

## ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ, ЗАТРАГИВАЮЩИХ ОКРАСКУ МЕХА, НА ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ У АМЕРИКАНСКОЙ НОРКИ (*MUSTELA VISON SCHREBER, 1777*)

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

<sup>1</sup> Институт биологии Карельского научного центра РАН, Россия;

<sup>2</sup> Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия,

e-mail: ilyukha@bio.krc.karelia.ru

Проведено изучение морфологии и цитохимии лейкоцитов крови норок трех генотипов – *стандартных темно-коричневых* (генетический символ  $+/+$ ), *серебристо-голубых* ( $p/p$ ) и *сапфировых* ( $a/a p/p$ ). У директсивных сапфировых норок по сравнению с другими исследованными генотипами наблюдается увеличение цитоплазматических гранул, содержащих пероксидазу, неспецифические эстеразы и неферментный катионный протеин. Рассматривается вопрос о гомологии изменений структуры лейкоцитов у директсивных *сапфировых* ( $a/a p/p$ ) норок, гомозиготных по гену алеутского окраса ( $a/a$ ), у животных и человека с наследственной патологией – синдромом Чедиака–Хигаши.

**Ключевые слова:** синдромом Чедиака–Хигаши, морфология и цитохимия лейкоцитов крови, мутации окраски, американская норка, *Mustela vison*.

### Введение

Различные окрасочные генотипы норок, полученные в ходе промышленной доместикации, не только характеризуются большим разнообразием окрасок меха, но и различаются между собой по ряду морфологических, биохимических и физиологических признаков. В настоящее время уже зарегистрировано 35 аллелей, в том числе 22 рецессивных и 13 доминантных и полудоминантных, на основе которых получено свыше 150 комбинативных окрасочных форм (Трапезов, 2008). Среди известных мутантных и созданных на их основе комбинативных форм обнаружены норки, имеющие дефект гранулярного аппарата лейкоцитов. К ним относятся норки, в генотипе которых присутствует в гомозиготном состоянии ген, контролирующей *алеутскую* окраску ( $a/a$ ), такие, как *сапфировые* ( $a/a p/p$ ). Норкам этого генотипа свойственна более низкая, чем *стандартным* животным ( $+/+$ ), плодовитость, жизнеспособность и повышенная восприимчивость к вирусному

плазмозитозу (Padgett *et al.*, 1964; Беляев 1972; Слугин, 1980). Не исключено, что изменение иммунореактивности *сапфировых* норок ( $a/a p/p$ ) в значительной степени объясняется наследственным дефектом лейкоцитов, сходным с синдромом Чедиака–Хигаши. Крупный вклад в его изучение внесли зарубежные исследователи, показавшие зависимость патогенеза заболевания от аномалии гранул лейкоцитов (Chediak, 1952; Higashi, 1954; Padgett *et al.*, 1964; Introne *et al.*, 1999). В отечественной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные этому вопросу (Роговин и др., 1992; Масчан и др., 1997). Поскольку у некоторых мутантных норок до настоящего времени остается невыясненной причина различий в устойчивости к факторам среды, представляет интерес исследование функциональной активности лейкоцитов, которым принадлежит большая роль в защитных реакциях организма. Наличие в лейкоцитах норок, несущих мутацию *алеутской* окраски ( $a/a$ ), видоизмененных, «гигантских», гранул, хорошо видимых на светооптическом уровне, дает возможность исследовать механизмы гра-

нулогенеза, что имеет большое значение для изучения как биологии клетки, так и патологии клеточных органелл. В настоящей работе представлено сравнительное изучение цитохимических особенностей лейкоцитов у норок трех генотипов: *стандартной темно-коричневой (+/+)*, *монорецессивной серебристо-голубой (p/p)* и *комбинативной дирецессивной сапфировой (a/a p/p)*.

