



<https://doi.org/10.29326/2304-196X-2026-15-3-273-279>
УДК 619:616.995.132.5:612.017.1:636.7



Цитокиновый профиль и баланс Th1/Th2-ответа в механизмах развития аутоиммунной патологии у собак с дирофиляриозом

И. О. Пивоварова, И. Г. Гламаздин, А. А. Руденко, В. И. Луцай

ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Волоколамское шоссе, 11, г. Москва, 125080, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Дирофиляриоз собак – широко распространенный трансмиссивный гельминтоз, при котором иммунный ответ на паразита и его эндосимбионта *Wolbachia* играет ключевую роль в патогенезе, однако механизмы формирования аутоиммунных осложнений изучены недостаточно.

Цель исследования. Изучить цитокиновый профиль, баланс Th1/Th2-ответа и их взаимосвязь с эозинофилией, гиперпродукцией IgE и образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у собак с разной тяжестью дирофиляриоза.

Материалы и методы. В исследование включено 113 собак: 26 клинически здоровых (контроль) и 87 больных дирофиляриозом, разделенных на четыре группы по степени тяжести (I–IV). Концентрации ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ и общего IgE определяли методом иммуноферментного анализа. Подсчет эозинофилов проводили в рамках клинического анализа крови. Статистическую обработку выполняли с использованием критериев Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни.

Результаты. У больных собак выявлен выраженный цитокиновый шторм: уровень ИЛ-4 в группе IV превышал контроль в 4,7 раза ($p < 0,001$), ИЛ-6 – в 4,3 раза, ИЛ-8 – в 7,5 раза, ФНО- α – в 3,3 раза. Соотношение ИЛ-4/ИНФ- γ возрастало с 3,01 в контроле до 3,17–3,58 в группах III–IV, указывая на доминирование Th2-ответа. Относительное содержание эозинофилов повышалось в группах I–II [до (5,54–6,04)%, $p < 0,01$] и снижалось в группе IV [до (2,44 $\pm$ 0,54)%, $p < 0,05$]. Уровень общего IgE прогрессивно нарастал от (15,20 $\pm$ 1,80) Ед/мл в контроле до (92,50 $\pm$ 10,60) Ед/мл в группе IV. Общие ЦИК в группе IV достигали (57,31 $\pm$ 2,05) Ед/мл [контроль: (28,60 $\pm$ 0,87) Ед/мл, $p < 0,001$]. Корреляционный анализ показал положительную связь ИЛ-4 с IgE ($r = 0,78$, $p < 0,01$) и общими ЦИК ($r = 0,71$, $p < 0,01$).

Заключение. Доминирование Th2-ответа в сочетании с цитокиновым штормом инициирует каскад реакций, включающий гиперпродукцию IgE и эозинофилию, и способствует массивному образованию иммунных комплексов, что создает патогенетическую основу для развития аутоиммунной патологии при дирофиляриозе собак.

Ключевые слова: дирофиляриоз, цитокины, Th1/Th2-баланс, аутоиммунная патология, интерлейкины, иммунные комплексы, IgE

Благодарности: Авторы выражают благодарность доктору ветеринарных наук, профессору, академику РАН Борису Вениаминовичу Уше за консультативную поддержку.

Для цитирования: Пивоварова И. О., Гламаздин И. Г., Руденко А. А., Луцай В. И. Цитокиновый профиль и баланс Th1/Th2-ответа в механизмах развития аутоиммунной патологии у собак с дирофиляриозом. *Ветеринария сегодня*. 2026; 15 (3): 273–279. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2026-15-3-273-279>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Пивоварова Ирина Олеговна, аспирант Института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности, РОСБИОТЕХ, Волоколамское шоссе, 11, г. Москва, 125080, Россия, irapivovarova66@gmail.com

Cytokine profile and Th1/Th2 balance in the mechanisms of autoimmune pathology development in dogs with dirofilariasis

Irina O. Pivovarova, Igor G. Glamazdin, Andrey A. Rudenko, Vladimir I. Lutsay

Russian Biotechnological University, Volokolamskoe shosse, 11, Moscow 125080, Russia

ABSTRACT

Introduction. Canine dirofilariasis is a widespread vector-borne helminthiasis in which the immune response to the parasite and its endosymbiont *Wolbachia* plays a key role in pathogenesis; however, the mechanisms underlying the development of autoimmune complications remain insufficiently studied.

Objective. To investigate the cytokine profile, Th1/Th2 balance, and their relationship with eosinophilia, hyperproduction of IgE, and the formation of circulating immune complexes (CICs) in dogs with varying severity of dirofilariasis.

Materials and methods. The study included 113 dogs: 26 clinically healthy animals (control group) and 87 dogs diagnosed with dirofilariasis, divided into four groups (I–IV) according to disease severity. Concentrations of TNF- α , IL-1 α , IL-4, IL-6, IL-8, IFN- γ , and total IgE were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Eosinophil counts were performed as part of the complete blood count. Statistical analysis was carried out using the Kruskal – Wallis and Mann – Whitney U tests.

Results. In diseased dogs, a pronounced cytokine storm was observed: IL-4 levels in group IV exceeded the control by 4.7-fold ($p < 0.001$), IL-6 by 4.3-fold, IL-8 by 7.5-fold, and TNF- α by 3.3-fold. The IL-4/IFN- γ ratio increased from 3.01 in the control group to 3.17–3.58 in groups III–IV, indicating a predominant Th2-type immune response. The relative eosinophil count increased in groups I–II [up to (5.54–6.04)%, $p < 0.01$] and decreased in groups IV [up to (2.44 $\pm$ 0.54)%, $p < 0.05$]. Total IgE levels progressively rose from (15.20 $\pm$ 1.80) U/mL in the control group to

© Пивоварова И. О., Гламаздин И. Г., Руденко А. А., Луцай В. И., 2026

(92.50 ± 10.60) U/mL in group IV. Total CICs in group IV reached (57.31 ± 2.05) U/mL [control: (28.60 ± 0.87) U/mL, $p < 0.001$]. Correlation analysis revealed a positive association between IL-4 and IgE ($r = 0.78$, $p < 0.01$) as well as between IL-4 and total CICs ($r = 0.71$, $p < 0.01$).

