

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ВЕТЕРИНАРНЫЙ ИНСТИТУТ ПАТОЛОГИИ, ФАРМАКОЛОГИИ И
ТЕРАПИИ»

На правах рукописи

Владимирова Юлия Юрьевна

**ИММУННЫЙ СТАТУС И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У
ПОРΟΣЯТ В КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ ВЫРАЩИВАНИЯ И
ИХ КОРРЕКЦИЯ**

06.02.02. – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология,
микология с микотоксикологией и иммунология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
заслуженный деятель науки РФ,
член-корреспондент РАН,
профессор,
доктор ветеринарных наук,
Шахов Алексей Гаврилович

Воронеж-2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СТР.

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Влияние технологических стресс-факторов на иммунный статус поросят и средства его коррекции.....	10
1.2. Цитокины. Состояние изученности цитокинового профиля у поросят.....	17
1.3. Респираторные инфекции у поросят в критические периоды выращивания, средства их профилактики и терапии	26
1.4. Анализ данных литературы	30
2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	37
3.1. Влияние отъёма и перевода поросят на доращивание на иммунный статус и цитокиновый профиль	37
3.2. Влияние перевода поросят с доращивания на откорм на иммунный статус и цитокиновый профиль	51
3.3. Иммунный статус и цитокиновый профиль при актинобациллезной плевропневмонии	63
3.4. Коррекция иммунного статуса бифероном-С у поросят при технологическом стрессе, связанном с отъёмом их от свиноматок и переводом на доращивание	71
3.5. Повышение бифероном-С иммунного статуса, продуктивности и сохранности отставших в росте поросят в результате воздействия технологического стресса, связанного с транспортировкой их на откорм.	81
3.6. Повышение бифероном-С гуморального иммунитета при специфической профилактике актинобациллезной плевропневмонии	91

3.7. Коррекция иммунного статуса и цитокинового профиля больных актинобациллезной плевропневмонией поросят при лечении их интерферонсодержащим препаратом ципропиг	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130
ПРИЛОЖЕНИЕ	170

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Интенсивные технологии в промышленных свиноводческих хозяйствах предусматривают использование животных с высоким генетическим потенциалом, отъём и перегруппировки поросят, связанные с переводом их на дорашивание и откорм, смену кормления и условий содержания, большие концентрации на ограниченных производственных площадях, безвыгульное содержание (Н.С. Гегамян и соавт., 2010; В.В. Гордеев, 2013; И.Е. Плаксин, 2019; N.V. Bogolyubova, 2019; D. Maes, 2020; L. Blavi, 2021).

Указанные технологически обязательные приемы сопровождаются стрессом, оказывающим иммуносупрессивное действие на организм, проявляющееся угнетением как факторов клеточного, так и гуморального иммунитета (М.И. Рецкий и соавт., 2001; В.В. Субботин, 2005; P. Heidenreich, 2009; Н.Ю. Басова, 2014; Ю.Н. Бригадиров, 2015; Л.Н. Савельева, 2017; Н.П. Зуев 2020; Е.А. Салашная, Н.П. Зуев, 2021), которые являются индикаторами состояния иммунологической реактивности поросят в этих условиях.

В регуляции нормальных физиологических функций и поддержании нарушенного гомеостаза, врожденного и адаптивного иммунитета большая роль отводится цитокинам – новому классу эндогенных полипептидных медиаторов (С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, 2008; Г.Ф. Железникова, 2008; I.B. Дзюблик, 2016; А.В. Москалев и соавт., 2019; P.M. George, 2012; H. Zhang et al., 2018).

На фоне снижения иммунного статуса у поросят в критические периоды выращивания промышленных свиноводческих хозяйствах часто регистрируют респираторные болезни, специфическая профилактика которых сопровождается развитием вакцинального стресса (З.Г. Шляпникова и соавт., 2007, D. Temple et al., 2020, R.E. Hudson, 2020; A. Scollo, 2020).

Степень разработанности темы исследований. По данным ряда исследователей (P. Heidenreich, 2009; А.И. Темиркаев, А.А. Кузнецов, 2012; Л.Н. Савельева, 2017 и др.) критические периоды выращивания молодняка

сопровождается стрессом, оказывающим иммуносупрессивное действие. Для оценки технологического стресса у поросят А.И. Темиркаев, А.А. Кузнецов (2012) использовали соотношение лимфоцитов и нейтрофилов. Уровень стресса у других видов животных определялся по активности гуморальных и клеточных факторов иммунитета (Р.Т. Маннапова и Р.А. Рапиев 2014), изменениям поведенческих реакций, концентрации кортизола и интерлейкинов (И.Я. Янкелевич, 2019). Учёными гуманной медицины отмечена значительная роль цитокинов в патогенезе развития инфекционного процесса, а также их информативность в прогнозе развития инфекции (Г.Ф. Железникова, 2009; Б.С. Нагоев и соавт., 2011; Г.А. Срослова и соавт., 2020).

На начало наших исследований актуальными оставались вопросы, касающиеся комплексной оценки функционирования иммунной системы, цитокинового профиля у поросят в критические периоды выращивания и использования полученных результатов для разработки средств профилактики иммунодефицитов, повышения эффективности специфической профилактики и терапии инфекционных заболеваний животных.

Целью исследований являлось изучение иммунного статуса и цитокинового профиля у клинически здоровых поросят в критические периоды выращивания и при респираторной патологии в промышленных свиноводческих хозяйствах и коррекция их препаратами нового поколения на основе технологий рекомбинантных видоспецифичных белков.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить иммунный статус и цитокиновый профиль у поросят при отъёме и переводе их на доращивание и откорм.
2. Провести оценку иммунного статуса и цитокинового профиля у поросят при респираторной патологии, вызванной *A. pleuropneumoniae*.
3. Изучить корректирующее влияние препарата нового поколения на основе технологий рекомбинантных белков биферона-С на иммунный статус и

цитокиновый профиль у поросят при технологическом стрессе, связанном с отъёмом и переводом их на доращивание.

4. Провести оценку влияния биферона-С на иммунный статус, продуктивность и сохранность отставших в росте поросят в результате технологического стресса, связанного с транспортировкой их на откорм.

5. Изучить корректирующее влияние биферона-С на естественную резистентность и специфический иммунитет при вакцинации поросят против актинобациллёзной плевропневмонии (АПП).

6. Оценить лечебную эффективность препарата нового поколения на основе технологий рекомбинантных белков ципропига при АПП поросят и его корректирующее влияние на иммунный статус и цитокиновый профиль.

Предмет и объект исследований. Предметом исследования явились иммунный статус и цитокиновый профиль у поросят в критические периоды выращивания и при респираторной патологии. Объектом исследования служили поросята в возрасте от 26 до 150 дней.

Научная новизна исследований. Дана комплексная оценка иммунного статуса и цитокинового профиля у клинически здоровых поросят в критические периоды выращивания и при респираторной патологии, вызванной *A. Pleuropneumoniae*, в промышленных свиноводческих хозяйствах. Впервые для оценки иммунологической реактивности организма у поросят в критические периоды выращивания, наличия эндогенной интоксикации и развития воспалительного процесса при респираторной патологии использованы интегральные лейкоцитарные индексы. Получены новые данные об эффективности применения препаратов на основе видоспецифичных рекомбинантных белков биферона-С для повышения иммунного статуса поросят и ципропига для терапии больных животных при АПП.

Теоретическая и практическая значимость работы. Расширено современное представление об иммунном статусе и цитокиновом профиле у поросят в критические периоды выращивания и при респираторной патологии,

вызванной *A. pleuropneumoniae*. Для оценки иммунологической реактивности организма поросят в критические периоды выращивания, наличия эндогенной интоксикации и развития воспалительного процесса, рекомендовано применение интегральных лейкоцитарных индексов. Предложено использовать препараты нового поколения на основе видоспецифичных рекомбинантных белков биферон-С для повышения иммунного статуса поросят при технологическом стрессе и специфической профилактике актинобациллезной плевропневмонии в промышленных свиноводческих хозяйствах и ципропида для терапии животных при АПП.

Методология и методы исследований. Для достижения цели и решения поставленных задач были использованы клинические, гематологические, биохимические, иммунологические, бактериологические, серологические, молекулярно-биологические и статистические методы исследований.

Основные положения, выносимые на защиту:

- иммунный статус и цитокиновый профиль у поросят при отъёме, переводе их на доращивание и откорм характеризуется нарушением функционирования звеньев иммунной системы и дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов;

- иммунный статус и цитокиновый профиль у поросят при респираторной патологии, вызванной *A. pleuropneumoniae*, характеризуется угнетением факторов гуморальной и клеточной резистентности, повышением уровня провоспалительных медиаторов;

- корректирующее влияние биферона-С на иммунный статус поросят при технологическом стрессе сопровождается повышением факторов неспецифического иммунитета, среднесуточного прироста и сохранности; нормализацией цитокинового баланса, а при вакцинации против АПП способствует активации неспецифической защиты и усилению выработки специфических антител к возбудителю инфекции.

- применение ципропига при АПП поросят обеспечивает высокий лечебный эффект и оказывает корригирующее влияние на иммунный статус и цитокиновый профиль больных животных.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов работы, обоснованность основных положений и выводов подтверждается использованием достаточного количества объектов (животных) и предметов исследований (проб), современных методов статистической обработки данных с применением компьютерных программ «Statistica 6.0» (Stat Soft Inc., США), Microsoft Excel.

Результаты исследований вошли в отчёты о научно-исследовательской работе ФГБНУ «ВНИВИПФиТ» в рамках выполнения Программы фундаментальных и приоритетных прикладных исследований по гос. теме № 0619-2019-0004 «Разработать методические подходы к прогнозированию, диагностике, профилактике и лечению иммунодефицитных состояний у свиней», представлены и одобрены на заседаниях Учёного совета ФГБНУ «ВНИВИПФиТ» (2019-2020), международных и всероссийских научно-практических конференциях: «Теоретические и практические аспекты развития научной мысли в современном мире», г. Магнитогорск, 04 июля 2019 г.; «Постгеномные технологии в обеспечении здоровья и повышении продуктивности сельскохозяйственных животных и птиц» г. Воронеж, 13-15 ноября 2019 г.; «Fundamental Scientific Research and Their Applied Aspects in Biotechnology and Agriculture» («Фундаментальные научные исследования и их прикладные аспекты в биотехнологиях и сельском хозяйстве»), Тюмень, 19-21 июля 2021; «Постгеномные технологии в обеспечении здоровья и повышении продуктивности сельскохозяйственных животных и птиц» г. Воронеж, 17-19 ноября 2021 г, «Научное сообщество XXI века» г. Анапа, 13 января 2022 г.

Основные теоретические и практические результаты научных исследований внедрены в работу промышленного свиноводческого хозяйства ООО «Золотая Нива» Знаменского района Тамбовской области и учебный процесс ФГБОУ ВО

Воронежский ГАУ имени императора Петра I, ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ имени В.Я. Горина, ФГБОУ ВО Курская ГСХА имени И.И. Иванова.

Личный вклад соискателя. Работа выполнена соискателем самостоятельно. Непосредственно автором осуществлён анализ отечественных и зарубежных источников по теме диссертации, проведены исследования и статистическая обработка показателей неспецифической резистентности, оформлены описание, анализ и интерпретация полученных данных, сформулированы заключение и предложения. Постановка цели и задач, выбор методов и прогнозирование исследований велись совместно с научным руководителем член-корреспондентом РАН, профессором, доктором ветеринарных наук А. Г. Шаховым. Доля участия соискателя в выполнении диссертации составляет 85%.

Публикации результатов исследований. По материалам проведенных исследований опубликовано 15 научных работ, в том числе 8 - в ведущих рецензируемых журналах, утверждённых ВАК Министерства образования и науки РФ («Ветеринарный фармакологический вестник», «Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» Государственная академия ветеринарной медицины», «Ветеринарная патология», «Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии») и 5 - в изданиях, входящих в базу данных RSCI на платформе Web of Science («Российская сельскохозяйственная наука», «Ветеринария сегодня», «Russian Agricultural Sciences», «BIO Web of Conferences», «Международный вестник ветеринарии»).