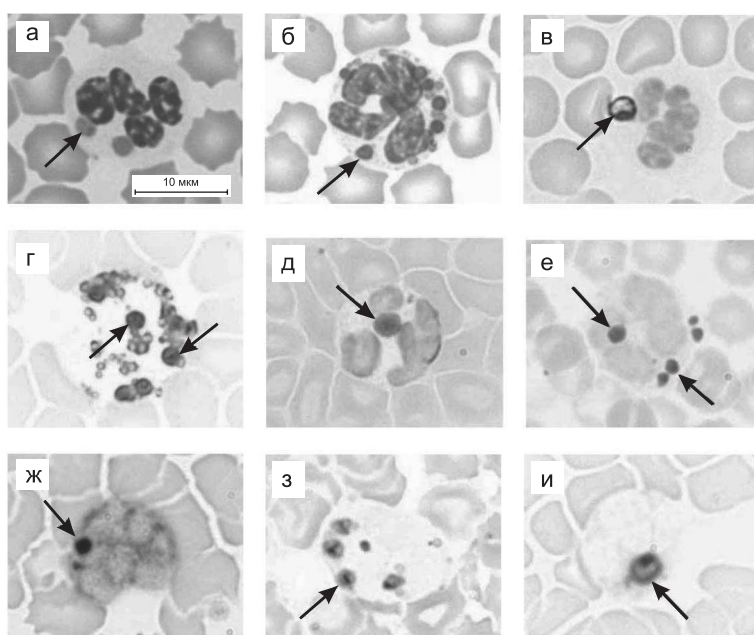
### Материалы и методы

Для исследования были использованы мазки крови, окрашенные по Паппенгейму–Крюкову (Справочник..., 1975). Цитохимическими методами в лейкоцитах крови выявляли активность щелочной фосфатазы (Берстон, 1965), пероксидазы (Хейхоу, Кваглино, 1983), альфа-нафтилацетат эстеразы (Löffler, 1961), нафтол-AS-D-хлорацетат эстеразы (Буйкис, Руденс, 1972), а также содержание катионных белков (Шубич, 1974) и гликогена с помощью ШИК-реакции (Обозная, Панков, 1989). Микрофотографии лейкоцитов и морфометрические параметры гранул нейтрофилов и эозинофилов крови *сапфировых* норок (*a/a p/p*) получены в световом микроскопе с помощью компьютерной системы анализа изображений с цветной цифровой видеокамерой и программным обеспечением «Видеотест».

### Результаты и обсуждение

В предыдущих исследованиях нами установлено, что у дирецессивных *сапфировых* норок (*a/a p/p*) различные типы лейкоцитов – нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и лимфоциты крови – содержат аномально большие гранулы (Узенбаева и др., 2004, 2007). Морфология видоизмененных гранул хорошо видна в световом микроскопе при обычной гематологической окраске (рис. 1а, б). Особенности организации лейкоцитов у *сапфировых* норок (*a/a p/p*), по-видимому, в значительной степени определяются геном *алеутской* окраски (*a*), так как у монорецессивных *серебристо-голубых* (*p/p*) подобных отклонений выявлено не было.

Проведенные нами цитохимические исследования подтвердили наличие дефекта в лейкоцитах крови норок *сапфир* (*a/a p/p*). Данные о локализации ферментов, ШИК-положительного материала и катионного протеина в лейкоцитах крови *сапфировых* (*a/a p/p*) и *стандартных темно-коричневых* норок (+/+) представлены в табл. 1. Из них следует, что между *сапфировыми* (*a/a p/p*) и *стандартными темно-коричневыми* норками (+/+) имеются различия во внутриклеточном распределении этих соединений. У *сапфировых* норок активность пероксидазы, неспецифических эстераз и катионный протеин



**Рис. 1.** Лейкоциты крови норок *сапфир* (аномальные гранулы отмечены стрелками).

а, б – нейтрофил и эозинофил, окраска по Паппенгейму–Крюкову; в – пероксидаза в нейтрофиле (ядро докрашено гематоксилином), г – в эозинофиле; д – катионный протеин в нейтрофиле, е – в эозинофиле (ядро докрашено нейтральным красным); ж – альфа-нафтилацетат эстераза в нейтрофиле (ядро докрашено гематоксилином), з – в эозинофиле; и – нафтол-AS-D-хлорацетат эстераза в нейтрофиле. Масляная иммерсия, об.  $\times 100$ , ок.  $\times 10$ . Масштаб 10 мкм.