Conclusion. The predominance of the Th2-type immune response, combined with a cytokine storm, triggers a cascade of reactions, including IgE hyperproduction and eosinophilia, and promotes massive formation of immune complexes. This creates a pathogenetic basis for the development of autoimmune pathology in canine dirofilariasis.

Keywords: dirofilariasis, cytokines, Th1/Th2 balance, autoimmune pathology, interleukins, immune complexes, IgE

Acknowledgements: The authors are grateful to Dr. Boris V. Usha, Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, and Academician of the Russian Academy of Sciences, for his valuable consultative support.

For citation: Pivovarova I. O., Glamazdin I. G., Rudenko A. A., Lutsay V. I. Cytokine profile and Th1/Th2 balance in the mechanisms of autoimmune pathology development in dogs with dirofilariasis. *Veterinary Science Today*. 2026; 15 (3): 273–279. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2026-15-3-273-279>

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

For correspondence: Irina O. Pivovarova, Postgraduate Student, Institute of Veterinary Medicine, Veterinary Sanitary Expertise and Agricultural Safety, Russian Biotechnological University, Volokolamskoe shosse, 11, Moscow 125080, Russia, irapivovarova66@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Дирофиляриоз собак (canine heartworm disease) представляет собой опасное трансмиссивное гельминтозное заболевание, этиологическим агентом которого выступает филяриозная нематода *Dirofilaria immitis*. Возбудитель передается через укусы кровососущих комаров родов *Aedes*, *Culex* и *Anopheles*, что определяет широкое географическое распространение инвазии в регионах с теплым и умеренно континентальным климатом.

На сегодняшний день дирофиляриоз регистрируется на всех континентах, а в Российской Федерации очаги энзоотии охватывают южные и центральные области, причем в последние десятилетия наблюдается тенденция к постепенному расширению ареала заболевания в сторону северных широт, что связывают с глобальными климатическими изменениями и увеличением популяций переносчиков.

Патогенез дирофиляриоза традиционно рассматривался сквозь призму механической обструкции: взрослые половозрелые гельминты, локализуясь в правых отделах сердца, легочной артерии и ее ветвях, вызывают хроническую эндотелиальную травму, повышение сосудистого сопротивления и прогрессирующую легочную гипертензию. Однако накопленные за последние годы экспериментальные и клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что ведущую роль в развитии системных органов поражений играют не столько механические факторы, сколько иммуноопосредованные механизмы, запускаемые продуктами метаболизма и распада паразита [1, 2, 3].

В этом контексте особое внимание исследователей приковано к эндосимбиотической бактерии *Wolbachia pipientis*, облигатному внутриклеточному микроорганизму, колонизирующему гонады, гиподерму и другие ткани филярий. Поверхностный белок *Wolbachia* (WSP) и высвобождаемые бактериальные липопroteиды распознаются рецепторами (TLR2 и TLR6) клеток врожденного иммунитета хозяина, что приводит к активации NF-сигнального пути и каскадной продукции провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [4, 5]. Данный процесс приобретает клиническое значение при гибели гельминтов,

когда происходит массивный выброс бактериальных антигенов, способный индуцировать системную воспалительную реакцию, сходную с синдромом системного воспалительного ответа. Предполагается, что иммунный ответ при хронических филяриозах характеризуется классической Th2-поляризацией, что является эволюционно закрепленным механизмом, направленным на ограничение воспалительного повреждения тканей и обеспечение длительного выживания паразита в организме хозяина. Возможно, данный тип реагирования сопровождается повышением продукции интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-5 (ИЛ-5) и интерлейкина-13 (ИЛ-13), гиперпродукцией иммуноглобулина Е (IgE), эозинофилией периферической крови и тканевой эозинофильной инфильтрацией [6, 7, 8, 9]. При этом интерлейкин-10 (ИЛ-10), классический противовоспалительный цитокин, секретируемый как регуляторными Т-клетками, так и самими активированными макрофагами, играет критическую роль в подавлении эффекторных Th1-зависимых реакций, что способствует формированию иммунологической толерантности и хронизации инвазионного процесса. В работах R. Morchón et al. было убедительно показано, что у собак с микрофиляриемией, то есть при активной продукции личинок половозрелыми самками, экспрессия мРНК ИЛ-4 и ИЛ-10 в циркулирующих мононуклеарных клетках крови достоверно выше, чем у животных с амикрофиляриемической формой инвазии, при которой микрофилярии в крови не обнаруживаются, несмотря на наличие взрослых гельминтов [10].

Эти данные указывают на то, что микрофилярии или секретируемые ими молекулы активно модулируют иммунный ответ в сторону толерантогенного Th2-фенотипа, обеспечивая защиту гельминтов как личиночных, так и взрослых стадий от элиминации. В то же время инверсия иммунного баланса возникает в ситуациях, сопровождающихся повреждением или гибелью тканей паразита. Спонтанный лизис взрослых *D. immitis*, а также их быстрая деструкция под влиянием макроциклических лактонов или других терапевтических агентов обуславливают молниеносное высвобождение высокоиммуногенных паразитарных и бактериальных антигенов. Этот процесс запускает так называемый цитокиновый шторм – острую гиперпродукцию широкого

спектра провоспалительных медиаторов, включая ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β и хемокин CXCL8, что клинически проявляется гипертермией, тахипноэ, гипотензией и в тяжелых случаях может приводить к тромбоэмболии легочной артерии с фатальным исходом [11, 12, 13].

Таким образом, динамическое равновесие между Th2-ассоциированными регуляторными факторами и провоспалительными Th1/Th17-эффекторами определяет не только характер течения инвазии, но и риск развития жизнеугрожающих осложнений. Неотъемлемой составляющей гуморального иммунного ответа при дирофиляриозе является образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), состоящих из растворимых паразитарных антигенов и специфических антител, преимущественно классов IgG и IgM.