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 173 страницах компьютерного текста и содержит необходимые разделы, предусмотренные требованиями ВАК: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты исследований и их обсуждение, заключение, выводы и практические предложения, список литературы, приложение. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 11 рисунками. Список литературы содержит 318 источника, в том числе 100 на иностранных языках.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Влияние технологических стресс-факторов на иммунный статус поросят и средства его коррекции

Интенсивные технологии, на которых базируется современное свиноводство, обуславливают снижение общей неспецифической и специфической резистентности организма животных (А.В. Скориков, 2018, И.В. Аникиенко, 2018; N.V. Bogolyubova, 2019; D. Nakov, 2019), которое наиболее часто регистрируют при отъёме поросят, переводе их на доращивание и откорм.

Указанные критические периоды выращивания молодняка сопровождаются стрессом, оказывающим иммуносупрессивное действие на организм, проявляющееся угнетением как факторов клеточного, так и гуморального иммунитета (М.И. Рецкий и соавт., 2001; В.В. Субботин, 2005; М.Д. Новак, 2015; P. Heidenreich, 2009; Л.Н. Савельева, 2017), которые являются индикаторами состояния иммунологической реактивности организма в этих условиях.

В период отъёма у поросят (24-28 дни) регистрируют иммунодефицитное состояние (Р.Т. Маннапова, Р.А Рапиев., 2004; А.И. Темиркаев, А.А. Кузнецов, 2012), связанное с катаболизмом иммунных глобулинов, полученных с молозивом от матерей (Л.М. Пивовар, 1984; И.М. Карпуть, 1993; С.И. Прудников, 1996, Н. Quesnel, 2012; L.P. Moreira, 2017), и снижением продуктивности свиноматок (Ф.П. Петрянкин, 2009; Р.А. Асрутдинова и соавт., 2009; О.Н. Полозюк, 2010; Н.Н. Шульга и соавт., 2012; Л.Ю. Карпенко и соавт., 2017).

При проведении мониторинга групповой реактивности организма поросят на фоне технологического стресса А.И. Темиркаев, А.А. Кузнецов (2012) использовали соотношение в лейкоцитарной формуле лимфоцитов и нейтрофилов, так как при стрессе содержание их меняется. Авторами установлено, что для первой кратковременной фазы стресса - стадии мобилизации характерна мобилизация защитных механизмов для противодействия отрицательным факторам среды, проявляющаяся снижением иммунологической

реактивности, увеличением в крови количества лейкоцитов и уменьшением содержания лимфоцитов.

На стадии адаптации (резистентности), следующей за стадией мобилизации, отношение между этими типами клеток нормализуется и соответствует физиологическим показателям, при этом восстанавливается иммунологическая реактивность. При переходе стадии мобилизации в стадию истощения регистрируют повышение количества лимфоцитов. При исследовании иммунного статуса по лимфоцитарно-нейтрофильному индексу у поросят 50-ти дневного возраста установлено, что 42% из них имели соотношение, соответствующее стадии мобилизации и 38% стадии истощения, что по мнению авторов связано не только с развитием стрессовой реакции в ответ на отъём, но и на перевод на доращивание.

В ситуациях, когда стрессирующее воздействие продолжается длительное время и организм исчерпывает все свои адаптивные резервы, наступает «стадия истощения», на которой наблюдается угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато - адреналовой систем, что приводит к подавлению многих защитно-приспособительных реакций организма (G.S. Everly, 2013; И.А. Янкелевич, 2019).

При изучении влияния хронического эмоционально-физического стресса – ежедневное плавание в холодной воде экспериментальных животных в течение 10 суток И.А. Янкелевич и соавт. (2019) установили у них значительную инволюцию тимуса, увеличение относительной экспрессии генов интерлейкина-4 и интерлейкина-6 в тимусе и её снижение в гипоталамусе, изменения поведенческих реакций, а также многократное увеличение в крови концентрации кортикостерона.

Одним из стрессоров, постоянно действующих на поросят на промышленных свиноводческих комплексах, является действие шумовых механизмов, которое отражается на всех системах организма и, прежде всего, на иммунной, что способствует снижению продуктивных качеств и сохранности животных (Von

Borell E., 2007; P. Heidenreich, 2009; P.A. Рапиев, P.T. Маннапова, 2014; P.T. Маннапова, 2014; A.A. Иванов, 2015; A.П. Курдеко, 2017).

В экспериментах на крысах, подвергнутых кратковременному и длительному действию шума, P.T. Маннапова и P.A. Рапиев (2014) установили повышение активности лизоцима до 7 дня после стрессового воздействия у животных с более высокой шумовой нагрузкой, после чего она резко снижалась и к 30 суткам опыта была значительно ниже контрольного показателя, что свидетельствует о неблагоприятном развитии защитных реакций. У крыс, подвергнутых кратковременному стрессу, выявлены умеренные изменения бактерицидной, лизоцимной активности сыворотки крови, а также поглотительной функции альвеолярных макрофагов. Стресс по данным авторов способствовал проявлению защитных механизмов Т- и В-систем иммунитета, активность которых была выше контрольных показателей до 7 дня после стрессового воздействия, в последующем регистрировали снижение содержания лимфоцитов, особенно у животных, подвергнутых более высокой шумовой нагрузке. Как кратковременное, так и особенно длительное воздействие шума вызвало у животных снижение антителогенеза. В течение всего опыта (90 дней) у крыс содержание иммуноглобулинов М и G было ниже контрольных показателей.

У животных, подвергнутых шумовому стресс-воздействию, регистрировали также повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, при этом концентрация их у крыс при кратковременном влиянии стрессора приблизилась к контрольному показателю к 60 дню опыта, а при длительном воздействии не восстановилась и к 90 дню.

Негативное влияние шумовое стресс-воздействие оказало и на формирование в организме крыс моноклональных антител серии ИКО-124 и ИКО-10, содержание которых было ниже контрольных показателей в течение 60 дней опыта (P.T. Маннапова, P.A. Рапиев, 2014).

Для профилактики иммунодефицитных состояний и предупреждения снижения естественной резистентности организма рекомендованы

фармакологические препараты природного, модифицированного или синтетического происхождения, адаптогены, стресс-корректоры, антиоксиданты, витамины, обладающие иммуномодулирующими свойствами (В.С. Бузлама, М.И. Рецкий, 2000; F. Blecha, 2001; L. Krakowski, 2002; Е.П. Студенцов, 2013; Н.С. Старостина и соавт., 2013; С.В. Петровский, 2014; Д.С. Учасов, 2013; А.М. Pisoschi, A. Pop, 2015; Ф. П. Петрянкин, 2009; 2015; В.М. Боровкова, 2015; Г.А. Востроилова, 2018; T. Guan et al., 2017; И.В. Аникиенко, 2018; Ю.Н. Бригадиров, 2019; Р.Ф. Тухфатова, 2019; О.А. Ратных, 2019; О.С. Попова, 2019; И.А. Алексеев и соавт., 2019; В.Г. Семёнов, 2021).

Препараты на основе нуклеиновых кислот стимулируют функциональную активность нейтрофилов, моноцитов, Т-хелперов и Т-киллеров, пролиферацию В-клеток и синтез антител и обладают антиоксидантными свойствами, удаляя из организма свободные радикалы (С.И. Прудников, 2008).

Стимулирующее влияние на иммунную систему оказывают пробиотики. При исследованиях Е.В. Крапивиной и соавт. (2012) отмечено, что у животных, после применения пробиотика Проваген, повышается количество Т-лимфоцитов, усиливается функциональная активность В-клеток и фагоцитарная активность нейтрофилов, увеличивается продукция иммуноглобулинов класса IgA и гамма-интерферона, активизируются местные и системные механизмы иммунного ответа.

Применение Селекора и витамина Е повышает уровень неспецифической резистентности организма за счёт активации функции антиоксидантной системы и стабилизации обмена веществ (Д.В. Воробьёв, 2011; А.П. Курдеко, 2015; В.М. Коденцова, 2018; T.S. Dalgaard, 2018; Т.Е. Лободина, 2018; Ю.Н. Бригадиров, 2019; А.Ю. Кривова 2020).

Селен и йод, вводимые в рацион молодняка свиней, стимулируют фагоцитоз, клеточный и гуморальный иммунитет, что способствует их лучшей сохранности (Г.М. Топурия, Л.Ю. Топурия, 2007).

Иммунотропные препараты ПС-6 и ПС-7 активируют клеточные и гуморальные факторы неспецифической резистентности организма поросят в

раннем периоде постнатального онтогенеза в условиях эколого-технологического прессинга, в результате чего снижается количество болезней и сокращаются сроки выздоровления животных (В.Г. Семёнов и соавт., 2015).

Применение необработанного янтаря в комплексе с маточным молочком пчёл на фоне действия длительного шумового стресс-фактора способствовало стабилизации факторов естественной резистентности (бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови), фагоцитарной активности лейкоцитов крови и альвеолярных макрофагов; восстановлению уровня иммунокомпетентных клеток в крови: повышение содержания т-Е-РОК-лимфоцитов, рЕ-РОК-лимфоцитов (индукторов-хелперов); сЕ-РОК-лимфоцитов (тимические); ЕМ-лимфоцитов, на фоне снижения активности вЕ-РОК-лимфоцитов (киллеры-супрессоры) и аЕ-РОЕ-лимфоцитов (посттимические предшественники функционально зрелых Т-лимфоцитов); нормализации уровня сывороточных иммуноглобулинов и ЦИК до значения их физиологических норм; содержание IgG и IgM повышается, уровень IgE и ЦИК снижается; активации продукции моноклональных антител серии ИКО-124 и ИКО-10 (Р.Т. Маннапова, Р.А. Рапиев, 2014).

Заслуживает внимания использование для профилактики иммунодефицитов препаратов на основе рекомбинантных интерферонов: интерферон свиной рекомбинантный и тетравитферон-С (В.А. Прокулевич и соавт., 2011). Применение рекомбинантных интерферонов способствует быстрой индукции эндогенных цитокинов, клеточного и гуморального иммунитета, повышает противoinфекционную защиту и при назначении в комплексе с антибиотиками усиливает их действие и снимает иммунодепрессивные эффекты (В.А. Прокулевич и соавт., 2011; 2016; М.И. Потапович и соавт, 2016; А.Г. Шахов, 2019).

Иммунодефицитные состояния организма угнетают формирование специфического иммунитета (Х.Я. Леськів, 2014; М. Lessard, 2018; А.М. Земсков, 2013; 2018), что отрицательно сказывается на формировании иммунного ответа

при иммунизации поросят (Ф. П. Петрянкин, 2009; Т. Kekarainen, 2010; H.W. Seo, 2014; Л.Ю. Сашнина и соавт., 2019).

Для коррекции и усиления иммунного ответа на введение вакцин рекомендованы иммуномодуляторы лигфол, лигавирин и селекор (А.Г. Шахов и соавт., 2006, А.А. Ряднов, 2007; В.С. Зернов, 2012; Т.Е. Мельникова, 2004), фоспренил, сальмозан, гликопин, иммунофан, ронколейкин, полириботан (А.В. Деева и соавт., 2008; Т.Н. Николаева, 2010; Д.В. Царукаева, 2011; С.Ю. Смоленцев, 2012; В.Г. Козлов, 2016).

Одними из наиболее перспективных адъювантов для вакцинации являются цитокины. Среди них наибольшей адъювантной активностью обладает интерлейкин-1. Значительная активация врожденного и приобретенного иммунитета под влиянием ИЛ-1 обусловлена плеiotропным типом биологического действия на организм (R.N. Apte, 2002; А.С. Симбирцев и соавт., 2011; J.L. Muñoz-Carrillo, 2018; B.V.D. Eeckhout, 2020).

Установлено иммуномодулирующее влияние биферона-С, содержащего смесь рекомбинантных видоспецифических цитокинов с выраженным противовирусным и антибактериальным действием широкого спектра (В.А. Прокулевич и соавт., 2011), на гуморальный иммунный ответ при специфической профилактике цирковиральной инфекции (К.В. Кудин и соавт., 2018).

Одновременное введение поросятам альфа- и гамма-интерферонов рекомбинантных свиных и колибактериозных антигенов способствует повышению иммунного ответа, проявляет антистрессовый эффект и снимает поствакцинальный синдром при иммунизации, что позволяет рекомендовать их для включения в состав комплексного колибактериозного антигена для повышения специфического иммунитета (В.В. Зайцев и соавт., 2018).

