

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У СВИНОМАТОК ДО ОПОРОСА И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

А. Г. Шахов¹, С. В. Шабунин², Л. Ю. Сашнина³, М. И. Адодина⁴, М. Ю. Жейнес⁵, К. В. Тараканова⁶, К. О. Копытина⁷

¹ Главный научный сотрудник, доктор ветеринарных наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБНУ «ВНИВИПФит», г. Воронеж, Россия, e-mail: A.G.Shakhov@mail.ru

² Директор, доктор ветеринарных наук, профессор, академик РАН, ФГБНУ «ВНИВИПФит», г. Воронеж, Россия, e-mail: vnivipat@mail.ru; ORCID ID 0000-0002-2689-6998

³ Главный научный сотрудник, доктор ветеринарных наук, ФГБНУ «ВНИВИПФит», г. Воронеж, Россия, e-mail: L.Yu.Sashnina@mail.ru

⁴ Старший научный сотрудник, ФГБНУ «ВНИВИПФит», г. Воронеж, Россия, e-mail: vnivipat@mail.ru

⁵ Аспирант, ФГБНУ «ВНИВИПФит», г. Воронеж, Россия, e-mail: vnivipat@mail.ru

⁶ Младший научный сотрудник, ФГБНУ «ВНИВИПФит», г. Воронеж, Россия, e-mail: vnivipat@mail.ru

⁷ Младший научный сотрудник, ФГБНУ «ВНИВИПФит», г. Воронеж, Россия, e-mail: vnivipat@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты изучения состояния клеточного иммунитета и цитокинового профиля у выращенных в промышленном хозяйстве свиноматок до опороса и в период лактации. У животных до родов зарегистрирован физиологический иммунодефицит, характеризующийся относительной лейкоцито- и лимфоцитопенией, пониженным содержанием Т-лимфоцитов, более высоким отношением хелперы/супрессоры, обеспечивающим иммунологическую толерантность в системе «мать–плод». В их цитокиновом профиле имели место относительный дефицит интерлейкина-1β и фактора некроза опухоли-α, при котором наблюдается супрессия иммунной системы, и высокий уровень γ-интерферона, участвующего в родовой деятельности и активирующего клетки-супрессоры. У свиноматок после опороса отмечено повышение клеточного иммунитета, проявляющееся увеличением содержания лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, тенденцией снижения соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, свидетельствующей о супрессивной активности Т-лимфоцитов. Цитокиновый профиль свиноматок характеризовался восстановлением содержания интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли-α, γ-интерферона, снижением уровня интерлейкина-2 и интерлейкина-4, регулирующих соответственно клеточный и гуморальный иммунитет, с последующим существенным их повышением, особенно интерлейкина-2, после проведенной иммунизации животных против парвовирусной инфекции и рожи вакциной «Парворувак» (Merial, Франция) на 7-е сутки и против классической чумы свиней вирусвакциной культуральной сухой «ЛК-ВНИИВВиМ» (ОАО «Покровский завод биопрепаратов») на 14-е сутки после опороса. Это связано с формированием клеточного и гуморального иммунитета.

Ключевые слова: свиноматки, лейкоциты, лимфоциты, Т- и В-клетки, цитокины, иммунодефицит, клеточный и гуморальный иммунитет.

ВВЕДЕНИЕ

На крупных промышленных животноводческих предприятиях широко распространены заболевания маточного поголовья и молодняка, несмотря на интенсивное применение биологических и химиотерапевтических средств для их профилактики и терапии [1, 11, 13].

Многочисленными исследованиями установлено, что в основе большинства патологических процессов у животных лежат иммунодефицитные состояния [3, 6, 7, 15].

Одной из основных причин вторичных иммунодефицитов у животных является экологическое неблагополучие внешней среды, обусловленное загрязнением диоксидами азота, серы, оксидами углерода, солями тяжелых металлов, нитратами и другими ксенобиотиками; контаминацией кормов токсинами биологической природы (микотоксинами); дефицитом в кормах биологически активных веществ (микроэлементов, витаминов); высокой концентрацией потенциально патогенных микроорганизмов в помещениях [2, 9, 12, 17].

Перевод свиноводства на промышленную основу, характеризующуюся безвыгульным содержанием животных большими группами, ранним отъемом поросят, перегруппировками, многочисленными вакцинациями, применением химиотерапевтических средств и других препаратов, существенно повлиял на иммунный статус организма животных, восприимчивость их к бактериальным и вирусным инфекциям [13, 16].