Избыточное накопление ЦИК в кровотоке при недостаточной эффективности системы мононуклеарных фагоцитов ведет к их осаждению на базальных мембранах капилляров клубочков почек, синовиальных оболочек суставов и эндотелии сосудов. Это инициирует активацию комплемента по классическому пути, привлечение нейтрофилов и макрофагов, а также высвобождение лизосомальных ферментов и реактивных форм кислорода, что клинически соответствует иммунокомплексному васкулиту, гломерулонефриту и полиартриту [9, 14, 15, 16]. Важно отметить, что у ряда собак с хронической инвазией выявляются аутоантитела к фосфатидилсерину и двухцепочечной ДНК, это прямо указывает на потерю иммунологической толерантности к собственным антигенам и формирование аутоиммунного компонента, усугубляющего системные проявления болезни [17].

Невзирая на объем исследовательских работ, посвященных отдельным звеньям иммунопатогенеза дирофиляриоза, комплексный анализ взаимосвязи между цитокиновым профилем, соотношением Th1- и Th2-типов реагирования, интенсивностью эозинофильного воспаления, уровнем общего и специфического IgE, а также концентрацией ЦИК у собак с различной степенью тяжести инвазии остается недостаточно разработанным. В частности, до сих пор открыты вопросы о том, какие именно цитокиновые кластеры являются предикторами формирования аутоиммунных нарушений и существует ли корреляция между гиперпродукцией IgE и риском гломерулопатии у данного вида животных.

Цель настоящей работы – изучить особенности цитокинового профиля и баланса Th1/Th2-ответа во взаимосвязи с показателями эозинофильного воспаления, гиперпродукции IgE и уровнем ЦИК у собак с дирофиляриозом для обоснования роли этих факторов в механизмах развития аутоиммунной патологии. Достижение поставленной цели позволит не только углубить фундаментальные представления о патогенезе дирофиляриоза, но и разработать критерии раннего прогнозирования иммунокомплексных осложнений, что имеет прямое прикладное значение для ветеринарной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в формате контролируемого поперечного (кросс-секционного) клинико-лабораторного наблюдения в период с 2023 по 2025 г. Объектом исследования являлись собаки ($n = 113$) в возрасте от 1 года до 8 лет [средний возраст $(4,2 \pm 0,3)$ года] различных пород (в том числе беспородные) и обоих полов (54 кобеля, 59 сук), поступившие на кафедру ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Российский

биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», а также в ветеринарные клиники городов Луганска, Донецка, Москвы и Московской области. Все владельцы животных подписали информированное добровольное согласие на проведение диагностических процедур и использование клинических данных в научных целях. Исследование одобрено локальным этическим комитетом университета (протокол № 42 от 15.02.2023).

Диагноз «дирофиляриоз» устанавливали на основании комплексного алгоритма, включавшего анализ анамнестических данных, физикальное обследование, эхокардиографию (ЭхоКГ) с доплеровским картированием, лабораторные тесты и визуализационные методы. Обязательным этапом являлась детекция микрофилярий в периферической крови с использованием модифицированного теста Кнотта: 1 мл венозной крови смешивали с 9 мл 2%-го раствора формальдегида, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 мин, осадок окрашивали метиленовым синим и микроскопировали при увеличении 40х. Кроме того, все животные проходили иммунохроматографическое тестирование на наличие антигена взрослой *D. immitis* с применением коммерческого набора VetExpert Heartworm Ag (VetExpert, Польша), чувствительность и специфичность которого в условиях лаборатории составляли не менее 95 и 98% соответственно. В контрольную группу ($n = 26$) вошли клинически здоровые собаки, сопоставимые по возрасту и полу с основной группой, с отрицательными результатами всех вышеперечисленных диагностических тестов на дирофиляриоз, а также при отрицательных результатах паразитологического исследования фекалий (метод Фюллеборна) и серологических тестов на дирофиляриоз, лейшманиоз, эрлихиоз, анаплазмоз и боррелиоз (комбинированные иммунохроматографические тесты SNAP 4Dx Plus, IDEXX Laboratories, США). Это позволило минимизировать влияние сопутствующих векторно-трансмиссивных инфекций на анализируемые иммунологические показатели.

Группировка больных животных по тяжести течения. Больные животные ($n = 87$) были стратифицированы на четыре группы в соответствии с клинико-функциональной классификацией Американского общества по изучению дирофиляриоза (American Heartworm Society, AHS, пересмотр 2014 г.), которая учитывает совокупность клинических признаков, рентгенологических и эхокардиографических изменений. В группу I ($n = 24$) были включены собаки с бессимптомным течением либо минимальными транзиторными респираторными проявлениями при отсутствии рентгенологических изменений. Группа II ($n = 22$) – животные с умеренными респираторными симптомами (кашель, непереносимость физической нагрузки) и рентгенологическими признаками умеренной интерстициальной или сосудистой патологии. Группа III ($n = 23$) – пациенты с выраженной клинической картиной правожелудочковой недостаточности, подтвержденной эхокардиографической легочной гипертензией (систолическое давление в легочной артерии > 40 мм рт. ст.) и хакексией. Группа IV ($n = 18$) представлена животными с кавальным синдромом (обструкция tricuspid valve подвижными массами гельминтов) либо крайне тяжелым течением с полиорганной дисфункцией. Важным условием включения служило отсутствие сопутствующих инфекционных заболеваний (бруцеллез, лептоспироз, вирусный гепатит, парвовирусный энтерит), онкологических

Таблица 1

Концентрация цитокинов в сыворотке крови собак с диروفилариозом ($M \pm m$)

Table 1

Serum cytokine levels in dogs with dirofilariasis ($M \pm m$)

