')
Одноступенчатая ПЦР	P1	TGG-GAG-CTC-TTT-GGC-AAA-AGC-C
	P11	CAC-CGG-ATT-TTT-ACA-CAA-TCA-CCG-G
Полугнездовая ПЦР (с использованием продуктов одноступенчатой ПЦР)	P1	TGG-GAG-CTC-TTT-GGC-AAA-AGC-C
	PVI	TGA-TAT-TTC-TGT-GAA-GCA-GTG-CC

## **2. Клинические признаки и патология**

### **2.1. Клинические признаки**

Не существует достоверных лабораторных методов для прижизненной диагностики ОРА у отдельных животных, поэтому основным методом диагностики заболевания являются: история болезни стада, клинические признаки и посмертные патологические изменения. Поскольку ОРА имеет длинный инкубационный период, клинические проявления болезни обнаруживаются, как правило, у овец старше 2 лет, с максимальной частотой в возрасте 3-4 лет. В исключительных случаях болезнь проявляется у животных в возрасте 2-3 месяцев. Основным симптом является прогрессирующая одышка, особенно после физической нагрузки; тяжесть симптомов свидетельствует о степени развития опухоли. Скопление жидкости в дыхательных путях является выраженным признаком ОРА, провоцирующим влажные хрипы, которые легко выявляются с помощью аускультации. При поднятии задней части туловища и опускании головы зараженной овцы наблюдается истечение пенистой мукоидной жидкости из носовых отверстий. Кашель и отсутствие аппетита не характерны, но при наличии явных клинических симптомов наблюдается прогрессирующая потеря веса, и болезнь заканчивается смертью в течение нескольких недель или месяцев. Смерть часто бывает спровоцирована сопутствующей бактериальной пневмонией, а именно *Mannheimia* (ранее *Pasteurella haemolytica*). У клинически зараженных животных периферическая лимфопения, характеризующаяся сокращением в CD4+ Т-лимфоцитов и соответствующей нейтрофилией, может способствовать клинической диагностике, но изменения не являются патогномоничными и не выявляются на ранних стадиях экспериментального заражения (Summers et al., 2002).

В некоторых странах наблюдается другая форма ОРА (атипичная ОРА), которая, как правило, обнаруживается случайно при вскрытии или на скотобойне (De las Heras et al., 2003).

### **2.2. Аутопсия**

Патологические изменения при ОРА в большинстве случаев локализуются в легких, хотя могут наблюдаться интра- и экстраплевральные метастазы в лимфатических узлах и других тканях. В типичных случаях пораженные легкие значительно увеличены и утяжелены относительно нормы из-за объемных узловых и консолидированных плотных серых очагов поражения, распространяющихся на значительную часть легочной ткани. Обычно очаги присутствуют в обоих легких, хотя их объем на каждом из легких различается. Опухоли плотные, серого или светло-фиолетового цвета с глянцевым прозрачным блеском, часто отделены от прилегающего нормального легкого узкой эмфизематозной зоной. Наличие пенистой белой жидкости в дыхательных путях является выраженным признаком и заметно даже в очагах размером в несколько миллиметров. В запущенных случаях эта жидкость вытекает из трахеи при разрезе или в подвешенном положении. При аутопсии следует брать пробы для гистопатологического, иммуногистохимического исследований или ПЦР на JSRV.

На поверхности опухоли могут быть выражены признаки плеврита, и в аденоматозной ткани часто присутствуют абсцессы.

При атипичной ОРА опухоли содержат одиночные или групповые плотные белые узелки, имеющие сухую поверхность среза и четко отделенные от окружающих тканей. Наличие избыточной жидкости не является выраженным признаком.

Легкие взрослой овцы, которая, в соответствии с результатами аутопсии, умерла от острой геморрагической септицемии, подлежат тщательному исследованию, поскольку очаги ОРА могут быть замаскированы сопутствующей бронхопневмонией, пневмонией, вызываемой глистами, хронической прогрессирующей пневмонией (меди-висна) или

сочетанием вышеупомянутых заболеваний. При вскрытии необходимо производить отбор проб на гистопатологию.

### 2.3. Гистопатология

Гистологически, очаги поражения характеризуются пролиферацией пневмоцитов, преимущественно II типа, секреторных эпителиальных клеток в легочных альвеолах. Могут быть поражены также нецилиарные (Клара) и эпителиальные клетки концевых бронхиол. Кубовидные или цилиндрические опухолевые клетки замещают нормальные тонкие альвеолярные клетки и иногда формируют сосочковидные новообразования, которые распространяются на альвеолы. Может иметь место интрабронхиолярная пролиферация. В запущенных случаях может развиваться обширный фиброз, а иногда в мукополисахаридном веществе могут присутствовать узелки рыхлой соединительной ткани.

Выраженным признаком является скопление большого количества альвеолярных макрофагов в альвеолах, прилегающих к неопластическим очагам (Summers et al., 2005).