В сложившейся ситуации большую актуальность приобретает оценка и контроль состояния иммунной системы продуктивных животных с целью нормализации общего и иммунного гомеостаза организма, повышения эффективности проводимых профилактических и лечебных мероприятий.

Изучению иммунного статуса у свиней, и в частности у свиноматок, от состояния которого зависит качество и сохранность приплода, посвящено значительное количество работ, однако по отдельным его вопросам, в том числе цитокиновому профилю, являющемуся одним из важнейших показателей функционирования иммунной системы, в отечественной литературе имеются лишь отдельные сообщения.

Цель исследования – изучить в динамике состояние клеточного иммунитета и цитокинового профиля у свиноматок до опороса и в период лактации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены в условиях промышленного свиноводческого комплекса ООО «Вишневокское» Верхнехавского района Воронежской области на свиноматках помесных пород (крупная белая + ландрас + дюрк) 3-го опороса.

На 108-е сутки супоросности свиноматки после санитарной обработки были переведены в цех опороса в очищенный и продезинфицированный бокс и размещены в индивидуальные станки. Животных содержали при оптимальных параметрах микроклимата с учетом их физиологического состояния. Средняя температура в боксе составляла 20–22 °С, относительная влажность воздуха – 65–70%. В период опыта свиноматок кормили комбикормом СК-2, сбалансированным, согласно данным производителя, по обменной (мДЖ/кг) и чистой (ккал/кг) энергии, протеину, аминокислотам, витаминам, макро- и микроэлементам.

За животными вели клинические наблюдения до опороса, в период родов и в течение 26 суток после них.

В первые, вторые и третьи сутки после опороса для профилактики послеродовых болезней (острый катарально-гнойный эндометрит, мастит-метрит-агалактия) свиноматкам внутримышечно вводили «Утеротон». На 7-е сутки после опороса животных иммунизировали против парвовирусной инфекции и рожи инактивированной вакциной «Парворувакс» (Merial, Франция) и на 14-е сутки – против классической чумы свиней вирусвакциной культуральной сухой «ЛК-ВНИИВВиМ» (ОАО «Покровский завод биопрепаратов»). За 5–7 суток до родов, на 1, 7, 14, 22 и 26-е сутки после опороса у 6 свиноматок была взята кровь для изучения клеточного иммунитета и цитокинового профиля.

Показатели клеточного иммунитета – лейкоциты, Т- и В-лимфоциты, Т-супрессоры (Ттфч), Т-хелперы (Ттфр), соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров (Ттфр/Ттфч) – изучали в соответствии с «Методическими рекомендациями по оценке и коррекции иммунного статуса животных» [8].

Содержание интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-10 (ИЛ-10), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), γ -интерферона (ИФН- γ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с последующим учетом результатов на спектрофотометре «Униплан™» в соответствии с утвержденными наставлениями к диагностическим наборам.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica v6.1, оценку достоверности – по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период проведения иммунологических исследований у всех свиноматок показатели клинического статуса были в пределах нормы.

При изучении клеточного иммунитета установлено, что у свиноматок до опороса количество лейкоцитов, играющих исключительно важную роль в антиинфекционной защите, было относительно низким – $(9,8 \pm 0,73) \times 10^9/\text{л}$, а после опороса повышалось в 1-е сутки на 5,1%, на 7-е сутки – на 24,5%; 14-е сутки – на 44,9%; 22-е сутки – на 42,6% и 26-е сутки – на 36,7% относительно показателя до опороса (табл. 1).

Аналогичная динамика, за исключением первых суток после опороса, отмечена и в абсолютном содержании лимфоцитов, являющихся главными клетками иммунной системы, отвечающими за все иммунологические реакции. До родов у свиноматок абсолютное количество лимфоцитов было невысоким – $(3,6 \pm 0,34) \times 10^9/\text{л}$, после опороса регистрировали увеличение на 7-е сутки – на 16,7%, на 14-е сутки – на 41,7%, на 22-е сутки – в 2,1 раза и на 26-е сутки – на 72,2%. Относительное содержание лейкоцитов снизилось в 1-е и 7-е сутки после опороса на 13,7 и 6,7%, а на 14, 22 и 26-е сутки увеличилось на 7,0; 53,6 и 26,2% соответственно.