обнаружены в дефектных гранулах различных типов лейкоцитов крови. Вне этих гранул сосредоточена щелочная фосфатаза и ШИК-положительный материал. Результаты исследования у *серебристо-голубых* норок (*p/p*) в таблицу не включены, так как у них распределение цитохимических компонентов такое же, как и у *стандартных темно-коричневых* норок (+/+).

Пероксидаза, как известно, у человека и некоторых видов животных является признанным маркером первичных гранул нейтрофильных лейкоцитов и основным антибактериальным компонентом (Погорелов и др., 2007). Кроме нейтрофилов, этот фермент обнаружен в эозинофильных гранулах и непостоянно – в моноцитах. В нейтрофилах *стандартных темно-коричневых* (+/+) и *серебристо-голубых* (*p/p*) норок пероксидаза выявляется в виде небольших коричнево-желтых гранул, которые равномерно заполняют внутриклеточное пространство и незначительно

варьируют по величине. У *сапфировых* (*a/a p/p*) норок активность фермента сосредоточена в различных по величине гранулах, в том числе и очень крупных (рис. 1в, г). Подобная патология у человека приводит к нарушению способности гранул сливаться с фагоцитарной вакуолью и снижению содержания в ней миелопероксидазы (Weening *et al.*, 1981). По мнению некоторых авторов, использование пероксидазной реакции для определения генетического нарушения на другой модели (*Lutreola vison*) нецелесообразно вследствие присутствия фермента и в нормальных клетках (Konrad *et al.*, 1979). Однако полученные нами данные цитохимического анализа показали наличие пероксидазы в лейкоцитах у *сапфировых* (*a/a p/p*) норок, в генотипе которых присутствуют ген *алеутской* окраски (*a/a*) и значительные отличия локализации этого фермента от *стандартных темно-коричневых* (+/+) и *серебристо-голубых* (*p/p*).

Таблица 1

Сравнительная цитохимическая характеристика гранул лейкоцитов крови у *стандартных темно-коричневых* (+/+) и *сапфировых* (*a/a p/p*) норок

Показатели	<i>Сапфировая</i>		<i>Стандартная темно-коричневая</i>	
	Нейтрофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы	Эозинофилы
Количество гранул в клетке, шт.	2,15 ± 0,09	14,63 ± 1,40	*	116,80 ± 9,44
Длина, мкм	1,14 ± 0,02	1,44 ± 0,03	*	0,44 ± 0,01
Ширина, мкм	0,94 ± 0,02	1,06 ± 0,02	*	0,32 ± 0,01
Пероксидаза	В аномальных гранулах	В аномальных эозинофильных гранулах	В многочисленных гранулах	В эозинофильных гранулах
Нафтол-AS-D-хлорациетат эстераза	В аномальных гранулах	Реакция отрицательная	Диффузно-гранулярная форма	Реакция отрицательная
Катионный протеин	В аномальных гранулах	В аномальных эозинофильных гранулах	В мелких гранулах	В эозинофильных гранулах
Альфа-нафтилацетат эстераза	В аномальных гранулах и в цитоплазме	Очень редко в эозинофильных гранулах	Диффузно-гранулярная форма	Реакция отрицательная
Щелочная фосфатаза	Реакция отрицательная	Вне аномальных эозинофильных гранул	Реакция отрицательная	Вне эозинофильных гранул
ШИК-реакция	Вне аномальных гранул (как правило)	Вне аномальных эозинофильных гранул	В многочисленных мелких гранулах	Диффузное окрашивание между эозинофильными гранулами

Примечание. \* При световой микроскопии выявление и анализ затруднены.