Установлено корригирующее влияние биферона-С на клеточный неспецифический и адаптивный иммунитет у поросят при специфической профилактике цирковироза и микоплазмоза, проявляющееся увеличением поглотительной и функционально-метаболической активности фагоцитов,

относительного и абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, Т-клеток – с хелперной активностью и более низким образованием уровня Т-супрессоров, повышением соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры (A.G. Shakhov et al, 2020).

Проведенными исследованиями М.Ю. Жейнес (2021) установлено, что одновременное введение пороссятам биферона-С с вакцинами против цирковироза и микоплазмоза способствовало снижению уровня циркулирующих иммунных комплексов и коэффициента их патогенности, повышению количества цитокинов IL-2 и IFN- γ , являющихся индукторами клеточного иммунитета, а также IL-4, стимулирующего гуморальный иммунитет.

1.2. Цитокины. Состояние изученности цитокинового профиля у поросят

Цитокины – это новый класс эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, которые регулируют развитие органов, ряд нормальных физиологических функций и поддержание нарушенного гомеостаза (О. Vouman, 2007; С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, 2008; W.W. Overwijk, 2009; G. Vamias, 2012).

В настоящее время выделяют следующие группы цитокинов: интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли, хемокины, фактор роста (С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, 2008; R.N. Monastero, 2017).

Цитокины составляют новую систему регуляции, самостоятельно существующую наряду с нервной и эндокринной гомеостатическими системами, при этом все они взаимосвязаны и взаимозависимы (A.R. Khaled, 2002; С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, 2008; M. Szalecki, 2018).

По данным В.В. Малиновской (2012) цитокины выявляются уже в плодах на 10-й неделе беременности. В этот период начинает определяться IFN- γ , концентрация которого значительно увеличивается к 22-й неделе гестации.

О синтезе IFN- α в тканях плода также с 10-й недели беременности сообщает М.В. Кушнарёва и соавт. (2010). Установлена продукция интерферонов маточно-плацентарным комплексом (Л.И. Королёва, 2010).

В постанатальном периоде большинство цитокинов синтезируются клетками иммунной системы и некоторыми другими клетками при развитии воспаления и иммунного ответа, вызванного проникновением в ткани патогенов или нарушением их целостности, а часто из них синтезируется постоянно и в достаточно больших количествах находится в циркуляции, регулируя пролиферацию и дифференцировку отдельных типов клеток в течение всей жизни (С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, 2008; M.I. Vazquez, 2015).

Основную группу - продуцентов цитокинов в иммунной системе составляют лимфоциты, активированные антигенами, и клетки макрофагально-моноцитарного ряда при воздействии различных индукторов. Не относящиеся к

иммунной системе клетки соединительной ткани, эпителия, эндотелия спонтанно без антигенной стимуляции секретируют цитокины, поддерживающие пролиферацию гемопоэтических клеток, и аутокринные факторы роста (F.E. Lund, 2008).

Участвуя в регуляции воспаления и иммунного ответа, цитокины защищают организм от инфекционных агентов и способствуют восстановлению повреждённых тканей (С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, 2008; Д.С. Сташкевич и соавт., 2016). Они играют ключевую роль в регуляции врождённого иммунитета (Г.Ф. Железникова, 2008; Р.М. George, 2012; А.С. Симбирцев и соавт, 2015; J.L. M. Carrillo, 2017) и адаптивного клеточного и гуморального иммунного ответа (Г.Ф. Железникова, 2008; Н. Zhang et al., 2018; А.В. Москалёв и соавт., 2019).

В последние годы, наряду с цитокинами или группой цитокинов, проявляющих активность в иммунной системе, выделяют цитокины, которые действуют в нервной системе, выполняя нейротрофическую, нейропротективную функции или экспрессируются и продуцируются в эндокринной системе и функционируют как гормоны (А.Ф. Повещенко и соавт., 2007).

Цитокины координируют и регулируют связь в нейро-эндокринно-иммунной сети, влияют на стрессовую активность вегетативной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (M.R. Irwin, 2011), а также на уровень активности и чувствительности симпатических и парасимпатических нервов, инициируют иммуномодулирующие реакции (M.J. Kenney, 2014).

Особое внимание уделяется интерлейкинам – полипептидным медиаторам, обеспечивающим взаимодействие между клетками ЦНС, эндокринной и иммунной систем. Установлено, что интерлейкины и интерферон участвуют в центральных механизмах формирования эмоциональных состояний, в том числе эмоционального стресса (С.С. Цыганок, А.П. Парахонский, 2007).

По данным А.Р. Токарева (2019) нейро-цитокиновыми маркерами, характеризующими состояние острого стресса, является повышение уровня IL-4 и снижение количества IFN- γ и IL-2. На основании сведений о повышении

концентрации противовоспалительных цитокинов, прогрессировании эндотелиальных дисфункций автор делает вывод о значимости острого стресса, как вероятного фактора последующего развития заболеваний внутренних органов.

Baisheva Y.M. et al (2019) также отмечают, что цитокины координируют и регулируют связь в нейро-эндокринно-иммунной сети.

По данным Г.М. Боденковой и соавт. (2010) гиперпродукция IL-1 β , IL-2, TNF- γ на ранних стадиях нейроинтоксикации свидетельствует о напряжении компенсаторно-приспособительных механизмов, а снижение сывороточных концентраций про- и противовоспалительных цитокинов с нарастанием тяжести клинических проявлений – о дисрегуляции в системе иммунитета, что, по-видимому, способствует поддержанию патологического процесса и прогрессивного течения нейроинтоксикации.

Изучая механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста, А.А. Олейник, Р.С. Вастьянов (2008) установили, что они оказывают разнонаправленные воздействия на головной мозг, опосредуют и модулируют ответные локальные и системные реакции в ответ на развитие в ЦНС воспаления, инфекционного, травматического или иных видов повреждений.

В последние годы медицинские исследователи отмечают значительную роль цитокинов в патогенезе развития инфекционного процесса, а также их информативность в прогнозе развития инфекции (Н.Е. Громада, 2008; Г.Ф. Железникова, 2009; Б.С. Нагоев и соавт., 2011; Г.А. Срослова и соавт., 2020).

Основой патогенеза любого заболевания является запуск цитокинового каскада, который включает про- и противовоспалительные цитокины (М.А. Азямов и соавт., 2017).

Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в крови является отличительной чертой воспаления (П.К. Бойченко и соавт., 2019), при этом характер воспалительного процесса зависит от уровня содержания цитокинов, иммуноглобулинов и СРБ в сыворотке крови (М.А. Жаров, 2006).

Установлено повышение концентрации интерлейкинов- IL-2, IL-4 и цитокинов, участвующих в хронизации процессов воспаления (IL-6 и IL-8) (М.В. Кушнарёва и соавт., 2016).

Н.Н. Жолондзь и соавт., (2007) показали, что острая воспалительная реакция инициируется в результате активации тканевых макрофагов и секреции ими провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1, IL-6.

Г.А. Срослова и соавт. (2020) установили ведущую роль ряда цитокинов в гемостатических нарушениях у пациентов с сепсисом и в патофизиологии тромботических осложнений при антифосфолипидном синдроме, веноокклюзионной болезни печени, аутоиммунных васкулитах, онкологических заболеваниях.

Показано участие цитокинов в нарушении процессов кроветворения и иммунного ответа, а также в динамике воспаления и канцерогенеза (А.П. Парахонский, 2005). По данным автора патология, обусловленная недостаточной продукцией цитокинов, относится к группе иммунодефицитов. При Т-клеточных иммунодефицитах полностью подавлена или ослаблена выработка лимфокинов IL-2, IL-4, IFN- γ и других. Установлена важная роль в патогенезе заболеваний, особенно инфекционных нарушения нормального баланса между цитокинами, синтезируемыми Th-1 и Th-2 – лимфоцитами-хелперами.

При изучении цитокинового профиля матери и плода в зависимости от пути инфицирования плодного яйца О.Н. Новикова (2012) установила, что с гематогенным его инфицированием уровень противовоспалительного медиатора IL-10 в десятки раз превышает аналогичные показатели неинфицированных беременных, а уровень IL-1 β снижен, что в совокупности может свидетельствовать о напряжении иммунной системы матери вследствие длительной антигенной стимуляции.

При оценке уровня цитокинов в крови новорождённых группы высокого риска развития внутриутробных инфекций установлено, что их реализация сопровождается повышением содержания провоспалительных цитокинов IL-8,

TFN- α в крови доношенных детей, снижением IL-1 β и повышением уровня лактоферрина у недоношенных новорождённых.

При бактериальных инфекциях на примере больных бактериальной ангиной М.Х. Нагоева и соавт. (2015) установили достоверные и разнонаправленные изменения содержания провоспалительных (IL-1 и IL-6) и противовоспалительных (IL-4 и IL-10) цитокинов в плазме крови с максимальным значением в периоде разгара заболевания и с нормализацией их в периоде поздней реконвалесценции.

Одной из причин частой заболеваемости детей респираторными болезнями является дефицит интерферона (Е.В. Михайлова, 2015).

Интерес к использованию цитокинов в качестве иммунокорректоров и лечебно-профилактических препаратов многократно усилился в последние годы, что подтверждается проведением многочисленных исследований по этой теме.

Учитывая определяющую роль цитокинов в формировании иммунного ответа на их основе разработаны и успешно применяются иммуномодулирующие адъюванты.

Одним из перспективных адъювантов для вакцинации являются цитокины, среди которых наибольшая адъювантная активность установлена у рекомбинантного интерлейкина ИЛ-1 β («Беталейкина») для усиления вакцинального процесса на фоне иммунизации против вирусного гепатита В, а также в случае мукозальной вакцинации против различных патогенов, включая ВИЧ (А.С. Симбирцев и соавт., 2011).

Экспериментально доказано адъювантное действие препаратов на основе рекомбинантных белков цитокинов – «Беталейкин», «Ронколейкин», «Альнорин», «Аффинолейкин», а также препараты «Имунофан» на вакцины против гепатитов А и В, бешенства, клещевого энцефалита у животных (Н.Д. Омельченко и соавт., 2017).

Установлено иммуномодулирующее действие имунофана на формирование иммунитета при иммунизации против холеры (И.А. Иванова и соавт., 2012; 2013).

С положительным эффектом в качестве адьюванта испытан «биферон-С», содержащий альфа- и гамма-интерфероны свиные рекомбинантные, при профилактике колибактериоза (В.В. Зайцев и соавт., 2018), цирковироза (К.В. Кудин и соавт., 2018), цирковироза и микоплазмоза (А.Г. Шахов и соавт., 2020).

Одним из перспективных направлений иммунофармакологии является разработка рекомбинантных цитокинов и их индукторов для профилактики и терапии инфекционных болезней, часто возникающих на фоне иммунодефицитных состояний человека и животных.

В России зарегистрировано и применяется несколько отечественных лекарственных форм с модулирующим эффектом для перорального, местного, наружного и ректального использования: Виферон, Реаферон-ЕС-Липинт, Кипферон, Инфагель, Гриппферон, Герпферон, Офтальмоферон и др., а также зарубежные рекомбинантные ИФН: Реальдирон, Интрон А, Роферон (Л.В. Лусс и соавт, 2014).

Для профилактики и терапии острых респираторных заболеваний вирусной и бактериально-вирусной этиологии, иммунодефицитов у животных разработаны видоспецифические препараты, главными компонентами которых являются белки интерферонов животных: «Интерферон свиной рекомбинантный», «Биферон-С», «Биферон-Б», «Интерферон бычий рекомбинантный», «Лоферон», «Фелиферон» (Л.В. Лусс и соавт, 2014; А.Г. Шахов и соавт., 2019).

Для терапии больных животных при бактериальных и вирусно-бактериальных инфекциях разработаны бикомпонентные препараты, включающие альфа- и гаммаинтерфероны видовые рекомбинантные и антибиотики с широким спектром действия: «Гентабиферон-С», «Гентабиферон-Б», «Линкоферон-С», «Линкоферон-Б», «Энрофлоксаветферон-С», «Энрофлоксаветферон-Б», «Тилоферон-С», «Тилоферон-Б» (В.А. Прокулевич, М.И. Потапович, 2011; А.Г. Шахов и соавт., 2019; Л.В.Ческидова, 2019; Ю.Ю. Владимирова, 2019).