Абсолютное количество Т-лимфоцитов у свиноматок до опороса составило $(4,9 \pm 0,35) \times 10^9/\text{л}$, а после родов увеличилось во все сроки исследований на 28,6; 75,5; 71,4; 36,7 и 26,5%, так же как и их относительное содержание: в 1-е сутки – на 21,8%, на 7-е сутки – на 25,2%, на 14-е сутки – на 17,9% и на 22-е сутки – на 5,4%. При этом отмечена тенденция снижения относительного количества Т-лимфоцитов начиная с 14-х суток лактации свиноматок, а на 26-е сутки оно было на 9,1% меньше, чем у животных до опороса.

Абсолютное и относительное содержание Ттфч, подавляющих иммунный ответ и отвечающих за им-

Таблица 1
Клеточный иммунитет у свиноматок

Показатели	За 5–7 суток до опороса	Сутки после опороса				
		1	7	14	22	26
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$9,8 \pm 0,73$	$10,3 \pm 0,95$	$12,2 \pm 1,26$	$14,2 \pm 0,69^*$	$14,0 \pm 0,77^*$	$13,4 \pm 0,77$
Лимфоциты, %	$38,6 \pm 2,8$	$33,3 \pm 1,10$	$36,0 \pm 2,73$	$41,3 \pm 2,60$	$59,3 \pm 2,15^*$	$48,7 \pm 1,36$
абс., $10^9/\text{л}$	$3,6 \pm 0,34$	$3,42 \pm 0,49$	$4,2 \pm 0,83$	$5,1 \pm 0,66$	$7,42 \pm 0,75^*$	$6,2 \pm 0,08^*$
Т-лимфоциты, %	$50,3 \pm 1,54$	$61,8 \pm 1,32^*$	$63,0 \pm 0,91^*$	$59,3 \pm 1,11^*$	$53,0 \pm 1,11$	$45,7 \pm 0,65$
абс., $10^9/\text{л}$	$4,9 \pm 0,35$	$6,3 \pm 0,53$	$8,6 \pm 0,78^*$	$8,4 \pm 0,75$	$6,7 \pm 0,91$	$6,2 \pm 0,49$
Ттфч, %	$16,0 \pm 0,45$	$21,5 \pm 0,64^*$	$21,5 \pm 1,04^*$	$17,5 \pm 0,96$	$11,3 \pm 1,11^*$	$8,5 \pm 1,04^*$
абс., $10^9/\text{л}$	$0,79 \pm 0,07$	$1,32 \pm 0,14$	$1,69 \pm 0,39$	$1,5 \pm 0,12^*$	$0,81 \pm 0,09$	$0,55 \pm 0,009$
Ттфр, %	$39,3 \pm 1,05$	$43,8 \pm 1,11$	$42,8 \pm 0,85$	$39,5 \pm 1,41$	$21,3 \pm 1,93^*$	$18,5 \pm 1,41^*$
абс., $10^9/\text{л}$	$2,0 \pm 0,16$	$2,7 \pm 0,32$	$4,1 \pm 0,39^*$	$3,4 \pm 0,37$	$1,5 \pm 0,31$	$1,2 \pm 0,14^*$
Ттфр/Ттфч	$2,4:1 \pm 0,07$	$2:1 \pm 0,001^*$	$2:1 \pm 0,09^*$	$2,3:1 \pm 0,55$	$1,9:1 \pm 0,41$	$2,2:1 \pm 0,15$
В-лимфоциты, %	$23,7 \pm 1,28$	$21,8 \pm 0,85$	$23,0 \pm 0,91$	$20,3 \pm 0,63$	$18,0 \pm 0,91$	$14,8 \pm 1,11^*$
абс., $10^9/\text{л}$	$2,3 \pm 0,24$	$2,3 \pm 0,29$	$2,8 \pm 0,63$	$2,9 \pm 0,27$	$2,3 \pm 0,32$	$2,0 \pm 0,27$

* $p < 0,001$ относительно показателя до опороса.