Неферментный катионный протеин у исследованных генотипов норок обнаружен в нейтрофилах и эозинофилах. Согласно литературным данным, этот белок локализован в лизосомах, обладает бактерицидными свойствами, усиливает фагоцитарную активность лейкоцитов и макрофагов и способствует развитию воспаления. Действие катионного протеина основано на нарушении структуры микробной клетки (Пигаревский, 1978). Установлено, что по мере увеличения степени зрелости нейтрофильного гранулоцита может нарастать его внегранулярное расположение (Обозная, Панков, 1989). В нейтрофилах *стандартных темно-коричневых (+/+)* и *серебристо-голубых (p/p)* норок присутствие катионного протеина наблюдается в виде мелкой грануляции в цитоплазме, а в эозинофилах – в крупных, примерно равной величины, гранулах. У *сапфировых (a/a p/p)* норок в отличие от норок *стандартных темно-коричневых (+/+)* и *серебристо-голубых (p/p)* в нейтрофилах катионный протеин выявляется так же, как и пероксидаза, в нескольких, но чаще в одной, а в эозинофилах – во всех увеличенных гранулах (рис. 1д, е). Причем в эозинофилах различия по величине гранул, содержащих катионный протеин, по-видимому, выражены меньше, чем для пероксидазоположительных.

Активность альфа-нафтилацетат эстеразы, одного из лизосомальных ферментов в нейтрофильных лейкоцитах *стандартных темно-коричневых (+/+)* и *серебристо-голубых (p/p)* норок, выражена слабо и отсутствует в эозинофилах. У *сапфировых (a/a p/p)* норок локализация этого фермента так же, как пероксидазы и катионного протеина, отличается от этих двух генотипов. У них в нейтрофилах реакция на альфа-нафтилацетат эстеразу может быть представлена в виде увеличенных выше нормы гранул, равномерного окрашивания цитоплазмы, а также сочетания крупногранулярной и диффузной локализации (рис. 1ж). В некоторых, особенно аномально больших, гранулах эозинофилов *сапфировых (a/a p/p)* норок также отмечено присутствие активности альфа-нафтилацетат эстеразы (рис. 1з).

Характер распределения другого фермента лизосом – нафтол-AS-D-хлорацетат эстеразы – у *сапфировых (a/a p/p)* норок так же иной, чем у *стандартных темно-коричневых (+/+)* и

*серебристо-голубых (p/p)* норок. По литературным данным, этот фермент с учетом некоторых исключений является маркером лейкоцитов нейтрофильного ряда, обладает протеолитической активностью и участвует в переваривающей функции (Хейхоу, Кваглино, 1983). Наши результаты свидетельствуют о наличии хлорацетатэстеразной активности в нейтрофильных лейкоцитах норок исследованных генотипов и отсутствии в эозинофилах. У *сапфировых (a/a p/p)* норок эстераза нафтол-AS-D-хлорацетата так же, как и другие перечисленные выше лизосомальные ферменты и бактерицидные вещества, наблюдается в укрупненных гранулах нейтрофильных лейкоцитов (рис. 1и).

Известно, что цитохимическими методами с большой достоверностью можно установить тип гранул нейтрофильных лейкоцитов – первичные или вторичные, так как они содержат определенный набор ферментов и других биологически активных соединений. Как видно из представленного материала, дефектные гранулы у *сапфировых (a/a p/p)* норок являются пероксидазопозитивными, и в них обнаружена активность лизосомальных ферментов, а также катионный протеин (Kjeldsen *et al.*, 1998). Вне этих гранул сосредоточены ШИК-положительный материал, а в эозинофилах – и щелочная фосфатаза. По цитохимическим признакам, в частности по присутствию лизосомальных ферментов, аномальные структуры, наблюдаемые у норок этого генотипа, соответствуют азурофильным, или так называемым первичным гранулам, формирующимся в нейтрофилах на более ранних стадиях клеточного созревания, чем вторичные. Величина видоизмененных гранул в лейкоцитах *сапфировых (a/a p/p)* норок широко варьирует. У *стандартных темно-коричневых (+/+)* и *серебристо-голубых (p/p)* норок гранулы с активностью пероксидазы, эстераз и содержащие катионный протеин, мелкие, и различия в их величине на светооптическом уровне мало заметны.