Показатель	Контроль ($n = 26$)	Группа I ($n = 24$)	Группа II ($n = 22$)	Группа III ($n = 23$)	Группа IV ($n = 18$)
ФНО- α , пг/мл	5,74 $\pm$ 0,19	7,12 $\pm$ 0,35*	8,57 $\pm$ 0,33*	11,93 $\pm$ 0,73*	19,11 $\pm$ 1,39*
ИЛ-4, пг/мл	175,42 $\pm$ 4,72	282,70 $\pm$ 9,06*	326,18 $\pm$ 17,50*	616,13 $\pm$ 35,84*	823,22 $\pm$ 51,08*
ИЛ-6, пг/мл	253,38 $\pm$ 7,90	368,91 $\pm$ 9,51*	426,36 $\pm$ 13,08*	563,69 $\pm$ 31,52*	1089,22 $\pm$ 66,20*
ИНФ- γ , пг/мл	58,30 $\pm$ 2,85	92,95 $\pm$ 4,86*	142,72 $\pm$ 11,87*	172,17 $\pm$ 10,92*	259,83 $\pm$ 15,76*
ИЛ-1 α , пг/мл	4,65 $\pm$ 3,61	2,69 $\pm$ 0,10*	5,40 $\pm$ 1,56*	5,07 $\pm$ 0,28*	8,69 $\pm$ 0,91*
ИЛ-8, пг/мл	1,26 $\pm$ 0,06	2,07 $\pm$ 0,12*	3,63 $\pm$ 0,28*	4,71 $\pm$ 0,33*	9,39 $\pm$ 1,04*

* $p < 0,001$ по сравнению с контролем (тест Манна – Уитни).* $p < 0.001$ vs. control (Mann – Whitney U test).

новообразований любой локализации, а также системных аутоиммунных расстройств, диагностированных ранее. Из выборки также исключались животные, получавшие иммуномодулирующую терапию (глюкокортикоиды, циклоспорин, неспецифические иммуностимуляторы) или противогельминтные препараты с макроциклическими лактонами в течение трех месяцев, предшествовавших исследованию, поскольку это могло исказить эндогенные цитокиновые и гуморальные профили.

Забор, обработка и хранение биологического материала. Венозную кровь отбирали из латеральной вены (*v. saphena lateralis*) в утренние часы натощак для минимизации суточных колебаний цитокинов и липидного фона. Использовались вакуумные системы двух типов: пробирки с K2-ЭДТА (Becton Dickinson, США) для гематологического анализа и получения цельной крови для микрофиляриоскопии, а также пробирки без антикоагулянта с активатором свертывания для выделения сыворотки. Сыворотку получали путем двукратного центрифугирования при 1500 g в течение 15 мин при +4 °C с последующим переносом супернатанта в стерильные полипропиленовые пробирки (Eppendorf, Германия). Аликвоты сыворотки (по 200 мкл) немедленно замораживали при температуре –80 °C с использованием ультранизкотемпературного морозильника (Thermo Fisher Scientific, США) и хранили в криобанках до проведения иммуноферментного анализа, избегая повторных циклов размораживания/замораживания.

Иммуноферментный и гематологический анализ. Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением коммерческих наборов для видоспецифичной детекции собак: ФНО- α , интерлейкин-1 α (ИЛ-1 α), ИЛ-4, интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8 и интерферон- γ (ИНФ- γ) производства Cloud-Clone Corp. (Китай) и Wuhan USCN Business Co., Ltd. (Китай). Специфичность каждого набора подтверждена производителем методом перекрестных реакций с рекомбинантными белками других видов, внутри- и межсерийный коэффициенты вариации не превышали 8 и 12% соответственно. Оптическую плотность измеряли на планшетном ридере Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, USA) при длине волны 450 нм с референс-фильтром 620 нм. Калибровочные кривые строились с использованием стандартных образцов, прилагаемых к каждому набору, с четырехпараметрической логистической регрессией. Уровень общего IgE в сыворотке определяли аналогичным иммуноферментным методом с использованием наборов той же группы производителей. Содержание ЦИК оценивали двумя методами: общий

уровень – преципитацией с полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000) с последующей турбидиметрией при длине волны 450 нм; фракционный состав по молекулярной массе – методом дифференциального преципитирования с 2, 4 и 7% ПЭГ, что позволяло выделить мелкие (2,5–8,5S), средние (8,5–19S) и крупные (> 19S) фракции. Абсолютное и относительное количество эозинофилов периферической крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-5000 (Mindray Medical, Китай) с дифференцировкой лейкоцитарной формулы по 200 клеткам в окрашенных по Романовскому – Гимзе мазках для верификации автоматических данных. Референсные интервалы для эозинофилов у собак составляли (0,1–1,2) $\times 10^9$ /л [2–8%].

Статистическая обработка данных. Все расчеты выполнены в среде Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку нормальности распределения количественных переменных осуществляли с использованием критерия Шапиро – Уилка, а также визуальной оценкой Q–Q графиков. Ввиду того что большинство показателей (концентрации цитокинов, IgE, ЦИК) не подчинялись закону нормального распределения ($p < 0,05$), все последующие сравнения проводились непараметрическими методами. Для выявления различий между четырьмя группами больных животных применяли ранговый дисперсионный анализ ANOVA Краскела – Уоллиса; при обнаружении статистически значимых различий выполняли попарные межгрупповые сравнения с использованием U-критерия Манна – Уитни с введением поправки Бонферрони для контроля семейной ошибки (скорректированный уровень значимости $\alpha' = 0,05 / 6 = 0,0083$). Взаимосвязь между количественными признаками оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия и корреляции считали статистически значимыми при двустороннем уровне $p \leq 0,05$. Все количественные данные в тексте и таблицах представлены как среднее арифметическое и его стандартная ошибка ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цитокиновый профиль сыворотки крови собак опытных групп характеризовался значительным повышением как провоспалительных, так и противовоспалительных медиаторов относительно контроля, причем степень выраженности изменений нарастала параллельно тяжести заболевания (табл. 1).