Таблица 2
Цитокиновый профиль свиноматок

Показатели, пг/мл	За 5–7 суток до опороса	Сутки после опороса				
		1	7	14	22	26
ИЛ-1β	10,9 ± 0,30	11,2 ± 0,19	11,0 ± 0,29	11,3 ± 0,1	12,0 ± 0,83	11,4 ± 0,15
ИЛ-2	11,0 ± 0,94	7,6 ± 0,23	10,6 ± 0,94	12,2 ± 1,53	49,7 ± 3,92**	15,5 ± 0,87 [#]
ИЛ-4	10,7 ± 1,69	6,0 ± 0,85	6,3 ± 0,66	4,9 ± 0,34	10,6 ± 0,92 [#]	9,6 ± 0,85
ИЛ-10	21,0 ± 0,32	20,7 ± 0,59	22,8 ± 1,59	22,4 ± 1,08	21,5 ± 0,86	21,4 ± 0,35
ФНО-α	3,6 ± 0,07	3,9 ± 0,37	4,0 ± 0,23	3,5 ± 0,12	3,7 ± 0,12	4,3 ± 0,17*
ИФН-γ	96,6 ± 15,29	70,3 ± 10,49	15,3 ± 1,26**	18,4 ± 3,21*	17,3 ± 1,02*	11,1 ± 1,73*

* $p < 0,001$ относительно показателя до опороса;

[#] $p < 0,001$ относительно показателя предыдущего срока.

муносупрессию, обусловленную микроорганизмами, и Ттфр, обеспечивающих формирование гуморального (синтез антител) и клеточного иммунитета и активацию макрофагов, также претерпело изменения у животных до и после опороса. Так, у свиноматок на 1, 7, 14 и 22-е сутки после родов абсолютное количество Т-супрессоров превышало аналогичный показатель до опороса на 67,1%, в 2,1 раза, на 89,9 и 2,5% соответственно, а на 26-е сутки было ниже на 30,4%. Относительное их содержание также превышало сравнимый показатель в 1-е и 7-е сутки на 34,3%, 14-е сутки – на 9,4%, а на 22-е и 26-е сутки был ниже на 29,4% и в 1,9 раза соответственно.

Абсолютное количество Т-хелперов повышалось у животных после опороса в 1, 7 и 14-е сутки на 35%, в 2,1 и 1,7 раза и снижалось на 21-е и 26-е сутки на 25,0 и 40,0%, а относительное содержание было выше в 1-е сутки – на 11,5%, на 7-е сутки – на 8,4%, на 14-е сутки – равное показателю до опороса, а на 22-е и 26-е сутки ниже на 45,8 и 52,9% соответственно.

У свиноматок до опороса соотношение Ттфр/Ттфч было наиболее высоким ($2,4:1 \pm 0,07$), что указывало на относительно низкую супрессивную активность Т-лимфоцитов, обеспечивающую иммунологическую толерантность в системе «мать–плод».

У животных после родов во все сроки исследований отмечена тенденция снижения соотношения Ттфр/Ттфч-клеток, что свидетельствовало о повышении супрессивной активности Т-лимфоцитов, обусловленной циркулирующими в среде обитания животных микроорганизмами.

Абсолютное количество В-лимфоцитов, предназначенных для реализации иммунного ответа с образованием специфических антител, у свиноматок до и после опороса изменялось незначительно. Повышение их уровня отмечено на 7-е и 14-е сутки после опороса на 21,7 и 26,1% и снижение на 26-е сутки на 13,0%. Относительное количество В-лимфоцитов снизилось во все сроки исследований: в 1-е сутки – на 8,0%, на 7-е сутки – на 3,0%, на 14-е сутки – на 14,3%, на 22-е сутки – на 24,1% и на 26-е сутки – на 37,6%.

Результаты изучения клеточного иммунитета у животных до и после опороса свидетельствуют о физиологическом иммунодефиците у супоросных свиноматок, необходимом для сохранения беременности и благополучном вынашивании приплода. На его наличие указывает пониженное содержание лейкоцитов по сравнению

с таковым у животных после родов, абсолютного и относительного количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов, более высокое соотношение хелперы/супрессоры, что свидетельствует о снижении супрессивной активности Т-лимфоцитов, обеспечивающей предотвращение неизбежного конфликта между матерью и плодом.

При изучении цитокинового профиля у свиноматок установлены незначительные изменения в содержании двух из четырех исследованных провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α, продуцируемых фагоцитами и дендритными клетками и участвующих в индукции иммунного ответа, воспалении и регенерации клеток (табл. 2).

Уровень ИЛ-1β у свиноматок после опороса во все сроки исследований незначительно (от 1,0 до 10,0%) превышал таковой у животных перед родами.

Аналогичная положительная динамика (от 2,8 до 19,4%) у свиноматок в период лактации отмечена и в содержании ФНО-α. При относительной недостаточности цитокинов ИЛ-1β, ФНО-α, которую регистрировали в конце беременности, у животных наблюдается супрессия иммунной системы [10].