Входящие в состав бикомпонентных препаратов интерфероны усиливают и пролонгируют действие антибиотиков, снижают их иммунодепрессивный эффект, а также угрозу возникновения лекарственной устойчивости и рецидивов инфекции.

Созданные поликомпонентные препараты, включающие интерферон и витамины А, Д3, Е и С («Тетравитферон-С», «Тетравитферон-Б»), рекомендованы для профилактики гиповитаминозов, заболеваний, развивающихся на их фоне и иммунодефицитов (В.А. Прокулевич, М.И. Потапович, 2011).

В ветеринарной медицине для повышения иммунного статуса, профилактики и терапии больных животных при различных инфекционных болезнях, также применяются препараты на основе лейкоцитарного интерферона альфа-2в человека, не обладающего видоспецифичностью для животных («Миксоферон», «Эндометрамаг-грин», «Неоферон», «Мультиферон»), а также «Ронколейкин» на основе рекомбинантного IL-2 человека (А.Н. Моисеев, 2012; А. Г. Шахов и соавт., 2019).

Достойное место в терапии болезней различной этиологии заняли индукторы интерферонов (ИИ). Они применяются как противовирусные препараты и корректоры иммунитета, обеспечивающие эффективное завершение терапии и предотвращение хронизации инфекционного процесса и его рецидивы (S. Pestka, 2004; Ф.И. Ершов, 2013).

Основной особенностью ИИ является универсально широкий спектр противовирусной активности, связанный, главным образом, с их способностью «включать» синтез эндогенных ИФН – важнейших факторов естественного (врождённого) иммунитета (А.Г. Шахов и соавт., 2019).

Индукторы интерферона включают ряд препаратов как синтетического, так и природного происхождения, обладающих выраженным интерферониндуцирующим эффектом: Вестин, Гала-вет, Гликопин, Инмодулен, Инмунер 17,5, Камедон, Максидин 0,15 и 0,4, Натрия нуклеинат, Нуклеопептид, Плацента денатурированная эмульгированная, Полиферрин-А, Риботан, Форвет.

ИИ применяют в комплексной терапии в качестве иммуномодулирующего средства при заболеваниях, сопровождающихся развитием иммунодефицита, в том числе при агранулоцитозе и лейкопениях, как неспецифическое средство, способствующее профилактике и лечению вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных болезней, а также для усиления эффекта вакцинации при заблаговременном или одновременном применении с вакциной (А.Г. Шахов и соавт., 2019). Эффективны в комплексном лечении хронических, вялотекущих воспалительных заболеваний кожи, подкожной клетчатки и отитов, при отставании в росте и развитии, а также для повышения резистентности у всех видов животных, предупреждения и ослабления у них последствий стрессовых состояний, в пред- и послеоперационный периоды, при лечении различных незаразных болезней в комплексе с другими лекарственными средствами (G. Sen, 2001; C.C. Breathnach, 2006; И. В. Чуенко, 2011; А.Г. Шахов, 2012; Ф.И. Ершов, 2013; А.Г. Шахов и соавт., 2019).

Несмотря на многочисленное количество работ в медицине, посвященных изучению роли цитокинов в регуляции врождённого иммунитета и адаптивного клеточного и гуморального иммунного ответа, координации и регуляции связи в нейро-эндокринно-иммунной сети, в патогенезе развития инфекционного процесса, разработке и применению иммуномодулирующих средств и лечебно-профилактических препаратов на их основе, исследований в ветеринарии проведено недостаточно, особенно касающихся изучения цитокинового профиля у поросят, при этом незначительное количество выполненных исследований и их результаты носят противоречивый характер.

R. Garofalo (2010), K. Hlavova (2014), S. Elahi et al. (2017) исключают наличие в сыворотке крови новорождённых поросят IL-6, TNF- α , IL-10, IL-4, IFN- γ , которые передаются исключительно через молозиво и молоко. Однако M. Sinkoga and J. E. Butler (2009) считают, что уже на 26 день супоросности свиноматок в печени плода можно обнаружить IFN- α/β - секретирующих клеток, а на более поздних стадиях беременности также в пуповинной крови, селезёнке и костном

мозгу, то есть IFN- α/β СК появляются очень рано и могут представлять ранний механизм противовирусной защиты.

Исследования А.Г. Шахова и соавт. (2021) свидетельствуют об экспрессии гена цитокина ИЛ-1 α и наличии в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-4, TNF- α и IFN- γ у поросят до приёма молозива, свидетельствующие об их синтезе клетками плода, количество которых у новорожденных в суточном возрасте увеличивается в связи с поступлением цитокинов с молозивом. Суточные показатели ИЛ-1 β , ИЛ-10 и TNF- α у поросят с небольшими колебаниями сохраняются в течение всего подсосного периода, уровень IFN- γ повышается, а содержание ИЛ-2 и ИЛ-4 после снижения к 3хнедельному возрасту также увеличивается к отъёму, несмотря на уменьшение цитокинов в молоке, что свидетельствует об их синтезе клетками собственной иммунной системы.

Исследования, касающиеся изучения состояния цитокинового профиля у поросят в критические периоды их выращивания, в доступной литературе отсутствуют, что свидетельствует о необходимости изучения этого вопроса.

1.3. Респираторные инфекции у поросят в критические периоды выращивания, средства их профилактики и терапии

Промышленным свиноводческим хозяйствам большой экономической ущерб наносят респираторные болезни, эпизоотической особенностью которых является сложная этиология, представленная, как правило, ассоциацией различных возбудителей (J. Kim et al., 2003; J. Ellis et al., 2003; А.И. Ершов, 2004; Б.Г. Орлянкин, 2010; С.А. Кукушкин и соавт., 2008; К. Kohne, Р. Huebert, 2006; А.В. Иванов и соавт., 2007; Л.Ю. Сашнина, 2013; И.В. Бирюченкова и соавт., 2018; Р. Martelli et al., 2019). В связи с этим вполне обоснованно в литературе используется термин «Комплекс респираторных болезней свиней (КРБС)», показывающий сложность рассматриваемой проблемы как при установлении этиологической структуры патологии, так и при разработке средств и методов её профилактики и терапии (А.Н. Гречухин, 2008; Ю.Г. Крысенко, 2010; Р. Martelli et al., 2019).

Возникновение и широкое распространение инфекционных болезней поросят, в том числе проявляющихся респираторным синдромом в промышленных свиноводческих хозяйствах, происходит на фоне снижения уровня неспецифической резистентности организма и интенсивного накопления в среде их обитания потенциально патогенной микрофлоры, вызванных нарушением технологических и ветеринарно-санитарных правил (А.Г. Шахов, 2002; 2005; В.Е. Straw, 2006; А.Г. Шахов и соавт., 2008; А.А. Вербицкий и соавт., 2008; С.И. Прудников и соавт., 2008; С.М. Evans et al., 2008).

Нарушение иммунного статуса организма является одним из патогенетических механизмов любого патологического процесса и от его состояния в значительной степени зависит возникновение и исход болезней, включая респираторную патологию (Н.Н. Кружнов и соавт., 2015; В.С. Попов и соавт., 2016).

Исследования А.Г. Шахова и соавт. (2009) показали, что у поросят в возрасте 35 суток, впоследствии заболевших респираторными болезнями по сравнению с

оставшимися клинически здоровыми животными, отмечено повышение содержания лейкоцитов на 12,2%, лимфоцитов на 8,4% и эозинофилов – на 18,3%, свидетельствующее о незначительном проявлении общей реакции организма, более низкое (на 10,0%) относительное количество Т-лимфоцитов, указывающее на нарушение дифференцировки тимоцитов в зрелые Т-клетки. Абсолютный уровень Т-лимфоцитов при этом был выше из-за проявления общей реакции организма – лимфоцитоза и лейкоцитоза. У предрасположенных к респираторным болезням поросят отмечали пониженное относительное содержание В-лимфоцитов, активных фагоцитарных клеток, общую гемолитическую активность комплемента и высокие значения фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса, отражающие повышенную интенсивность и агрессивность фагоцитоза, а также содержание в крови IgM, свидетельствующее о более ранней активации первичного иммунного ответа на повышенное антигенное воздействие.

Непосредственной причиной респираторных болезней свиней являются вирусы (гриппа, репродуктивно-респираторного синдрома, болезни Ауески, цирковиральной и респираторной короновиральной инфекции), бактерии (микоплазмы, гемофилы, бордетеллы, пастереллы, кокковые микроорганизмы, хламидии), возбудители пневмоцистоза, аскаридоза и других инвазий, патогенные (токсигенные) грибы (И. Бочев 2009; А. Г. Шахов и соавт., 2008; E.L.Sassu, 2018; P. Martelli et al., 2019).

Проведёнными исследованиями Л.Ю. Сашниной (2013) установлено, что ведущими возбудителями респираторных инфекций у свиней в неблагополучных хозяйствах ряда областей РФ являются микоплазмы (72,5%), цирковирал II типа (62,0%), вирус РРСС (42,7%), *P. multocida* (37,5%), *S. cholerae suis* (10,5%). Кроме указанных патогенов в 71,4% хозяйств изолированы *A. pleuropneumoniae* (12,4%), в 42,8% - *H. parasuis* (10,5%), в 57,5% - хламидии (10,2%); в 71,4% - ассоциации *P. multocida* и *Str. pneumonia* (10,5%), в 85,7% - *P. multocida* и *A. pleuropneumoniae* (7,5%) и в 57,1% хозяйств ассоциация *P. multocida* и *H. parasuis*. Причём во всех случаях были выделены вирусно-бактериальные микст-инфекции.

А.Г. Шаховым и соавторами (2009) установлено, что развитие клинических признаков респираторной патологии у поросят в возрасте 70 дней, при которой в неблагополучном хозяйстве обнаруживали геномы вируса РРСС в 42,3%, цирковируса II типа – 61,9%, *M. hyopneumoniae* в 37,5%, *M. hyorhinis* в 25,0%, *P. multocida* – в 30,7%, *Str. pneumonia* – в 23,1% и *S. cholerae suis* - в 30,8% пробах патологического материала, сопровождалось увеличением количества лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, γ -глобулинов, основных классов иммуноглобулинов, относительного и абсолютного числа Т-клеток, комплементарной активности сыворотки крови, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса, указывающим на наличие у них воспалительного процесса, активацию Т-клеточного и гуморального иммунитета, повышение общей реакции организма. У больных поросят в возрасте 100 дней хроническая бронхолегочная патология сопровождалась выраженной лейкопенией и лимфоцитопенией, дефицитом Т- и В-лимфоцитов, нарушением соотношения Ттфр/Ттфч-клеток, низким уровнем системного и локального гуморального ответа.

Общая профилактика респираторных болезней свиней основана на создании оптимальных условий содержания с учётом их возраста, обеспечении полноценным сбалансированным кормлением, своевременным проведением ветеринарно-санитарных мероприятий, соблюдением принципа «всё пусто-всё занято», минимизации стрессовых ситуаций (А.Г. Шахов и соавт., 2008; P. Martelli et al., 2019), а также на её фоне вакцинаций животных против инфекций, проявляющихся респираторным синдромом (В.С. Русалеев, 2006; Б.Г. Орлянкин, 2008, 2010; P. Martelli et al., 2019).

Для этиотропной терапии животных при респираторных болезнях предложены антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны (Л.М. Пивовар, 2010; В. Абрамов, 2017; А.Х. Шантыз, 2019; Н.А. Капай, 2020), а для повышения её эффективности и предупреждения развития антибиотикорезистентности комбинированные антимикробные препараты, составляющие компоненты

которых обладают различными механизмами действия на бактериальные возбудители болезней (С.В. Мелихов, 2012; Н.П. Зуев, 2013; А.В. Потехин, 2018; С.К. Зырянов, 2021).

Перспективными для терапии больных животных при указанных патологиях являются иммуностимулирующие препараты (Ф.П. Петрянин, 2009; В.А. Прокулевич и соавт., 2011; С.В. Петровский и соавт., 2012; Т.И. Решетникова, 2020), так как развитие многих патологических процессов, в том числе инфекционно-воспалительных, сопровождается нарушениями функционирования иммунной системы организма (А.В. Караулов и соавт., 2013; Ю.Н. Федоров и соавт., 2015).

В промышленном свиноводстве наиболее обоснованным способом повышения эффективности химиотерапии является использование комплексных препаратов, обладающих антибактериальной и иммуностимулирующей активностью (А.Г. Хмылов, 2010; В.А. Прокулевич и соавт., 2011).