Уровень ИЛ-4 – ключевого цитокина Th2-ответа – в группе I был выше контрольных значений в 1,6 раза ($p < 0,001$), в группе II – в 1,9 раза, в группе III – в 3,5 раза, а в группе IV достигал максимальной кратности 4,7 ($p < 0,001$). Подобная динамика полностью согласуется

Таблица 2

Показатели эозинофильного воспаления, IgE и ЦИК у собак с диروفилариозом ($M \pm m$)

Table 2

Eosinophilic inflammatory markers, IgE, and CIC levels in dogs with dirofilariasis ($M \pm m$)

Показатель	Контроль ($n = 26$)	Группа I ($n = 24$)	Группа II ($n = 22$)	Группа III ($n = 23$)	Группа IV ($n = 18$)
Эозинофилы, %	$4,11 \pm 0,25$	$6,04 \pm 0,52^{**}$	$5,54 \pm 0,38^{**}$	$4,43 \pm 0,62$	$2,44 \pm 0,54^*$
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	$0,37 \pm 0,03$	$0,84 \pm 0,22^{**}$	$0,57 \pm 0,04^{**}$	$0,68 \pm 0,91^*$	$0,32 \pm 0,07$
Общий IgE, Ед/мл	$15,20 \pm 1,80$	$28,40 \pm 3,20^{***}$	$35,10 \pm 4,10^{***}$	$68,70 \pm 7,30^{***}$	$92,50 \pm 10,60^{***}$
ЦИК общие, Ед/мл	$28,60 \pm 0,87$	$29,05 \pm 1,00$	$29,21 \pm 0,56$	$41,10 \pm 0,83^{***}$	$57,31 \pm 2,05^{***}$
ЦИК крупные, Ед/мл	$9,37 \pm 0,30$	$10,62 \pm 0,32^{**}$	$9,72 \pm 0,47$	$11,73 \pm 0,32^{***}$	$13,31 \pm 0,80^{***}$
ЦИК средние, Ед/мл	$9,30 \pm 0,48$	$8,32 \pm 0,47$	$7,53 \pm 0,41^{**}$	$9,08 \pm 0,38$	$13,20 \pm 1,08^{***}$
ЦИК мелкие, Ед/мл	$9,92 \pm 0,69$	$10,11 \pm 0,73^{***}$	$11,87 \pm 0,36^{**}$	$20,28 \pm 0,55^{***}$	$30,81 \pm 1,47^{***}$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – по сравнению с контролем для всех указанных групп (тест Манна – Уитни).* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. control for all indicated groups (Mann – Whitney U test).

с данными R. Morchón et al., продемонстрировавших избирательную гиперэкспрессию мРНК ИЛ-4 и ИЛ-10 у микрофиляриемичных собак, что отражает поляризацию иммунного ответа по Th2-типу [10]. Выраженный подъем ИЛ-4 именно при тяжелых формах, вероятно, обусловлен сочетанным действием антигенов микрофилярий и взрослых гельминтов, а также молекулярных паттернов *Wolbachia*, способных индуцировать как Th2-звено (через модуляцию дендритных клеток), так и врожденный воспалительный ответ [5].

Содержание ИНФ- γ , традиционно ассоциируемого с Th1-ответом, также существенно возрастало во всех группах больных собак, достигая у животных группы IV ($259,83 \pm 15,76$) пг/мл [контроль – ($58,30 \pm 2,85$) пг/мл, $p < 0,001$]. Этот факт не противоречит концепции Th2-доминирования, поскольку повышение ИНФ- γ может быть следствием активации NK-клеток и макрофагов под действием ИЛ-12 и ФНО- α в условиях массивного выброса антигенов [6]. Более информативным индикатором баланса Th1/Th2 служит соотношение цитокинов. Расчет коэффициента ИЛ-4/ИНФ- γ показал его прогрессивный рост с 3,01 в контроле до 3,58 в группе III и 3,17 в группе IV, тогда как соотношение ИНФ- γ /ИЛ-4, напротив, снижалось. Таким образом, несмотря на одновременную активацию обоих звеньев, баланс смещался в сторону Th2-ответа, что является характерным признаком иммунопатологии при хронических филяриозах [6, 10, 18, 19].

Провоспалительные цитокины, участвующие в формировании цитокинового шторма, также демонстрировали значимый рост. Сывороточная концентрация ИЛ-6, одного из главных медиаторов острофазного ответа и активатора В-клеток, в группе IV превышала контрольную в 4,3 раза ($p < 0,001$). ФНО- α , ключевой пироген и индуктор апоптоза, увеличился в 3,3 раза ($p < 0,001$), тогда как уровень ИЛ-8 – мощного хемоаттрактанта нейтрофилов – в 7,5 раза ($p < 0,001$). Эти результаты согласуются с данными W.-K. Yoon et al., которые наблюдали многократный подъем ИЛ-6 и С-реактивного белка после введения меларсомина, моделирующего гибель гельминтов, и подчеркивают роль *Wolbachia* в поддержании длительной воспалительной реакции [11]. Выявленная гиперпродукция ИЛ-8 подтверждает, что WSP вольбахий напрямую стимулирует нейтрофилы к секреции этого хемокина, что было убедительно показано на собачьих нейтрофилах *in vitro* [4, 20, 21, 22].

Концентрация ИЛ-1 α также статистически значимо возрастала в терминальной стадии заболевания, в группе IV достигая ($8,69 \pm 0,91$) пг/мл [контроль – ($4,65 \pm 3,61$) пг/мл], хотя у здоровых животных отмечался значительный разброс, требующий дальнейшего изучения. Тем не менее тенденция к росту ИЛ-1 α вносит дополнительный вклад в провоспалительный каскад, способствуя повреждению эндотелия и привлечению иммунокомпетентных клеток в очаги паразитарной инвазии.

Иммунологические последствия описанного цитокинового дисбаланса проявились изменениями со стороны эозинофильного звена, гуморального IgE-ответа и образования иммунных комплексов (табл. 2).