Уровень противовоспалительного интерлейкина – ИЛ-10, синтезируемого Т-хелпер 2 (Th-2) и Т-цитотоксическими лимфоцитами и участвующего в индукции гуморального иммунитета и обладающего цитотоксичностью [4], у животных до и после опороса был практически одинаковым.

Существенные изменения произошли в содержании ИЛ-2, продуцируемого лимфоцитами Т-хелпер 1 (Th-1) и Т-цитотоксическими клетками и определяющего развитие клеточного иммунитета [4].

У свиноматок после опороса по сравнению с показателем до родов снизилось содержание ИЛ-2 в 1-е и на 7-е сутки на 30,9 и 3,6%, а на 14, 22 и 26-е сутки возросло соответственно на 10,9%, в 4,5 раза и 40,9%.

Уровень ИЛ-4, секретируемого Th-2 и определяющего развитие гуморального иммунитета, у животных после опороса был ниже в 1-е сутки – на 45,9%, на 7-е сутки – на 41,4%, а на 14-е сутки – в 2,2 раза, а затем увеличился на 22-е сутки по сравнению с предыдущим показателем в 2,2 раза, после чего на 26-е сутки снизился на 10,3%.

Снижение содержания ИЛ-2 и ИЛ-4 у животных после опороса, по-видимому, связано с прекращением воздействия антигенов плода на иммунокомпетентные клетки свиноматок, синтезирующие указанные интерлейкины.

Существенное повышение уровней ИЛ-2 и ИЛ-4 на 22-е сутки свидетельствовало о формировании клеточного и гуморального иммунитета после вакцинаций против парвовирусной инфекции, рожи и классической чумы свиней, проведенных на 7-е и 14-е сутки после опороса свиноматок. При этом наибольшее увеличение отмечено в содержании ИЛ-2, регулирующего клеточный иммунитет, который сформировался у животных после введения живой вирусвакцины против классической чумы свиней.

Уровень ИФН- γ , синтезируемый Th-1, Т-цитотоксическими лимфоцитами и естественными киллерами и являющийся ключевым цитокином клеточного и ингибитором гуморального адаптивного иммунного ответа, наиболее высоким был у свиноматок до опороса и в первые сутки после него.

Исследованиями [14] показано, что перед родами увеличивается количество ИФН- γ , который участвует в инициации родовой деятельности путем активации синтеза простагландинов E2 и F, стимулирующих сокращение мускулатуры матки и усиление активности рецепторов окситоцина в миометрии. Кроме того, высокое содержание ИФН- γ ингибирует антигензависимую пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и активирует клетки-супрессоры [5]. Относительно высокий уровень ИФН- γ у свиноматок после опороса способствует развитию инволюционных процессов.

На 7-е сутки количество ИФН- γ снизилось в 6,3 раза, на 14-е сутки – в 5,3 раза, на 22-е сутки – в 5,6 раза и на 26-е сутки – в 8,7 раза.

Изучение цитокинового профиля выявило у свиноматок до опороса относительный дефицит провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , при котором наблюдается супрессия иммунной системы, высокий уровень ИФН- γ , участвующего в инициации родовой деятельности и активирующего клетки-супрессоры, а в период лактации – снижение уровня ИЛ-2 в течение первых 7 суток после опороса и ИЛ-4 на 14-е сутки после опороса с последующим существенным их повышением, связанным с формированием клеточного и гуморального иммунитета после вакцинации животных против парвовирусной инфекции, рожи и классической чумы свиней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У свиноматок перед опоросом регистрировали физиологический иммунодефицит, проявляющийся относительной лейкоцито- и лимфоцитопенией, низким содержанием Т-лимфоцитов, более высоким отношением хелперы/супрессоры, обеспечивающим иммунологическую толерантность в системе «мать-плод». В цитокиновом профиле животных имели место относительный дефицит ИЛ-1 β и ФНО- α , при котором наблюдается супрессия иммунной системы, и высокий уровень ИФН- γ , участвующего в родовой деятельности и активирующего клетки-супрессоры.

У свиноматок после опороса повышение клеточного иммунитета сопровождалось увеличением содержания лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, тенденцией снижения соотношения Ттфр/Ттфч-клеток, свидетельствующей о повышении супрессивной активности Т-лимфоцитов, обусловленной циркулирующими в среде обитания животных микроорганизмами. Их цитокиновый профиль характеризовался восстановлением содержания ИЛ-1 β , ФНО- α и ИФН- γ , снижением

уровней ИЛ-2 и ИЛ-4, регулирующих соответственно клеточный и гуморальный иммунитет, с последующим существенным повышением, особенно ИЛ-2, после проведенной иммунизации животных против парвовирусной инфекции, рожи и классической чумы свиней.