В этих случаях входящее в состав препарата антибактериальное средство снижает функциональную активность микроорганизма, а иммуностимулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счёт чего достигается более эффективная элиминация возбудителя инфекции из организма (Р.М. Хайтов, 2004; А.Е. Шульженко, 2004; В.А. Булгакова, 2016).

Высокая лечебно-профилактическая эффективность при заболеваниях дыхательной системы у поросят на доращивании установлена при применении препарата «Ветбидол», обладающего иммуностимулирующим и противовирусным действием (С.В. Петровский и соавт., 2012).

1.4. Анализ данных литературы

Отечественными исследователями показана стрессогенность интенсивных технологий, на которых базируется современное свиноводство, обуславливающая снижение естественной и специфической резистентности организма животных, чаще регистрируемое при отъёме поросят, переводе их на доращивание и откорм. Рассмотрены вопросы респираторных инфекций, которые возникают у поросят на доращивании и откорме на фоне снижения сопротивляемости организма, средства их профилактики и терапии больных животных.

Комплексная оценка функционирования иммунной системы, цитокинового профиля у поросят в критические периоды выращивания позволит разработать средства для профилактики иммунодефицитов, терапии животных при респираторных инфекциях, повышения эффективности специфической профилактики инфекционных заболеваний.

Приведенные данные литературы свидетельствуют о том, что проблема взаимоотношений стресса с состоянием иммунной системы у животных нуждается в дальнейших исследованиях, необходимых для разработки эффективных средств и методов снижения негативного влияния технологических стресс-факторов на организм поросят и повышения их иммунного статуса.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертация выполнена в 2018-2021 гг. в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ ВНИВИПФиТ по гос. теме № 0619-2019-0004 «Разработать методические подходы к прогнозированию, диагностике, профилактике и лечению иммунодефицитных состояний у свиней» (номер госрегистрации АААА-А20-120091690072-5).

Лабораторные исследования крови и сыворотки крови выполнены на базе ФГБНУ «Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии». Объектом исследований служили поросята в возрасте от 26 до 150 дней из промышленных свиноводческих хозяйств: ООО «Вишневокское» Верхне-Хавского района Воронежской области и ООО «Центральное» Никифоровского района Тамбовской области. Материалом для исследований являлись кровь и сыворотка крови, патологический материал от павших поросят.

Для проведения исследований по изучению иммунного и цитокинового профиля у свиней в критические периоды выращивания, профилактической и лечебной эффективности препарата нового поколения на основе технологий рекомбинантных белков были подобраны клинически здоровые поросята перед отъёмом их от свиноматок и переводом на доращивание и откорм, животные, отставшие в росте и больные с респираторной патологией.

В работе изучены комплексные интерферонсодержащие препараты производства НПЦ «ПроБиоТех» Республики Беларусь – «Биферон-С» содержащий свиные рекомбинантные цитокины I типа- альфа и II типа- гамма, и «Ципропиг», включающий в свой состав антибиотик группы фторхинолонов - ципрофлоксацин, смесь альфа- и гамма- интерферонов свиных рекомбинантных, витамины А и Е.

При выполнении исследований по диссертации использованы клинические, гематологические, биохимические, иммунологические, серологические, бактериологические, молекулярно-биологические и статистические методы.

Исследования крови и сыворотки крови по морфологическим (лейкоформула, количество лейкоцитов, лимфоцитов) и биохимическим показателям (общий белок и белковые фракции) проведены совместно с сотрудниками лаборатории физико-химических и фармакологических исследований ФГБНУ «ВНИВИПФиТ» согласно утверждённым методическим рекомендациям (А.Г. Шахов и соавт., 2005). По лейкоформуле проведён расчёт интегральных лейкоцитарных индексов, характеризующих эндогенную интоксикацию и неспецифическую реактивность организма поросят: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИР) – отношение суммы нейтрофильных лейкоцитов к сумме лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов, ядерный индекс Г.Д. Даштаянца (ЯИ) – отношение общего количества моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов к уровню сегментоядерных нейтрофилов, индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛК) – отношение суммы гранулоцитов к сумме агранулоцитов, уровень интоксикации (УИ) – среднее суммарное значение ЛИИР, ЯИ и ИСЛК; индекс Кребса (ИК) – отношение общего количества нейтрофилов к лимфоцитам, лейкоцитарный индекс (ЛИ) - лимфоцитов к нейтрофилам; индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекс иммунореактивности (ИИР)- отношение суммы лимфоцитов и эозинофилов к моноцитам, Бредекка (иБ) – лимфоцитов к палочкоядерным нейтрофилам, адаптации (ИА) - лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам, стресса (ИС) - сегментоядерных нейтрофилов к лимфоцитам, лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ) – отношение уровня лимфоцитов в десятикратном увеличении к общему количеству гранулоцитов (А.П. Жуков, 2016; О.В. Крячко, 2020).

Из иммунологических показателей совместно с сотрудниками лаборатории иммунологии изучены в крови – фагоцитарная активность нейтрофилов, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, спонтанный и стимулированный НСТ-тест, содержание Т- и В-лимфоцитов в периферической крови – с помощью Е и ЕАС – розеткообразования; в сыворотке крови – бактерицидная и лизоцимная

активность сыворотки крови, гемолитическая активность комплемента, циркулирующие иммунные комплексы в соответствии с «Методическими рекомендациями по оценке и коррекции иммунного статуса животных» (2007), общие иммуноглобулины (И.П.Кондрахин и соавт., 2004); цитокиновый профиль: содержание интерлейкина - 1 β (IL-1 β), интерлейкина - 2 (IL-2), интерлейкина - 4 (IL-4), интерлейкина - 10 (IL-10), фактора некроза опухоли- α (TFN- α), γ -интерферона (IFN- γ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с последующим учётом результатов на спектрофотометре «Униплан-ТМ» в соответствии с утвержденными наставлениями к диагностическим наборам.

Этиологию респираторных болезней поросят устанавливали совместно с сотрудниками лаборатории диагностики инфекционных и инвазионных болезней, с применением бактериологического и молекулярно-биологического (ПЦР) методов.

Определение титров антител к возбудителю АПП - *A. pleuropneumoniae* осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием спектрофотометра «Униплан -ТМ» и диагностического набора «ID Screen® APP Screening Indirect» (Франция) согласно утвержденному наставлению.

Статистический анализ полученных данных и достоверность различий осуществляли с помощью прикладных компьютерных программ «Statistica 6.0» (Stat Soft Inc., США) и Microsoft Excel. Результаты исследований представлены в таблицах и на диаграммах виде средней арифметической величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

В рамках диссертации было проведено 7 опытов, всего исследовано 192 пробы крови, 10 проб патологического материала (поражённые лёгкие) от павших поросят.

1. Для опыта по влиянию отъема и перевода поросят на доращивание на иммунный статус и цитокиновый профиль были подобраны клинически здоровые

поросята (n=50) на промышленном свиноводческом комплексе ООО «Вишневское» Верхне-Хавского района Воронежской области, полученные от свиноматок помесных пород (крупная белая+ландрас+дюрок) третьего опороса. Поросят на 26-28 день отнимали от свиноматок и переводили в цех доращивания. Животные содержались при оптимальных параметрах микроклимата с учетом их физиологического состояния. Поросят на доращивании во время проведения опыта кормили комбикормом СК-3, сбалансированным по энергии, протеину, аминокислотам, витаминам, макро- и микроэлементам, согласно данным производителя. Лабораторные исследования крови от клинически здоровых поросят (n=6) проводили за 3 дня до отъёма, через 3, 10 и 20 дней после него.

2. Для опыта по влиянию перевода с доращивания на откорм на иммунный статус и цитокиновый профиль были подобраны клинически здоровые поросята (n=50) на свиноводческом комплексе ООО «Вишневское» Верхне-Хавского района Воронежской области, которых в возрасте 75-80 дней перевели с доращивания на откорм в очищенное продезинфицированное, свободное от животных помещение. Лабораторные исследования крови от клинически здоровых поросят (n=6) проводили за 3 дня до перевода на откорм, через 3, 10 и 20 дней после него.

3. Для опыта по изучению иммунного статуса и цитокинового профиля при актинобациллезной плевропневмонии были подобраны поросята в возрасте 50-55 дней: клинически здоровые (n=15) и с острым течением болезни (n=15) в стационарно неблагополучном хозяйстве по АПП ООО «Центральное» Тамбовской области, в котором через 20-30 дней после перевода поросят на доращивание диагностировали респираторную патологию в соответствии с «Методическим пособием по диагностике, профилактике и терапии респираторных болезней поросят» (А.Г. Шахов и соавт., 2010).

4. Для опыта по коррекции иммунного статуса бифероном-С у поросят при технологическом стрессе, связанном с отъёмом их от свиноматок и переводом на доращивание, были подобраны поросята в возрасте 25-27 дней в

промышленном свиноводческом хозяйстве ООО «Вишневокское» Верхне-Хавского района Воронежской области, полученные от свиноматок помесных пород. Поросят в период проведения исследований содержали при оптимальных параметрах микроклимата с учётом их физиологического состояния. Животным опытной группы (n=28) вводили биферон-С внутримышечно в дозе 1,0 см³ на 10 кг живой массы двукратно с интервалом 48 часов. Поросьятам контрольной группы (n=29) препарат не применяли. Кровь для лабораторных исследований от животных (n=6) каждой группы брали до введения препарата и спустя 14 дней после повторного применения биферона-С.

5. Опыт по повышению бифероном-С иммунного статуса, продуктивности и сохранности отставших в росте поросят в результате воздействия технологического стресса, связанного с транспортировкой их на откорм, проведен в промышленном свиноводческом хозяйстве ООО «Центральное» Тамбовской области, на животных в возрасте 111 дней. Поросьятам опытной группы (n=27) внутримышечно вводили интерферонсодержащий препарат биферон-С в дозе 1,0 см³ на 10 кг живой массы двукратно с интервалом 48 часов, контрольной группы (n=29) препарат не применяли. Кровь для проведения лабораторных исследований брали у животных (n=6) опытной и контрольной групп до введения биферона-С и через 35 дней после повторного применения препарата.

6. Для проведения опыта по повышению бифероном-С гуморального иммунитета при специфической профилактике актинобациллезной плевропневмонии были подобраны поросята на промышленном свиноводческом комплексе ООО «Центральное» Тамбовской области, неблагополучном по АПП с 2016 года в результате ввода в стадо ремонтных свинок-бактерионосителей *Actinobacillus pleuropneumoniae* второго серотипа. Опыт проведен на двух группах по 50 клинически здоровых поросят в возрасте 30-35 дней. Животных контрольной группы иммунизировали вакциной Jngelvac® АРРХ в дозе 2 мл двукратно с интервалом 14 дней, опытной группы одновременно с введением

вакцины в качестве адьюванта применяли биферон-С в дозе 0,1 мл/кг. За поросятами в течение 2-х месяцев проводили клинические наблюдения. Пробы крови для проведения иммунологических исследований у животных (n=6) из каждой группы брали до введения вакцины и биферона-С (фон) и спустя 14 дней после их повторного применения.

7. Опыт по коррекции иммунного статуса и цитокинового профиля при лечении больных актинобациллезной плевропневмонией поросят интерферонсодержащим препаратом ципропиг проведен в неблагополучном по актинобациллезной плевропневмонии промышленном свиноводческом хозяйстве ООО «Центральное» Тамбовской области. По принципу аналогов были сформированы 2 группы животных в возрасте 50-55 дней с острой формой заболевания, проявляющейся угнетением, учащенным, хриплым дыханием, болезненным кашлем, выделением из носовых отверстий, повышением температуры тела до 40,5-41,0°C. Поросят содержали в одной секции в общепринятых на свиноводческом комплексе условиях. Животным опытной группы (n=16) применяли ципропиг в дозе 0,1мл/кг, контрольной (n=15) - энрофлокс 10% - 0,5 мл на 10 кг. Препараты вводили внутримышечно один раз в сутки до клинического выздоровления. У больных поросят до назначения препаратов и через 15 суток после их выздоровления брали кровь для изучения иммунологических показателей.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем разделе изложены результаты исследований, опубликованные в научных статьях совместно с С.В. Шабуниним (2020, 2021), Л.Ю. Сашниной (2019,2020,2021), Г.А. Востроиловой (2020), В.А. Прокулевичем (2021) Т.Г. Ермоловой (2020), К.В. Таракановой (2019, 2020, 2021), Н.В. Кармановой (2019, 2020, 2021), М.И. Адодиной (2020, 2021), К.О. Копытиной (2020, 2021) и А.Г. Шаховым (2019, 2020, 2021), содержащие уточнённые, расширенные и новые сведения. Соавторы не возражают против использования совместно изданных материалов.