Относительное содержание эозинофилов у клинически здоровых собак составило ($4,11 \pm 0,25$); в группе I значение возрастало до ($6,04 \pm 0,52$)% [$p < 0,01$], отражая типичную для гельминтозов эозинофильную реакцию, опосредованную ИЛ-5, продукция которого стимулируется Th2-клетками [6]. Однако в группе III этот показатель снижался до ($4,43 \pm 0,62$)% и становился достоверно ниже контроля в терминальной группе IV [($2,44 \pm 0,54$)%, $p < 0,05$]. Аналогичная динамика прослеживалась по абсолютному числу эозинофилов: увеличение в группе I [($0,84 \pm 0,22$) $\times 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$], но снижение в группе IV до ($0,32 \pm 0,07$) $\times 10^9/\text{л}$. Подобное изменение уровня циркулирующих эозинофилов при наиболее тяжелом течении диروفилариоза объясняется, вероятно, интенсивной миграцией клеток в ткани (легочные артерии, почечные клубочки), где они дегранулируют, выделяя токсические белки и подерживая локальное воспаление [23, 24, 25]. Ранее G. Barlozzari et al. также наблюдали нормализацию количества эозинофилов после элиминации микрофилярий, подтверждая прямую связь паразитемии с уровнем циркулирующих эозинофилов [23].

Концентрация общего IgE в сыворотке крови неуклонно повышалась от ($15,20 \pm 1,80$) Ед/мл в контроле до ($92,50 \pm 10,60$) Ед/мл в группе IV ($p < 0,001$). Увеличение было статистически значимым уже в группе I [($28,40 \pm 3,20$) Ед/мл, $p < 0,001$], а в группах III и IV достигало 4–6-кратного превышения. Столь резкий подъем IgE является прямым следствием Th2-поляризации, поскольку ИЛ-4 индуцирует переключение синтеза В-лимфоцитами на IgE, что подтверждается тесной корреляцией гиперпродукции ИЛ-4 с повышенным уровнем общего IgE ($r = 0,78$, $p < 0,01$) [6, 22, 26]. Высокий уровень IgE, в свою очередь,

способствует сенсibilизации тучных клеток и базофилов, запуская реакции гиперчувствительности немедленного типа, что при персистенции паразита создает постоянный провоспалительный фон и способствует повреждению эндотелия.

Одним из ключевых индикаторов иммунокомплексной патологии служит уровень ЦИК. В нашем исследовании общие ЦИК в группах I и II практически не отличались от контроля, что согласуется с данными R. Iatta et al., не выявивших повышения ЦИК у клинически здоровых собак с дирофиляриозом [14]. Однако у больных животных из групп III и IV наблюдался резкий подъем показателя до $(41,10 \pm 0,83)$ и $(57,31 \pm 2,05)$ Ед/мл соответственно ($p < 0,001$). Примечательно, что наиболее значительный рост регистрировался за счет фракции мелких ЦИК $[(20,28 \pm 0,55)$ Ед/мл в группе III и $(30,81 \pm 1,47)$ Ед/мл в группе IV], которые обладают наибольшим патогенным потенциалом, легко проникая через базальную мембрану сосудов и откладываясь в тканях. Повышение уровня общих и мелких ЦИК положительно коррелировало с концентрацией ИЛ-4 ($r = 0,71$, $p < 0,01$) и IgE ($r = 0,66$, $p < 0,01$), что подтверждает патогенетическую цепочку: Th2-доминирование приводит к гиперпродукции антител, что в итоге способствует образованию иммунных комплексов.

Связь между гиперпродукцией IgE, эозинофилией и иммунокомплексным повреждением тканей объясняет механизмы аутоиммунизации при дирофиляриозе. В условиях хронической антигенной стимуляции и деструкции тканей, вызванной гельминтами и их эндосимбионтами, происходит высвобождение скрытых аутоантигенов, которые в присутствии избытка ИЛ-4 и активированных В-клеток становятся мишенями для аутоантител. Формирующиеся *in situ* иммунные комплексы фиксируют комплемент, индуцируя васкулиты и гломерулонефриты, что типично для аутоиммунной патологии [15, 27]. Выявленная нами корреляционная связь между уровнем ИЛ-4 и концентрацией ЦИК (особенно мелких) позволяет рассматривать соотношение ИЛ-4/ИНФ- γ не только как маркер Th-баланса, но и как потенциальный предиктор риска развития иммунокомплексных осложнений.

Полученные результаты позволяют предложить следующую схему иммунопатогенеза: присутствие гельминтов и персистенция *Wolbachia* индуцируют мощный провоспалительный ответ с повышением ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 α и ИЛ-8, что составляет основу цитокинового шторма. Одновременно антигены паразита, особенно микрофилярий, стимулируют Th2-поляризацию с резким подъемом ИЛ-4, который, с одной стороны, ограничивает чрезмерное воспаление (через индукцию ИЛ-10), а с другой – инициирует гиперпродукцию IgE и эозинофилию. В условиях массивного поступления антигенов при гибели гельминтов избыточные антитела формируют иммунные комплексы, которые перестают эффективно элиминироваться и начинают откладываться в тканях, вызывая повреждение по механизму гиперчувствительности III типа. Активация комплемента, привлечение нейтрофилов и дегрануляция эозинофилов в очагах отложения комплексов создают замкнутый круг воспаления и некроза, что способствует высвобождению новых порций аутоантигенов и развитию аутоиммунной патологии [1, 7, 15, 28].

ВЫВОДЫ

1. У собак с дирофиляриозом регистрируется выраженный цитокиновый шторм: в группе IV содержание ФНО- α повышено в 3,3 раза, ИЛ-6 – в 4,3 раза, ИЛ-8 – в 7,5 раза по сравнению со здоровыми животными.

2. Соотношение ИЛ-4/ИНФ- γ увеличивается с 3,01 в контроле до 3,58 в группе III, что свидетельствует о доминировании Th2-иммунного ответа на фоне общей активации цитокиновой сети.