При сопутствующем меди-висна могут быть выражены периваскулярный, перибронхиолярный и интерстициальный лимфоидный инфильтраты.

Гистологическая картина атипичной ОРА преимущественно совпадает с картиной классической ОРА, за исключением чрезмерной воспалительной реакции (в основном лимфоцитов и плазматиков) и фиброза (De las Heras et al., 2003).

За более подробным описанием клинического, патологоанатомического и гистопатологического аспектов ОРА просьба обращаться к другим источникам (De las Heras et al., 2003, Sharp & DeMartini, 2003; Summers et al., 2012).

Между меди-висна и ОРА существует синергетическая взаимосвязь. Латеральная передача вируса меди-висна усиливается у овец, пораженных ОРА (Dawson et al., 1985; Gonzalez et al., 1993).

### 3. Серологические тесты

В настоящее время не существует лабораторных тестов для подтверждения клинического диагноза ОРА у живых животных. Вирус JSRV ассоциируется исключительно с типичной и атипичной формами ОРА, но антитела к этому вирусу не были выявлены в сыворотке крови больных овец даже с помощью высокочувствительных методов, таких как иммуноблоттинг или твердофазный иммуноферментный анализ (Ortin et al., 1997; Summers et al., 2002).

## С. ТРЕБОВАНИЯ К ВАКЦИНАМ

В настоящее время вакцин не существует.

## СПРАВОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА

CAPORALE M., CENTORAME P., GIOVANNINI A., SACCHINI F., DI VENTURA M., DE LAS HERAS M. & PALMARINI M. (2005). Infection of lung epithelial cells and induction of pulmonary adenocarcinoma is not the most common outcome of naturally occurring JSRV infection during the commercial lifespan of sheep. *Virology*, **338**, 144–153.

COUSENS C., GRAHAM M., SALES J. & DAGLEISH M.P. (2008). Evaluation of the efficacy of clinical diagnosis of ovine pulmonary adenocarcinoma. *Vet. Rec.*, **162**, 88–90.

DAWSON M., VENABLES C. & JENKINS C.E. (1985). Experimental infection of a natural case of sheep pulmonary adenomatosis with maedi-visna virus. *Vet. Rec.* **116**, 588–589.

DE LAS HERAS M., GONZALEZ L.G. & SHARP J.M. (2003). Pathology of ovine pulmonary adenocarcinoma. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **275**, 25–54

DE LAS HERAS M., ORTÍN A., SALVATORI D., PÉREZ DE VILLAREAL M., COUSENS C., FERRER L.M., GARCÍA DE JALÓN J.A., GONZALEZ L. & SHARP J.M. (2005). A PCR technique for the detection of Jaagsiekte retrovirus in the blood suitable for the screening of virus infection in sheep flocks. *Res. Vet. Sci.*, **79**, 259–264.

DEMARTINI J.C., BISHOP J.V., ALLEN T.E., JASSIM F.A., SHARP J.M., DE LAS HERAS M., VOELKER D.R. & CARLSON J.O. (2001). Jaagsiekte sheep retrovirus proviral clone JSRVJS7, derived from the JS7 lung tumor cell line, induces ovine pulmonary carcinoma and is integrated into the surfactant protein A gene. *J. Virol.*, **75**, 4239–4246.

DUNLAP K.A., PALMARINI M. & SPENCER T.E. (2006). Ovine endogenous betaretroviruses (enJSRVs) and placental morphogenesis. *Placenta*, **27**, Suppl. A:S135–S140.

GONZALEZ L., GARCIA-GOTI M., COUSENS C., DEWAR P., CORTABARRIA N., EXTRAMIANA B., ORTIN A., DE LAS HERAS M. & SHARP J.M. (2001). Jaagsiekte sheep retrovirus can be detected in the peripheral blood during the preclinical period of sheep pulmonary adenomatosis. *J. Gen. Virol.*, **82**, 1355–1358.

GONZALEZ L., JUSTE R.A., CUERVO L.A., IDIGORAS I. & SAEZ DE OCARIZ C. (1993). Pathological and epidemiological aspects of the coexistence of maedi-visna and sheep pulmonary adenomatosis. *Res. Vet. Sci.*, **54**, 140–146.

GREGO E., DE MENEGHI D., ALVAREZ V., BENITO A.A., MINGUIJON E., ORTIN A., MATTONI M., MORENO B., PÉREZ DE VILLARREAL M., ALBERTI A., CAPUCCHIO M.T., CAPORALE M., JUSTE R., ROSATI S. & DE LAS HERAS M. (2008). Colostrum and milk can transmit jaagsiekte retrovirus to lambs. *Vet. Microbiol.*, **130** (3–4), 247–257.