3.1. Влияние отъёма и перевода поросят на дорращивание на иммунный статус и цитокиновый профиль

Отъём поросят от свиноматок оказал существенное влияние на морфологические показатели крови (таблица 1). Содержание лейкоцитов на 3-и сутки после отъёма и перевода на дорращивание снизилось на 19,4%, а на 10-е и 20-е сутки возросло на 58,6 и 63,1% соответственно, что отражало снижение клеточной защиты организма в период острой стресс-реакции и повышение её эффективности в период адаптации (А.Г. Шахов и соавт., 2019).

Отмечалось увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов на 3-и, 10-е и 20-е сутки на 17,6%, в 2,5 и 1,9 раза, обусловленное усилением генерации в костном мозгу и последующей миграцией нейтрофильных гранулоцитов в систему кровообращения для осуществления фагоцитарной функции (А.Г. Шахов и соавт., 2019).

Относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов было выше на 10-й и 20-й дни на 72,7 и 19,4%, что связано с реакцией организма на неблагоприятное воздействие экстремальных факторов.

Относительное содержание эозинофилов, играющих защитную роль и принимающих участие в патогенезе острых воспалительных процессов, было

выше на 3-и сутки на 65,2%, а к 20-му дню существенно снизилось на 43,5% по сравнению с доотъёмным показателем. Число моноцитов превышало дострессовое значение на 3-й, 10-й и 20-й дни в 6,6 раз, 5 раз и на 50,0% соответственно. Относительное количество лимфоцитов у поросят было ниже во все сроки после отъема на 5,9; 33,1 и 8,1% (А.Г. Шахов и соавт., 2019).

Таблица 1 - Морфологические показатели крови у поросят

Показатели	Сроки исследований (сутки)			
	за 3 дня до отъема	после отъема и перевода на дорашивание		
		3-и	10-е	20-е
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	11,1±0,64	9,3±0,98	17,6±0,95 ^{***xxx}	18,1±2,6 ^x
Нейтрофилы, % юные	0,0	0,0	0,0	0,0
палочкоядерные	1,7±0,60	2,0±0,28	4,3±0,18 ^{***xx}	3,3±0,63 ^x
сегментоядерные	26,8±1,47	26,3±1,62	46,3±0,86 ^{***xxx}	32,0±1,68 ^{***x}
эозинофилы	2,3±0,49	3,8±0,71	2,5±0,32	1,3±0,31 [*]
базофилы	0,0	0,0	0,0	0,0
моноциты	0,5±0,08	3,3±0,49 ^{xxx}	2,0±0,001 ^{*xxx}	0,75±0,09 ^{***x}
лимфоциты	68,3±1,71	64,3±1,78	45,7±0,96 ^{***xxx}	62,8±1,31 ^{***x}

Примечание: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$ по отношению к предыдущему периоду; ^x - $p < 0,05$, ^{xx} - $p < 0,01$, ^{xxx} - $p < 0,001$ по отношению к показателям до отъема.

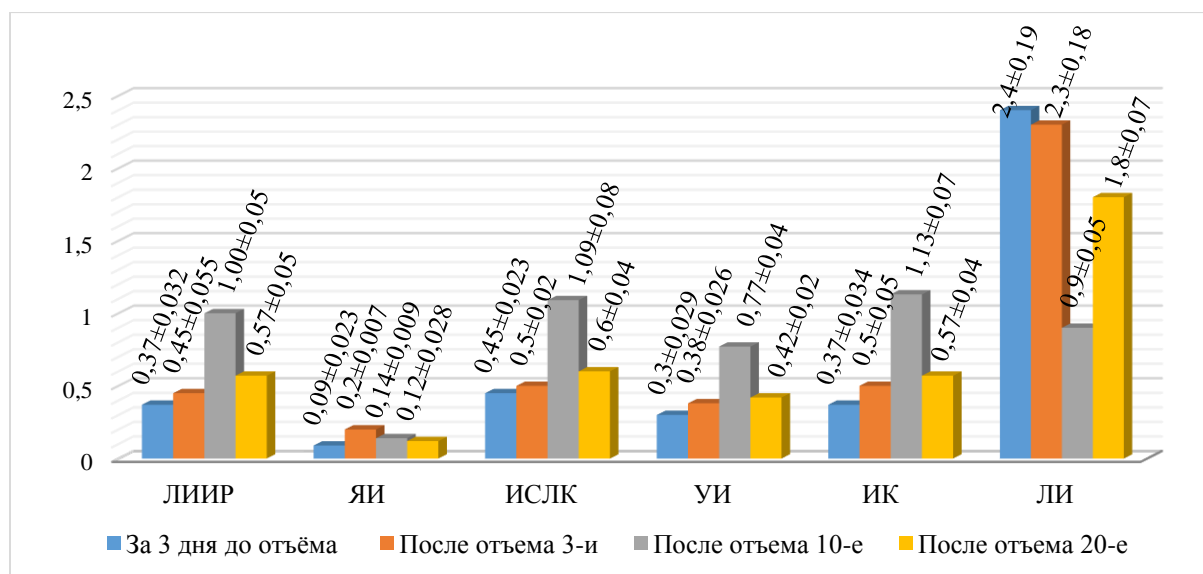
В процессе адаптации животных к новым условиям существования изменения происходят в интегральных лейкоцитарных индексах, отражающих степень выраженности эндогенной интоксикации и неспецифической реактивности организма.

После стрессового воздействия большинство индексов эндотоксикоза имели тенденцию к повышению (рисунок 1).

Так, ЛИИР, отражающий процессы деградации и уровень эндотоксикоза, превышал предотъёмный уровень на 3-й день на 21,6%, 10-й - в 2,7 раза, на 20-е сутки хотя и снизился по сравнению с предыдущим показателем на 75,4%, но был выше исходного значения на 54,1%. Дополнением к ЛИИР является ядерный индекс Г.Д. Даштаянца, характеризующий скорость регенерации нейтрофилов и моноцитов, а также продолжительность их циркуляции в кровяном русле (Е.А. Ткаченко, 2014; А.П. Жуков, 2016; Н.П. Шишкина, 2019), на 3-и, 10-е и 20-е сутки после перевода животных на дорашивание был выше исходного уровня в 2,2 раза,

на 55,6 и 33,3%. Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), свидетельствующий о нарушении иммунологической реактивности, в указанные сроки после стрессового воздействия превышал предотъёмный показатель на 11,1%, в 2,4 раза и на 33,3%, то есть как и ЛИИР наиболее высоким был на 10-е сутки и после снижения на 20-й день на 81,7% был выше сходного уровня.

Рисунок 1 – Интегральные лейкоцитарные индексы эндогенной интоксикации у поросят, усл.ед.



Уровень интоксикации (УИ), характеризующий суммарное значение ЛИИР, ЯИ и ИСЛК, во все сроки исследований превышал предотъёмный показатель на 26,7%, в 2,6 раза и на 40,0% соответственно.

Индекс Кребса (ИК), косвенно отражающий состояние факторов специфического иммунитета и активность фагоцитарных реакций повысился на 35,1%, в 3,1 раза и на 54,1% на 3-и, 10-е и 20-е сутки после стрессового воздействия соответственно.

Из изученных тестов эндотоксикоза только лейкоцитарный индекс (ЛИ), отражающий взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, был ниже на 66,7% предотъёмного показателя на 10-й день после стрессового воздействия, что свидетельствовало о повышении факторов

клеточной защиты организма, а на 20-е сутки имел тенденцию к увеличению, но не достигал исходного показателя.

Таким образом, большинство интегральных гематологических индексов эндотоксикоза у поросят после стрессового воздействия повышались особенно на 10-е сутки с последующим снижением на 20-й день, но в указанный срок превышали предотъемные значения, что свидетельствует о незавершившейся стресс-реакции.

Технологический стресс, связанный с отъемом и переводом поросят на дорашивание, оказал существенное влияние на интегральные лейкоцитарные индексы неспецифической реактивности организма (таблица 2).

Таблица 2 -Интегральные лейкоцитарные индексы неспецифической реактивности у поросят, усл.ед.

Показатели	Сроки исследований (сутки)			
	за 3 дня до отъема	после отъема и перевода на дорашивание		
		3-и	10-е	20-е
ИСНМ	26,33±1,86	10,3±0,66***	24,8±0,59***	35,3±2,08***xx
ИСЛЭ	28,7±6,92	16,9±1,8	18,3±1,34	37,0±3,02***xxx
ИСЛМ	34,2±1,45	19,5±0,22***	22,85±0,84**	42,0±1,53***x
ИИР	35,3 ±1,52	20,64±0,85***	24,1±1,02*	32,03±1,82**
ИБ	22,8±1,08	25,5±2,21	10,66±0,54***	21,49±2,01***
ИА	2,88±0,18	2,15±0,19*	0,98±0,06***	1,98±0,13***xx
ИС	0,35±0,022	0,47±0,04*	1,04±0,07***	0,51±0,04***xx

Примечание: * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 – по отношению к предыдущему периоду, x p<0,05, xx p<0,001, xxx p<0,0001 – по отношению к показателям до отъема

Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), характеризующий состояние компонентов микрофагально-макрофагальной системы, достоверно снизился на 3-и сутки после стрессового воздействия в 2,6 раза, на 10-й и 20-й дни увеличился по сравнению с предыдущими показателями в 2,4 и на 42,3% соответственно, превысив на 20-е сутки предотъемный показатель на 34,1%.

Значение индекса ИСЛЭ, выражающего отношение количества лимфоцитов к числу эозинофилов, снизилось на 3-й и 10-й дни на 69,8 и 56,8% после чего на 20-й день увеличилось, превысив предотъемный показатель на 28,9%.

Лимфоцитарно-моноцитарный индекс (ИСЛМ) на 3-и и 10-й дни был также ниже исходного уровня на 75,4 и 49,7% соответственно, а на 20-е сутки достоверно увеличился, превысив предотъемный показатель на 22,8%.

Индекс иммунореактивности (ИИР), представляющий собой соотношение суммы (%) лимфоцитов и эозинофилов к моноцитам, достоверно снизился на 3-и сутки после стрессового воздействия на 71,0%, в последующем на 10-й и 20-й дни повысился по сравнению с предыдущим показателем на 16,8 и 32,9% соответственно, но на 20-е сутки был ниже исходного уровня на 10,2%.

Индекс Бредекка (ИБ), характеризующий отношение количества лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, повысился на 3-и сутки на 11,8%, на 10-й день достоверно снизился по сравнению с предыдущим показателем в 2,4 раза, а на 20-е сутки увеличился в 2,0 раза, но был на 6,1% ниже предотъемного показателя.

Индекс адаптации (ИА), представляющий суммарный показатель неспецифической реактивности, во все сроки исследований был ниже исходного уровня на 34,0%, в 2,94 раза и на 45,5%, что свидетельствует о её существенном снижении под влиянием технологического стресса.

Индекс стресса (ИС), отражающий взаимоотношение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, во все сроки исследований превышал предотъемный показатель на 34,3%, в 3,0 раза и на 45,7%, что указывает на выраженную стресс-реакцию, приводящую к супрессии факторов неспецифической резистентности организма.

Следовательно, индексы неспецифической реактивности организма пороят, характеризующие состояние компонентов микрофагально-макрофагальной системы, соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, и отражающие взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса, после снижения на 3-и или на 3-и и 10-е сутки, связанного с воздействием технологического стресса, на 20-й день увеличивались, превышая предотъемный показатель. Интегральные индексы, характеризующие иммунореактивность и функциональное состояние

организма после достоверного снижения на 3-и и 10-е сутки соответственно, повышались на 20-е сутки, но не достигали исходного уровня. Повышение индекса, отражающего взаимоотношение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, и снижение индекса, представляющего суммарный показатель неспецифической реактивности, во все сроки исследований свидетельствуют о выраженной стресс-реакции, которая способствует развитию иммунодефицитного состояния и возникновению заболеваний различной этиологии (Ю.Ю. Владимирова, 2022).