3. Гиперпродукция ИЛ-4 тесно коррелирует с повышенным уровнем общего IgE ($r = 0,78$, $p < 0,01$) и, на начальных стадиях, с эозинофилией; при тяжелом течении эозинофилы периферической крови снижаются, что указывает на их перераспределение в ткани.

4. В группах III и IV наблюдаются многократное увеличение общих и особенно мелких ЦИК, положительно связанное с уровнем ИЛ-4 и IgE, что подтверждает роль Th2-доминирования и цитокинового шторма в индукции иммунокомплексной патологии и создает основу для развития аутоиммунных осложнений при дирофиляриозе собак.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Simón F., Kramer L. H., Román A., Blasini W., Morchón R., Marcos-Atxutegi C., et al. Immunopathology of *Dirofilaria immitis* infection. *Veterinary Research Communications*. 2007; 31 (2): 161–171. <https://doi.org/10.1007/s11259-006-3387-0>
- McCall J. W., Genchi C., Kramer L. H., Guerrero J., Venco L. Chapter 4. Heartworm disease in animals and humans. *Advances in Parasitology*. 2008; 66: 193–285. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(08\)00204-2](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(08)00204-2)
- Latrofa M. S., Varotto-Bocazzi I., Louzada-Flores V. N., Iatta R., Mendoza-Roldan J. A., Roura X., et al. Interaction between *Wolbachia pipientis* and *Leishmania infantum* in heartworm infected dogs. *Parasites & Vectors*. 2023; 16 (1):77. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-05662-y>
- Bazzocchi C., Genchi C., Paltrinieri S., Lecchi C., Mortarino M., Bandi C. Immunological role of the endosymbionts of *Dirofilaria immitis*: the *Wolbachia* surface protein activates canine neutrophils with production of IL-8. *Veterinary Parasitology*. 2003; 117 (1–2): 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2003.07.013>
- Marriott A. E., Dagley J. L., Hegde S., Steven A., Fricks C., DiCosto U., et al. Dirofilaria mouse models for heartworm preclinical research. *Frontiers in Microbiology*. 2023; 14:1208301. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1208301>
- Гришина Е. А. Роль цитокинов в развитии иммунитета при гельминтозах. *Российский паразитологический журнал*. 2016; 38 (4): 521–526. <https://doi.org/10.12737/23077>
- Grishina E. A. The role of cytokines in the immunity development at helminthiasis. *Russian Journal of Parasitology*. 2016; 38 (4): 521–526. <https://doi.org/10.12737/23077> (in Russ.)
- Dong X., Xu J., Song H., Liu Y., Wu M., Zhang H., et al. Molecular characterization of a *Dirofilaria immitis* cysteine protease inhibitor (Cystatin) and its possible role in filarial immune evasion. *Genes*. 2019; 10 (4):300. <https://doi.org/10.3390/genes10040300>
- Martínez-Durán D., Mujika M., Morales M., Castillo J. A., Moreno B., Delacour-Estrella S., et al. Vector-borne pathogens in Spanish greyhounds from Central Spain: Prevalence and hematobiochemical findings. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*. 2026; 68:101437. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2026.101437>
- Murillo D. F. B., Campbell E. J., Moorhead A. R., Wang C. Evaluation of diagnostic techniques for early detection of heartworm in experimentally infected dogs: identification of *Dirofilaria immitis*-derived microRNA in the initial 28 weeks post-inoculation. *Parasites & Vectors*. 2024; 17 (1):258. <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06337-y>
- Morchón R., López-Belmonte J., Bazzocchi C., Grandi G., Kramer L., Simón F. Dogs with patent *Dirofilaria immitis* infection have higher expression of circulating IL-4, IL-10 and iNOS mRNA than those with occult infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2007; 115 (1–2): 184–188. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.10.004>
- Yoon W.-K., Kim Y.-W., Suh S.-I. L., Choi R., Lee S.-G., Hyun C. Evaluation of cardiopulmonary and inflammatory markers in dogs with heartworm infection during treatment with the 2014 American Heartworm Society recommended treatment protocol. *Parasites & Vectors*. 2017; 10 (Suppl. 2):S35. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2427-7>
- Kitoh K., Katoh H., Kitagawa H., Sasaki Y. Comparison of heartworm extract-induced shock and endotoxin-induced shock in dogs by determination of serum tumor necrosis factor concentrations. *American Journal of Veterinary Research*. 2001; 62 (5): 765–769. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.765>
- Starkey L. A., Bowles J. V., Blagburn B. L. Comparison of acid-versus heat-treatment for immune complex dissociation and detection of *Dirofilaria immitis* antigen in canine plasma. *Veterinary Parasitology*. 2020; 282:109134. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109134>