Полученные результаты и литературные данные свидетельствуют о сходстве изменений в лейкоцитах крови у *сапфировых (a/a p/p)* норок, человека и некоторых животных с синдромом Чедиак–Хигаши – кошек, крыс, мышей, крупного рогатого скота, лисиц и песцов. При этой патологии как у исследованных нами



сапфировых норок, так и у перечисленных видов млекопитающих в аномально больших гранулах лейкоцитов и других типах клеток цитохимическими исследованиями выявлена активность пероксидазы, кислой фосфатазы и других лизосомальных ферментов (Oliver, Essner, 1973; Kramer *et al.*, 1977; Konrad *et al.*, 1979; Meyers *et al.*, 1979; Fagerland *et al.*, 1987; Penner, Prieur, 1987; Kahraman, Prieur, 1989; Sjaastad *et al.*, 1990; Holcombe *et al.*, 1994; Ozaki *et al.*, 1994).

Функции тромбоцитов вследствие недостаточности плотных гранул при этом генетическом дефекте тоже нарушаются, на чем основано включение заболевания в группу с общим названием «синдром дефекта пула хранения» (Соковина, Вотрин, 1987). В частности, у *алеутских (a/a)* норок по сравнению со *стандартными темно-коричневыми (+/+)* несмотря на нормальное содержание тромбоцитов, время кровотечения увеличивается с 4 до 13 минут (Meyers *et al.*, 1979; Bell *et al.*, 1980). Длительность его ассоциируется с дефицитом в тромбоцитах биологически активных соединений, таких, как серотонин, АТФ, АДФ, а также ионов кальция и магния (Meyers, 1979; Bell *et al.*, 1980; Sjaastad *et al.*, 1990). Так, у песцов с аналогичным синдромом количество АДФ составляет всего одну треть, а АТФ – одну вторую от нормального уровня. Вследствие этого соотношение АТФ/АДФ увеличивается, в частности у *алеутских (a/a)* норок до 10,31 по сравнению с 2,74 у *стандартных темно-коричневых (+/+)* (Bell *et al.*, 1980).

По мнению ряда авторов, аналогом синдрома Чедиак–Хигаши – генетической патологии, очень редко наблюдаемой у человека, являются мыши генотипа *beige* (Пейджен, 1984; Holcombe *et al.*, 1994; Yamakuchi, 2000). Из разводимых в неволе пушных зверей в настоящее время наиболее изученными являются *алеутские (a/a)* норки (Holcombe *et al.*, 1994). Представленный нами материал показывает, что с целью изучения на клеточном уровне эффекта взаимодействия неаллельных генов, затрагивающих окраску меха, и влияния рецессивной *алеутской* мутации (*a/a*) могут быть использованы морфологические и цитохимические исследования лейкоцитов у норок и других генотипов, в частности у дирецессивных *сапфировых (a/a p/p)*.

Таким образом, установлено, что дирецессивные *сапфировые (a/a p/p)* норки отличаются

от *стандартных темно-коричневых (+/+)* и *серебристо-голубых (p/p)* по величине и распределению в лейкоцитах гранул, содержащих пероксидазу, неспецифические эстеразы и катионный протеин. В лейкоцитах крови *сапфировых (a/a p/p)* норок, гомозиготных по *серебристо-голубому (p/p)* и *алеутскому* генам (*a/a*), содержатся увеличенные гранулы, которые, исходя из данных цитохимического анализа, являются морфологической разновидностью лизосом. Цитоплазматические гранулы лейкоцитов *стандартных темно-коричневых (+/+)* и *монорецессивных серебристо-голубых (p/p)* норок небольшого размера равномерно распределены во внутриклеточном пространстве. Наследственная аномальная структура гранулярного аппарата у норок, носителей в гомозиготном состоянии гена *алеутской* окраски (*a/a*), может быть причиной отрицательных эффектов, в частности дисфункции лейкоцитов и ослабления защитно-барьерной функции организма.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ НШ – 306.2008.4.