Выявленные особенности клеточного иммунитета и цитокинового профиля у свиноматок до опороса и в период лактации позволяют осуществлять оценку состояния их иммунной системы в норме и при патологии, а также контролировать эффективность проводимых профилактических и лечебных мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баборенко Е. П., Долганова Е. К., Груздев К. Н. Изучение антигенной активности ассоциированных вакцин против болезни Ауески, репродуктивно-респираторного синдрома и парвовирусной инфекции свиней // Ветеринария сегодня. – 2018. – № 2. – С. 13–17; DOI: 10.29326/2304-196X-2018-2-25-13-17.
2. Донник И. М., Смирнов П. Н. Экология и здоровье животных. – Екатеринбург: УТК, 2001. – 331 с.
3. Иммунный статус поросят в хозяйствах промышленного типа / Ю. Н. Федоров, О. А. Верховский, Б. Г. Орлянкин [и др.] // Ветеринария. – 2006. – № 6. – С. 18–21.
4. Исследование экспрессии генов цитокинов в процессе культивирования лейкоцитов здоровых доноров / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, М. В. Мезенцева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2012. – № 2. – С. 60–63.
5. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Л. Йегера; пер. с нем. под ред. Р. В. Петрова. – М.: Медицина, 1990. – Т. 1. – 526 с.
6. Макаров В. В. Факторные болезни // Российский ветеринарный журнал. С.-х. животные. – 2017. – № 4. – С. 22–27.
7. Масьянов Ю. Н., Шахов А. Г. Формирование гуморального иммунитета у телят в норме и при патологии // Доклады РАСХН. – 2012. – № 5. – С. 40–43.
8. Методические рекомендации по оценке и коррекции иммунного статуса животных / А. Г. Шахов, Ю. Н. Масьянов, М. И. Рецкий [и др.] // Новые методы исследований по проблемам ветеринарной медицины. Ч. III. Методы исследований по проблемам незаразной патологии у продуктивных животных. – М.: РАСХН, 2007. – С. 216–292.
9. Молев А. И., Блохин А. А. Микст-инфекции новорожденных телят и основы их профилактики // Главные эпизоотологические параметры популяции животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Н. Новгород: БИКАР, 2015. – С. 486–492.
10. Нагоев Б. С., Нагоева М. Х. Клинико-патогенетическая оценка динамики провоспалительных цитокинов у больных бактериальной ангиной // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 42–45.
11. Практическое руководство по обеспечению продуктивного здоровья крупного рогатого скота: учебное пособие / С. В. Шабунин, Ф. И. Васильев, А. Г. Нежданов [и др.]; под ред. С. В. Шабунина, Ф. И. Васильевича. – Воронеж: Антарес, 2011. – 216 с.
12. Самохин В. Т. Микроэлементы на сельскохозяйственных угодьях – важнейший экологический фактор обеспечения высокой продуктивности полей и здоровья животных и человека // Актуальные проблемы болезней обмена веществ у сельскохозяйственных животных в современных условиях: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию ГНУ ВНИВИПФит. – Воронеж: Истоки, 2010. – С. 11–34.
13. Сашнина Л. Ю. Эпизоотическая ситуация по респираторным болезням свиней в хозяйствах промышленного типа, этиология и клинико-экспериментальное обоснование применения новых средств их профилактики и терапии: автореф. дис. ... д-ра вет. наук. – М., 2013. – 54 с.
14. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. – СПб: Фолиант, 2018. – 512 с.
15. Федоров Ю. Н. Иммунодефициты крупного рогатого скота // Ветеринария. – 2006. – № 1. – С. 3–6.
16. Шубина Т. П., Чопорова Н. В. Морфология некоторых лимфоидных органов у свиней в постнатальном онтогенезе // Ветеринарная патология. – 2015. – № 1 (51). – С. 64–68.
17. Immunotoxicological risk of mycotoxins for domestic animals / I. P. Oswald, D. E. Marin, S. Bouhet [et al.] // Food Addit. Contam. – 2005. – Vol. 22 (4). – P. 354–360; DOI: 10.1080/02652030500058320.

Поступила 27.06.19

Принята в печать 12.08.19