HOLLAND M.J., PALMARINI M., GARCIA-GOTI M., GONZALEZ L., DE LAS HERAS M. & SHARP J.M. (1999). Jaagsiekte retrovirus establishes a pantropic infection of lymphoid cells of sheep with naturally and experimentally acquired pulmonary adenomatosis. *J. Virol.*, **73**, 4004–4008.

JASSIM F.A. (1988). Identification and characterisation of transformed cells in jaagsiekte, a contagious lung tumour of sheep. PhD thesis. University of Edinburgh, UK.

LEWIS F.I., BRULISAUER F., COUSENS C., MCKENDRICK I.J. & GUNN G. (2011). Diagnostic accuracy of PCR for Jaagsiekte sheep retrovirus using field data from 125 Scottish sheep flocks. *Vet. J.*, **187**, 104–108.

ORTIN A., MINGUIJON E., DEWAR P., GARCIA M., FERRER L.M., PALMARINI M., GONZALEZ L., SHARP J.M. & DE LAS HERAS M. (1997). Lack of a specific immune response against a recombinant capsid protein of Jaagsiekte sheep retrovirus in sheep and goats naturally affected by enzootic nasal tumour or sheep pulmonary adenomatosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **61**, 239–237.

PALMARINI M., COUSENS C., DALZIEL R.G., BAI J., STEDMAN K, DEMARTINI J.C. & SHARP J.M. (1996). The exogenous form of Jaagsiekte retrovirus (JSRV) is specifically associated with a contagious lung cancer of sheep. *J. Virol.*, **70**, 1618–1623.

- PALMARINI M., HOLLAND M., COUSENS C., DALZIEL R.G. & SHARP J.M. (1997). Jaagsiekte sheep retrovirus establishes a disseminated infection of lymphoid tissues of sheep affected by pulmonary adenomatosis. *J. Gen. Virol.*, **77**, 2991–2998.
- PALMARINI M., MURA M. & SPENCER T. (2004). Endogenous betaretroviruses of sheep: teaching new lessons in retroviral interference and adaptation. *J. Gen. Virol.*, **85**, 1–13.
- PALMARINI M., SHARP J.M., DE LAS HERAS M. & FAN H.Y. (1999). Jaagsiekte sheep retrovirus is necessary and sufficient to induce a contagious lung cancer in sheep. *J. Virol.*, **73**, 6964–6972.
- SALVATORI D. (2005). Studies on the pathogenesis and epidemiology of ovine pulmonary adenomatosis (OPA). PhD thesis, University of Edinburgh, Scotland, UK.
- SALVATORI D., COUSENS C., DEWAR P., ORTIN A., GONZALEZ L., DE LAS HERAS M., DALZIEL R.G. & SHARP J.M. (2004). Effect of age at inoculation on the development of ovine pulmonary adenocarcinoma. *J. Gen. Virol.*, **85**, 3319–3324.
- SHARP J.M. & DEMARTINI J.C. (2003). Natural history of JSRV in sheep. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **275**, 55–79.
- SHARP J.M., HERRING A.J., ANGUS K.W., SCOTT F.M.M. & JASSIM F.A. (1985). Isolation and *in vitro* propagation of a retrovirus from sheep pulmonary adenomatosis. In: *Slow Virus Diseases in Sheep, Goats and Cattle*. Sharp J.M. & Hoff-Jorgensen R., eds. CEC Report EUR 8076 EN, Luxembourg, 345–348.
- SPENCER T.E. & PALMARINI M. (2012). Endogenous retroviruses of sheep: a model system for understanding physiological adaptation to an evolving ruminant genome. *J. Reprod. Dev.*, **58**, 33–37.
- SUMMERS C., BENITO A., ORTIN A., GARCIA DE JALON J., GONZALEZ L., NORVAL M., SHARP J.M. & DE LAS HERAS M. (2012). The distribution of immune cells in the lungs of classical and atypical ovine pulmonary adenocarcinoma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **146**, 1–7.
- SUMMERS C., NEILL W., DEWAR P., GONZALEZ L., VAN DER MOLEN R., NORVAL M. & SHARP J.M. (2002). Systemic immune responses following infection with jaagsiekte sheep retrovirus and in the terminal stages of ovine pulmonary adenocarcinoma. *J. Gen. Virol.*, **83**, 1753–1757.
- SUMMERS C., NORVAL M., DE LAS HERAS M., GONZALEZ L., SHARP J.M. & WOODS G.M. (2005). An influx of macrophages is the predominant local immune response in ovine pulmonary adenocarcinoma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **106**, 285–294.
- VOIGT K., BRÜGMANN M., HUBER K., DEWAR P., COUSENS C., HALL M., SHARP J.M. & GANTER M. (2007). PCR examination of bronchoalveolar lavage samples is a useful tool in pre-clinical diagnosis of ovine pulmonary adenocarcinoma (Jaagsiekte). *Res. Vet. Sci.*, **83** (3), 419–427.

\*

\* \*