## Литература

- Беляев Д.К. Генетические аспекты доместикации животных // Проблемы доместикации животных и растений. М.: Наука, 1972. С. 39–45.
- 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.
- Масчан А.А., Богачева Н.Ю., Куликова О.В. и др. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз при синдроме Чедиака–Хигаши // Гематол. и трансфузиол. 1997. Т. 42. № 2. С. 44–47.
- Обозная Э.И., Панков Е.Я. Цитохимия костного мозга при криоконсервировании. Атлас. Киев: Наук. думка, 1989. 256 с.
- Пейджен К. Генетическая регуляция лизосомальных ферментов // Лизосомы и лизосомные болезни накопления. М.: Медицина, 1984. С. 17–32.
- Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. М.: Медицина, 1978. 128 с.
- Погорелов В.М., Козинец Г.И., Дягилева О.А., Проценко Д.Д. Цветной атлас клеток системы крови. Один источник и четыре составные части миелопоэза. М.: Практическая медицина, 2007. 176 с.
- Роговин В.В., Муравьев Р.А., Фомина В.А. Гиперав-

- тофагия: патогенетическая особенность клеток при синдроме Чедиак–Хигаши // Изв. АН. Сер. биол. 1992. № 5. С. 792–794.
- Слугин В.С. Диагностика алеутской болезни норок // Ветеринария. 1980. № 9. С. 32–33.
- Соковнина Я.М., Вотрин И.И. Тромбоциты – объект исследования энзимопатий при заболеваниях крови // Вопр. мед. химии. 1987. № 3. С. 15–28.
- Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. М.: Медицина, 1975. 383 с.
- Трапезов О.В. Регуляторные эффекты генов поведения и управление окрасочным формообразованием у американских норок (*Mustela vison* Schreber, 1777) // Информ. вестник ВОГиС. 2008. Т. 12. № 1/2. С. 63–82.
- Узенбаева Л.Б., Голубева А.Г., Илюха В.А., Тютюнник Н.Н. Особенности структуры лейкоцитов крови норок (*Mustela vison* Schreber, 1777) различных генотипов // Информ. вестник ВОГиС. 2007. Т. 11. № 1. С. 155–161.
- Узенбаева Л.Б., Илюха В.А., Тютюнник Н.Н., Голубева А.Г. Особенности морфологии лейкоцитов крови у норок сапфирового окраса // Проблемы экологической физиологии животных. Петрозаводск. 2004. Вып. 3. С. 46–54.
- Хейхоу Ф.Г., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия. М.: Медицина, 1983. 320 с.
- Шубич М.Г. Выявление катионного белка в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего // Цитология. 1974. Т. 16. № 10. С. 1321–1322.
- Bell T.G., Padgett G.A., Patterson W.R. *et al.* Prolonged bleeding time in Aleutian mink associated with a cyclooxygenase-independent aggregation defect and nucleotide deficit in blood platelets // Am. J. Vet. Res. 1980. V. 41. № 6. P. 910–914.
- Chediak M. Nouvelle anomalie leucocytaire de caractere constitutionnel et familial // Rev. Hemat. 1952. V. 7. P. 362–367.
- Fagerland J.A., Hagemoser W.A., Ireland W.P. Ultrastructure and stereology of leukocytes and platelets of normal foxes and a fox with a Chediak–Higashi-like syndrome // Vet. Path. 1987. V. 24. № 2. P. 164–169.
- Higashi O. Congenital gigantism of peroxidase granules. The first case ever reported of qualitative abnormality of peroxidase // Tohoku J. Exptl. Med. 1954. V. 59. P. 315–332.
- Holcombe R.F., Jones K.L., Stewart R.M. Lysosomal enzyme activities in Chediak–Higashi syndrome: evaluation of lymphoblastoid cell lines and review of the literature // Immunodeficiency. 1994. V. 5. № 2. P. 131–140.
- Introne W., Boissy R.E., Gahl W.A. Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak–Higashi syndrome // Molecular genetics and metabolism. 1999. V. 68. P. 283–303.
- Kahraman M.M., Prieur D.L. Chediak–Higashi syndrome: prenatal diagnosis by fetal blood examination in the feline model of the disease // Am. J. Med. Genet. 1989. V. 32. № 3. P. 325–329.
- Kjeldsen L., Calafat J., Borregaard N. Giant granules of neutrophils in Chediak–Higashi syndrome are derived from azurophil granules but not from specific and gelatinase granules // J. Leukoc. Biol. 1998. V. 64. P. 72–77.
- Konrad J., Hanak J., Mouka J., Kouba V. Das Vorkommen von zytoplasmatischen Granula in neutrophilen Leukozyten bei Nerzen (*Lutreola vison*) // Kleintierpraxis. 1979. Hd. 24. S. 87–94.
- Kramer J.W., Davis W.C., Prieur D.J. The Chediak–Higashi syndrome of cats // Lab. Invest. 1977. V. 36. № 5. P. 554–562.
- Löffler H. Cytochemischer Nachweis von unspezifischer Esterase in Ausstrichen // Klin. Wachr. 1961. Bd. 39. H. 23. S. 1220–1227.
- Meyers K.M., Holmsen H., Seachord C.L. *et al.* Characterization of platelets from normal mink and mink with the Chediak–Higashi syndrome // Am. J. Hematol. 1979. V. 7. № 2. S. 137–146.
- Oliver K., Essner E. Distribution of anomalous lysosomes in the beige mouse: a homologue of Chediak–Higashi syndrome // Histochem. Cytochem. 1973. V. 21. № 3. P. 218–228.
- Ozaki K., Maeda H., Nishikama T. *et al.* Chediak–Higashi syndrome in rats: light and electron microscopical characterization of abnormal granules in beige rats // J. Comp. Pathol. 1994. V. 110. № 4. P. 369–379.
- Padgett G.A., Leader R.W., Gorham J.R., O'Mary C.C. The familial occurrence of the Chediak–Higashi syndrome in mink and cattle // Genetics. 1964. V. 49. P. 505–519.
- Penner J.D., Prieur D.J. A comparative study of the lesions in cultured fibroblasts of human and four species of animals with Chediak–Higashi syndrome // Am. J. Med. Genet. 1987. V. 28. № 2. P. 445–454.
- Sjaastad O.V., Blom A.K., Stormorken H., Nes N. Adenine nucleotides, serotonin, and aggregation properties of platelets of blue foxes (*Alopex lagopus*) with the Chediak–Higashi syndrome // Am. J. Med. Genet. 1990. V. 35. № 3. P. 373–378.
- Weening R.S., Schoorel E.P., Roos D. *et al.* Effect of ascorbate on abnormal neutrophil, platelet, and lymphocyte function in a patient with the Chediak–Higashi syndrome // Blood. 1981. V. 57. № 5. P. 856–865.
- Yamakuchi H., Agaba M., Hirano T. *et al.* Chediak–Higashi syndrome mutation and genetic testing in Japanese black cattle (Wagyu) // Animal Genetics. 2000. V. 31. P. 13–19.