При оценке влияния отъёма и перевода на доразривание на биохимический статус у поросят (таблица 3) отмечено снижение уровня общего белка на 3-и, 10-е и 20-е сутки после отъёма на 10,9; 13,6 и 7,3% соответственно.

Таблица 3- Биохимические показатели крови у поросят

Показатели	Сроки исследований (сутки)			
	за 3 дня до отъёма	после отъёма и перевода на доразривание		
		3-и	10-е	20-е
Общий белок, г/л	63,3±1,77	54,7±1,56	52,3±0,68 ^{xx}	58,7±0,72
Альбумины, %	54,7±0,85	52,0±1,14	48,2±0,75 ^{xxx}	43,2±0,97 ^{xxx}
α- глобулины, %	16,3±0,17	13,6±0,92 ^{xxx}	15,2±0,73 ^x	17,9±0,7 ^x
β- глобулины, %	18,7±0,64	21,3±0,59 ^x	23,0±0,60 ^{xx}	24,7±0,70 ^{xxx}
γ- глобулины, %	10,4±0,07	12,9±0,97 ^{xx}	13,6±0,69 ^{xxx}	14,0±0,1 ^{xxx}
Коэффициент А/Г	1,20:1	1,08:1	0,93:1	0,76:1

Примечание: ^x- p<0,05, ^{xx}- p<0,01, ^{xxx}- p<0,001 по отношению к показателям до отъёма

Изменения в протеинограмме характеризовались снижением количества альбуминов, поддерживающих коллоидно-осмотическое давление плазмы и объема циркулирующей крови и играющих значительную роль в детоксикации организма, на 3-й, 10-й и 20-й день после стрессового воздействия на 13,5; 4,9 и 21,0% соответственно.

Величина α-глобулинов, участвующих в процессах системы свертывания крови и системы комплемента, транспортной и регуляторной функций, достоверно снижалась на 3-и сутки на 16,6% и восстанавливалось только к 20-м суткам после перевода на доразривание.

Число β -глобулинов, к которым относятся некоторые белки системы свёртывания крови и большинство компонентов системы активации комплемента, увеличилось во все сроки после стрессового воздействия на 37,2; 13,9 и 32,1% соответственно.

Количество γ -глобулинов, содержащих антитела и обеспечивающих гуморальную защиту организма от инфекции и чужеродных веществ также превышало предотъемную величину на 3-й, 10-й и 20-й дни на 24,0; 30,8 и 34,6%.

Изменения в содержании альбуминов и глобулиновых фракций отразились на значении коэффициента альбумины/глобулины, который снижался на 3-и, 10-е и 20-е сутки после отъёма и перевода на дорацивание на 10,0; 22,5 и 36,7% соответственно.

При изучении гуморального звена неспецифической защиты установлено (таблица 4), что ее интегральный показатель – бактерицидная активность сыворотки крови повышалась на 2,7; 10,8 и 8,4%, что свидетельствует о высоком напряжении гуморального иммунитета.

Таблица 4- Показатели неспецифической гуморальной защиты у поросят

Показатели	Сроки исследований (сутки)			
	за 3 дня до отъёма	после отъёма и перевода на дорацивание		
		3-и	10-е	20-е
БАСК, %	78,6±1,84	80,7±1,74	87,1±1,53 ^{xx}	85,2±1,52 ^{xx}
ЛАСК, мкг/мл	1,34±0,32	2,47±0,43 ^x	3,09±0,20 ^{xxx}	3,43±0,18 ^{xxx}
КАСК, %	6,23±0,63	7,43±0,77	6,25±0,19	7,63±0,17 ^x
Общие ИГ, мг/мл	26,5±1,9	25,1±1,7	27,5±0,9	30,2±1,5
ЦИК, 3,5% мг/мл	0,15±0,03	0,28±0,015 ^{xx}	0,34±0,032 ^{xx}	0,32±0,05 ^x
ЦИК, 4% мг/мл	0,16±0,01	0,21±0,013 ^{xx}	0,29±0,021 ^{xxx}	0,41±0,077 ^{xx}
ЦИК, 3% мг/мл	0,18±0,01	0,23±0,021 ^x	0,35±0,033 ^{xxx}	0,37±0,05 ^{xx}
ЦИК С4/С3	0,87±0,058	0,89±0,05	0,83±0,18	1,2±0,05 ^{xx}

Примечание: ^x- p<0,05, ^{xx}- p<0,01, ^{xxx}- p<0,001 по отношению к показателям до отъёма

Лизоцимная активность сыворотки крови у поросят после отъёма достоверно повышалась по сравнению с предотъемным показателем на 3-и, 10-е и 20-е сутки в 1,8 раза, 2,3 и 2,6 раза. Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении

комплементарной активности сыворотки крови, которая была достоверно выше на 3-и сутки в 2,7 раза и 20-е сутки на 22,5%.

Содержание общих иммуноглобулинов незначительно изменялось на 3-и и 10-е сутки, а на 20-й день превышало показатель до отъема на 14,0%, что также свидетельствует об активации гуморального иммунитета (А.Г.Шахов, 2019).

Уровень циркулирующих иммунных комплексов, представляющих собой комплекс антиген-антител и являющихся маркером иммунного ответа (В.Ю. Сафонова, 2003), у поросят был выше доотъемных значений - на 3-й день крупных (3,0%), средних (3,5%) и мелких (4,0%) ЦИК на 27,8; 86,7 и 31,3%, на 10-й день – в 1,94 раза; 2,27 и 1,81 раза; на 20-й день – в 2,06 раза; 2,13 и 2,56 раза соответственно.

Причём коэффициент их патогенности (отношение ЦИК С4/С3) на 3-и и 10-е сутки после стрессового воздействия менялся незначительно, а к 20-му дню повысился, став больше исходной величины на 37,9% за счет мелкодисперсных комплексов, имеющий высокий характер патогенности за счёт низкой активации комплемента, по сравнению с крупными ЦИК, и длительной циркуляции в кровяном русле (Ю.В. Скибо, 2013).

При изучении клеточного звена неспецифической защиты установлено (таблица 5), что фагоцитарная активность лейкоцитов оставалась на предотъемном уровне, а показатели поглотительной способности фагоцитов - фагоцитарный индекс и фагоцитарное число увеличились на 10-е сутки после отъема и перевода их на дорращивание на 17,5 и 18,2% (А.Г. Шахов, 2020). Повышение поглотительной способности нейтрофилов обусловлено увеличением активности комплемента и содержания β -глобулинов, входящих в группу острофазных белков и может быть связано с накоплением в организме поросят эндотоксинов, активирующих систему полинуклеарных нейтрофилов и стимулирующих фагоцитоз (Б.Г. Андрюков, 2016).

Показатель спонтанного НСТ-теста, отражающий состояние кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов крови *in vitro*, а

также степень активации внутриклеточной НАДФ-Н оксидазной антибактериальной системы, был достоверно выше предотъемного показателя во все сроки исследований на 46,9; 17,5 и 33,1%.

Таблица 5 - Показатели неспецифической клеточной защиты у поросят

Показатели	Сроки исследований (сутки)			
	за 3 дня до отъема	после отъема и перевода на доращивание		
		3-и	10-е	20-е
ФАН, %	88,0±0,82	86,5±1,11	88,5±1,51	89,0±1,72
ФИ	6,3±0,27	6,0±0,29	7,4±0,28 ^{xx}	6,1±0,17
ФЧ	5,5±0,27	5,2±0,19	6,5±0,21 ^x	5,4±0,24
сп НСТ -тест, %	16,0±0,41	23,5±1,06 ^{xxx}	18,8±1,04 ^x	21,3±1,03 ^{xx}
ст НСТ- тест,%	26,0±1,97	34,4±1,73 ^{xx}	26,3±1,65	35,0±1,15 ^{xx}
ПР	1,62±0,07	1,46±0,15	1,4±0,09 ^x	1,65±0,11

Примечание: ^x- p<0,05, ^{xx}- p<0,01, ^{xxx}- p<0,001 по отношению к показателям до отъема

Значение стимулированного НСТ-теста, характеризующего потенциальную способность фагоцитов продуцировать активные формы кислорода в ответ на действие антигенного раздражителя, было значительно выше предотъемного уровня на 3-й и 20-й дни на 32,3 и 34,6% соответственно.

Функциональный резерв клеток, представляющий собой отношение между числом стимулированных диформазанпозитивных фагоцитов и количеством спонтанных диформазанпозитивных клеток, имел тенденцию к снижению на 3-и и 10-е сутки на 9,9 и 13,6% после отъема и перевода их на доращивание и восстанавливался на 20-е сутки.

При изучении клеточного иммунитета у поросят на 3-й день после отъема и перевода их на доращивание наблюдали снижение абсолютного числа лейкоцитов на 16,2% с последующим достоверным увеличением его на 10-й и 20-й дни на 89,2 и 94,6% по сравнению с показателем на 3-и сутки, свидетельствующим о повышении клеточной защиты (таблица 6).

Абсолютное количество лимфоцитов, являющихся одним из основных показателей клеточного иммунитета и участвующих во всех иммунологических реакциях, после незначительного снижения на 3-й день после стрессового

воздействия имело тенденцию к повышению на 10-е сутки, и достоверно увеличилось на 20-й день, превысив фоновый показатель на 65,5 %, что указывает на мобилизацию организма при стресс-реакции и напряженность адаптационных механизмов у поросят.

Таблица 6- Показатели клеточного иммунитета у поросят

Показатели	Сроки исследований (сутки)			
	за 3 дня до отъёма	после отъема и перевода на доращивание		
		3-и	10 -е	20-е
Лимфоциты, $10^9/л$	6,9±0,73	6,3±0,72	7,6±0,77	11,4±0,98**
Лейкоциты, $10^9/л$	11,1±0,64	9,3±0,98	17,6±0,95***xx	18,1±2,60xx
Т-лим %	46,3±0,63	44,0±0,91*	42,5±0,63xxx	46,5±1,04**
абс., $10^9/л$	3,2±0,33	2,8±0,52	3,25±0,34	5,27±0,79*x
Ттфч., %	13,0±1,080	10,0±0,71*	12,8±0,71**	11,5±0,25
абс., $10^9/л$	0,41±0,05	0,29±0,07	0,42±0,07	0,62±0,14
Ттфр.,%	35,75±0,85	34,75±0,85	29,0±0,82***xx	35,0±1,3***
абс., $10^9/л$	1,13±0,11	0,98±0,12	0,94±0,09	1,86±0,32**x
Ттфр/тфч	2,75:1±0,1	3,48:1±0,12**	2,3:1±0,16***x	3,1:1±0,3**
В-лим	12,5±0,65	10,3±0,48**	16,75±0,85***	18,0±0,4xx
абс., $10^9/л$	0,86±0,1	0,66±0,12	1,29±0,17***x	2,04±0,3***

Примечание: ^x- p<0,05, ^{xx}- p<0,01, ^{xxx}- p<0,001 по отношению к показателям до отъёма;

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 по отношению к предыдущему периоду

Относительное содержание Т-лимфоцитов на 3-и и 10-е сутки после отъёма и перевода на доращивание снизилось на 5,1 и 8,8 %, что указывало на нарушение дифференцировки тимоцитов в зрелые клетки, а на 20-й день вернулось к исходному значению (А.Г. Шахов, 2020). Вместе с тем, абсолютное число Т-лимфоцитов сократилось только на 3-й день на 12,5%, а затем на 10-е увеличилось на 16,1% и на 20-е сутки оно превосходило предотъёмный показатель на 64,7%. Перечисленные изменения связаны с проявлением общей реакции организма – лейкоцитоза и лимфоцитоза.

В ходе адаптации поросят к новым условиям содержания отмечались изменения и в уровне субпопуляций Т-лимфоцитов. Относительное количество Т-хелперов 2 типа (Ттфч), обладающих супрессивной активностью, достоверно снизилось на 23,1% на 3-и сутки, вслед за этим на 10-й день увеличилось на 28,0%, а после этого к 20-м суткам уменьшилось на 10,2%. К исходу третьей

недели после отъёма число Ттфч-лимфоцитов стало ниже предотъёмного уровня на 11,5%.

Абсолютное количество Ттфч-клеток снизилось на 3-и сутки на 29,3%, а на 10-й и 20-й дни регистрировали повышение их числа на 44,8% и 47,6% соответственно.