14. Iatta R., Paltrinieri S., Cavalera M. A., Scavone D., Otranto D., Zatelli A. Assessment of circulating immune complexes in canine leishmaniosis and dirofilariosis. *Veterinary Research Communications*. 2023; 47 (2): 707–712. <https://doi.org/10.1007/s11259-022-10031-8>
15. Bendas A. J. R., Mendes-de-Almeida F., Von Simson C., Labarthe N. Heat pretreatment of canine samples to evaluate efficacy of imidacloprid + moxidectin and doxycycline in heartworm treatment. *Parasites & Vectors*. 2017; 10 (1):246. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2189-2>
16. Ciuca L., Vismarra A., Lebon W., Beugnet F., Morchon R., Rinaldi L., et al. New insights into the biology, diagnosis and immune response to *Dirofilaria repens* in the canine host. *Veterinary Parasitology*. 2020; 277 (Suppl.):100029. <https://doi.org/10.1016/j.vpoa.2020.100029>
17. Montenegro V. M., Delgado Hernandez M., Rojas A., Rivera-Correa J. Autoantibodies against phosphatidylserine and DNA during canine *Dirofilaria immitis* infection. *Veterinary Parasitology*. 2025; 334:110392. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2025.110392>
18. Murillo D. F. B., Moye A., Wang C. Heat treatment augments antigen detection of *Dirofilaria immitis* in apparently healthy companion dogs (3.8% to 7.3%): Insights from a large-scale nationwide survey across the United States. *Pathogens*. 2024; 13 (1):56. <https://doi.org/10.3390/pathogens13010056>
19. Gruntmeir J., Long M., Blagburn B., Walden H. Improved antigen detection of male-only *Dirofilaria immitis* infections in canine serum after heat treatment for immune complex dissociation. *Parasitologia*. 2023; 3 (1): 79–86. <https://doi.org/10.3390/parasitologia3010010>
20. Murillo D. F. B., Wang C. Pre-treatment of canine plasma with heat, rather than acid, efficiently enhances *Dirofilaria immitis* antigen detection. *Parasites & Vectors*. 2023; 16 (1):463. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-06083-7>
21. Dagley J. L., DiCosto U., Fricks C., Mansour A., McCall S., McCall J. W., et al. Current status of immunodeficient mouse models as substitutes to reduce cat and dog use in heartworm preclinical research [version 1; peer review: 4 approved]. *F1000Research*. 2024; 13:484. <https://doi.org/10.12688/f1000research.149854.1>
22. Cavalera M. A., Paltrinieri S., Giordano A., Iatta R., Gernone F., Mendoza-Roldan J. A., et al. Serum protein electrophoresis in *Dirofilaria immitis* naturally infected dogs: Latest news and a systematic literature review. *Veterinary Parasitology*. 2022; 305:109720. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2022.109720>
23. Barlozzari G., Felice T., Salvato L., Conti R., De Liberato C., Furzi F., et al. Usual or unusual presentations of *Dirofilaria repens* in two sibling dogs: a case report. *Parasitology Research*. 2021; 120 (1): 109–115. <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06926-7>
24. Smith R., Murillo D. F. B., Chenoweth K., Barua S., Kelly P. J., Starkey L., et al. Nationwide molecular survey of *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in companion dogs and cats, United States of America. *Parasites & Vectors*. 2022; 15 (1):367. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05459-5>
25. Sturiale E., Napoli E., De Benedetto G., Gaglio G., Nonnis F., Varcasia A., et al. Antigen-blocking phenomenon in dogs affected by *Dirofilaria immitis*: frequency, reversion, associated immune response and co-positivity with other vector-borne pathogens. *Veterinary Parasitology*. 2026; 347:110891. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2026.110891>
26. Beall M. J., Arguello-Marin A., Drexel J., Liu J., Chandrashekar R., Alaman A. R. Validation of immune complex dissociation methods for use with heartworm antigen tests. *Parasites & Vectors*. 2017; 10 (Suppl. 2):481. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2442-8>
27. Constantinoiu C., Croton C., Paterson M. B. A., Knott L., Henning J., Mallyon J., Coleman G. T. Prevalence of canine heartworm infection in Queensland, Australia: comparison of diagnostic methods and investigation of factors associated with reduction in antigen detection. *Parasites & Vectors*. 2023; 16:63. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05633-9>
28. Wężyk D., Romanczuk K., Rodo A., Kavalevich D., Bajer A. Haematological indices and immune response profiles in dogs naturally infected and co-infected with *Dirofilaria repens* and *Babesia canis*. *Scientific Reports*. 2023; 13 (1):2028. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29011-2>

Поступила в редакцию / Received 25.06.2026

Поступила после рецензирования / Revised 03.08.2026

Принята к публикации / Accepted 26.08.2026

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пивоварова Ирина Олеговна, аспирант Института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности, РОСБИОТЕХ, г. Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0002-7529-9118>, irapivovaro66@gmail.com

Irina O. Pivovarova, Postgraduate Student, Institute of Veterinary Medicine, Veterinary Sanitary Expertise and Agricultural Safety, Russian Biotechnological University, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-7529-9118>, irapivovaro66@gmail.com

Гламаздин Игорь Геннадьевич, д-р вет. наук, профессор, директор Института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности, РОСБИОТЕХ, г. Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7119-906X>, glamazdin@mgupp.ru

Igor G. Glamazdin, Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Director of the Institute of Veterinary Medicine, Veterinary Sanitary Expertise and Agricultural Safety, Russian Biotechnological University, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7119-906X>, glamazdin@mgupp.ru

Руденко Андрей Анатольевич, д-р вет. наук, профессор кафедры ветеринарной медицины Института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности, РОСБИОТЕХ, г. Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6434-3497>, rudenkoaa@mgupp.ru

Andrey A. Rudenko, Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor of the Department of Veterinary Medicine, Institute of Veterinary Medicine, Veterinary Sanitary Expertise and Agricultural Safety, Russian Biotechnological University, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6434-3497>, rudenkoaa@mgupp.ru

Луцай Владимир Иванович, д-р вет. наук, доцент, заведующий кафедрой ветеринарной медицины Института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности, РОСБИОТЕХ, г. Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0003-4668-2545>, lucajvi@mgupp.ru

Vladimir I. Lutsay, Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Veterinary Medicine, Institute of Veterinary Medicine, Veterinary Sanitary Expertise and Agricultural Safety, Russian Biotechnological University, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-4668-2545>, lucajvi@mgupp.ru

Вклад авторов: Пивоварова И. О. – проведение иммунологических и гематологических исследований, написание текста рукописи; Гламаздин И. Г. – разработка концепции, планирование эксперимента; Руденко А. А. – статистическая обработка материала, редактирование таблиц; Луцай В. И. – критический анализ, обсуждение полученных результатов исследования, редакция рукописи.

Contribution of the authors: Pivovarova I. O. – immunological and hematological studies, manuscript writing; Glamazdin I. G. – conceptualization, experimental design; Rudenko A. A. – statistical analysis, table editing; Lutsay V. I. – critical analysis, discussion of results, manuscript editing.