**EFFECT OF MUTATIONS AFFECTING FUR COAT COLOUR  
ON THE BLOOD LEUKOCYTE CYTOCHEMICAL SPECIFICITY  
IN AMERICAN MINK (*MUSTELA VISON* SCHREBER, 1777)**

**L.B. Uzenbaeva<sup>1</sup>, A.G. Golubeva<sup>1</sup>, V.A. Ilukha<sup>1,2</sup>, N.N. Tutyunnik<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences, Russia;

<sup>2</sup> Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia, e-mail ilyukha@bio.krc.karelia.ru

**Summary**

The investigation of blood leukocytes morphology and cytochemistry in three color types of mink such as *standard* dark brown (genetic symbol +/+), *silver blue* (*p/p*), and *sapphire* was made. It has been found that contrary to other genotypes double recessive *sapphire* mink has the enlargement of cytoplasmic granules containing peroxidase, non-specific esterases, and non-enzymatic cationic protein. The question about similarities of leukocyte structure changes in homozygous for aleutian genes (*a/a*) *sapphire* mink with other animal species and humans with inherited pathology – Chediak–Higashi syndrome, was discussed.

**Key words:** Chediak-Higashi syndrome, morphology and cytochemistry of blood leukocytes, fur color mutations, American mink, *Mustela vison*.