Относительное число Т-хелперов 1 типа (Ттфр), продуцирующих набор провоспалительных цитокинов и стимулирующих действие цитотоксических Т-клеток и макрофагов (Ю.Н. Федоров, 1996), незначительно снизилось на 3-й день, а в последствии достоверно сократилось на 16,5% на 10-е сутки, и возросло на 20,7% к 20-й дню, приблизившись к показателю до отъёма (А.Г. Шахов и соавт., 2020).

Аналогичные изменения установлены и в отношении абсолютного содержания Т-хелперов, уровень которых был ниже на 3-й и 10-й дни на 13,3 и 4,1% соответственно, а к 20-му дню вырос на 97,9%, превысив фоновый показатель на 64,6%. На 3-и сутки после стрессового воздействия отмечалось снижение супрессивной активности Т-лимфоцитов, на что указывала наиболее высокая величина соотношения между Ттфр- и Ттфч - клетками ($3,48:1 \pm 0,19$) в этот период. На 10-е сутки оно достоверно снизилось ($2,3:1 \pm 0,16$), что указывало на повышение супрессивной активности Т-лимфоцитов, а на 20-е сутки увеличилось на 34,8% по сравнению с предыдущим показателем и превысило предотъёмный уровень на 12,7%, что связано с понижением относительного количества Т-супрессоров и восстановлением клеточной защиты (А.Г. Шахов и соавт., 2020).

Абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов, играющих важную роль в реализации иммунного ответа и выработке специфических антител, также претерпело изменения в результате отъёма поросят от свиноматок и перевода их на доразивание. На 3-й день после стрессового воздействия зафиксировано снижение абсолютного и относительного уровня В-клеток на 23,3 и 18,0%, затем на 10-е сутки выявлено значительное увеличение их содержания на 95,5 и 63,4% и

на 20-е - на 58,1 и 7,5% соответственно. Выявленные изменения сочетались с ростом концентрации общих иммуноглобулинов в сыворотке крови. К концу изучаемого периода абсолютное и относительное число В-лимфоцитов превышало в 2,37 раза и на 44,0% значения до отъёма.

При изучении цитокинового профиля у поросят при отъеме и переводе на дорращивание установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β и TFN- α на 3-и и 10-е сутки на 4,5 и 10,3%; 5,7 и 11,4% соответственно (таблица 7).

Таблица 7- Цитокиновый профиль у поросят, пг/мл

Показатели	Сроки исследований (сутки)			
	за 3 дня до отъёма	после отъема и перевода на дорращивание		
		3-и	10-е	20-е
IL-1 β	11,1 \pm 0,4	11,8 \pm 0,06	12,4 \pm 0,16**	10,8 \pm 0,36***
IL-2	12,6 \pm 0,96	9,8 \pm 0,75*	7,8 \pm 0,83***	8,7 \pm 0,31**
IL-4	3,3 \pm 0,19	2,9 \pm 0,13*	3,9 \pm 0,22***	3,8 \pm 0,38
IL-10	20,2 \pm 0,13	19,6 \pm 0,13**	21,5 \pm 0,37	23,4 \pm 0,33***
TFN- α	3,5 \pm 0,16	3,7 \pm 0,11	3,9 \pm 0,09	3,4 \pm 0,14
IFN- γ	117,5 \pm 3,49	129,0 \pm 6,14	132,3 \pm 8,87	114,1 \pm 4,94*

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ по отношению к предыдущему периоду

Аналогичные изменения отмечали и в концентрации провоспалительного цитокина IFN- γ (9,8 и 12,6%). Концентрация цитокина IL-2, стимулирующего клеточный иммунный ответ, в эти же сроки снизилась на 22,2 и 20,4% соответственно. Установленное повышение уровня провоспалительных цитокинов и снижение содержания IL-2 на 3-и и 10-е сутки после перевода на дорращивание обусловлено действием окислительного стресса (J.I. Pedera, 2006, Т.В. Копытова, 2011). При этом, по мнению ряда авторов (J.L. Cracowski, 2000, Y. Wan, 2004, H.M.I. Ibrahim, 2013), повышение при стрессе уровня цитокинов, являющихся первичными медиаторами провоспалительного и противовоспалительного ответов, стимулирует образование и активацию различных вторичных медиаторов, в том числе свободнорадикальных молекул. Кроме того, под действием провоспалительных цитокинов повышается активность фермента NO-синтазы и увеличивается синтез NOx, обладающего

антиоксидантными свойствами, что приводит к снижению окислительного стресса (Р.К.М. Аль-Акрас, 2014).

Динамика изменений содержания IL-4, определяющего развитие гуморального иммунитета, характеризовалась снижением его количества у поросят на 3-и сутки на 12,1% и повышением на 10-е сутки на 34,5%. Известно, что IL-4 подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, в частности IL-1, и стимулирует образование его рецепторного антагониста (С.А. Кетлинский, 2008).

Уровень противовоспалительного IL-10, являющегося антагонистом цитокинов воспаления, увеличился на 10-е и 20-е сутки после отъема на 9,7 и 19,4%, что обусловлено компенсаторной реакцией, направленной на ингибирование избыточного синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF- α . Выявленное повышение уровня противовоспалительных цитокинов IL-4 на 10-е и IL-10 на 10-е и 20-е сутки связано с увеличением лейкоцитарных индексов эндогенной интоксикации и является физиологической адаптационно-компенсаторной реакцией организма (Т.В. Копытова, 2011).

На 20-е сутки, по сравнению с предыдущими показателями, установлено снижение уровня IL-1 β , IFN- γ и TNF- α на 12,9; 13,8 и 12,8% соответственно, при увеличении концентрации IL-2 на 11,5%, стимулирующего пролиферацию и дифференцировку активированных Т-лимфоцитов в эффекторные Th-лимфоциты или цитотоксические Т-клетки, крупные гранулярные лимфоциты, макрофаги и В-клетки.

Проведенными исследованиями установлено, что технологический стресс, вызванный отъемом поросят и переводом на доращивание, сопровождается изменениями в цитокиновом профиле и характеризуется повышением содержания в крови провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β , γ -интерферона и TNF- α , снижением уровней интерлейкина-2 и интерлейкина-4, стимулирующих соответственно клеточный и гуморальный иммунитет, и противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (S.V. Shabunin, 2020). Последующее снижение количества интерлейкина-1 β , TNF- α и γ -интерферона и повышение уровней IL-2,

а также П-4 и П-10, превосходящее уровень до отъёма, указывало на активацию гуморальных факторов иммунитета.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при отъёме поросят от свиноматок и переводе их на доращивание происходит развитие стресс-реакции, затрагивающей все системы организма. При этом большинство изученных показателей гемоморфологического, биохимического и иммунного статуса у поросят к исходу третьей недели после стрессового воздействия остаются выше предотъемного уровня, что свидетельствует о продолжающейся стресс-реакции и напряжении механизмов адаптации у животных, и также может быть связано с возрастными изменениями и воздействием циркулирующих в среде обитания животных микроорганизмов.

3.2. Влияние перевода поросят с доращивания на откорм на иммунный статус и цитокиновый профиль

При исследовании морфологических показателей крови (таблица 8) у животных на 3-и сутки после стрессового воздействия не отмечено изменений числа лейкоцитов, в то время как количество палочкоядерных нейтрофилов увеличилось на 32,9% , а сегментоядерных – стало ниже на 12,2% (А.Г. Шахов и соавт., 2020).

Таблица 8- Морфологические показатели крови у поросят

Показатели	За 3 дня до перевода на откорм	Сроки после перевода на откорм (сутки)		
		3-и	10-е	20-е
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	16,3±0,75	16,1±0,75	18,9±1,56	17,2±0,89
Нейтрофилы:				
юные, %	0,0	0,0	0,0	0,0
палочкоядерные, %	7,0±0,7	9,3±0,47 ^{xx}	9,5±0,87 ^x	7,0±0,41 ^{**}
сегментоядерные, %	29,5±2,63	26,3±0,62	29,3±2,53	29,8±0,75
Эозинофилы, %	1,3±0,41	1,3±0,40	2,5±0,25 ^{*x}	1,5±0,29 ^{**}
Базофилы, %	0,0	0,0	0,0	0,0
Моноциты, %	1,1±0,3	0,5±0,10 ^x	1,3±0,48	2,0±0,32 ^x
Лимфоциты, %	61,3±3,14	62,8±0,85	57,3±3,41	58,8±1,38

Примечание: *p<0,05, **p<0,001, – по отношению к предыдущему периоду,
^xp<0,05, ^{xx}p<0,001, – по отношению к показателям до откорма

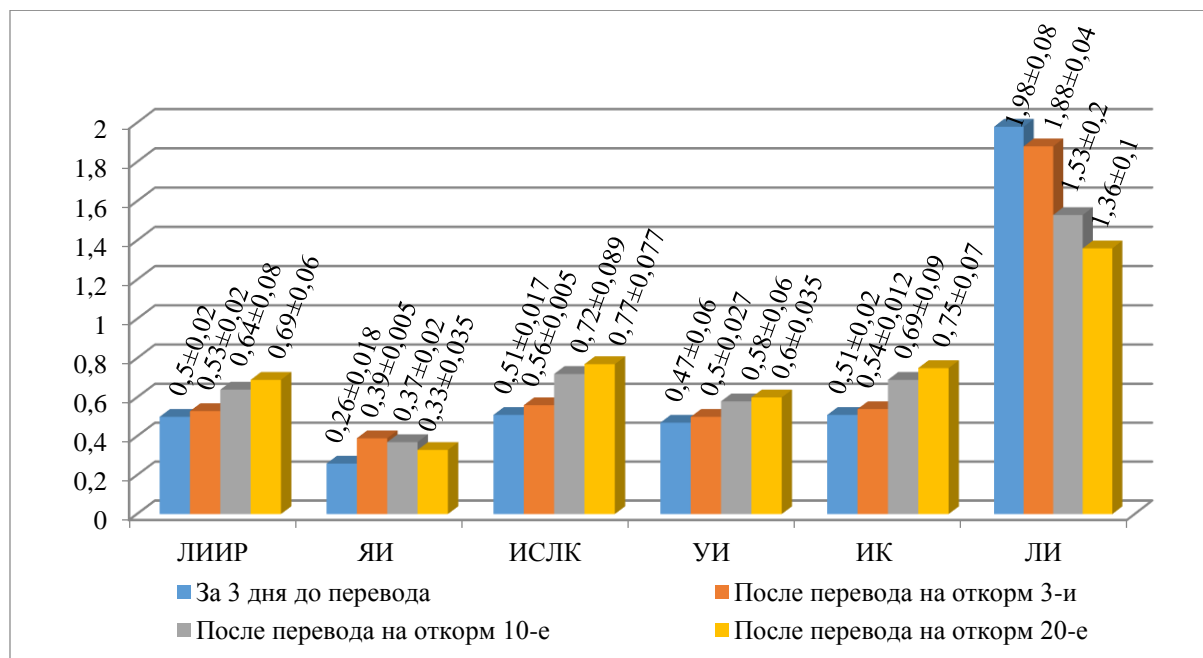
Наблюдавшийся лейкоцитоз на 10-й день произошел за счёт увеличения палочкоядерных лейкоцитов на 35,7%, а на 20-е сутки - сегментоядерных нейтрофилов на 4,4%, что связано с усилением генерации в костном мозгу и последующей миграцией нейтрофильных лейкоцитов в систему циркулирующей крови для осуществления фагоцитарной функции. Уровень эозинофилов, которые являются отрицательными модуляторами воспалительного процесса, у поросят на 10-й день после перевода на откорм повысился по сравнению с фоном в 1,9 раза, что указывало на усиление восприимчивости их к бактериальным патогенам, а на 20-е сутки снизился на 40,0% по сравнению с предыдущим показателем. Относительное количество моноцитов, являющихся предшественниками тканевых макрофагов и осуществляющих фагоцитарную, антигенпредставляющую и репаративную функции, существенно (в 2,2 раза)

снизилось на 3-й день после стрессового воздействия, в последующем повысилось на 10-е и 20-е сутки по сравнению с фоновым показателем на 13,6 и 81,8% соответственно, что свидетельствовало о мобилизации мононуклеарных фагоцитов. Относительное содержание лимфоцитов, играющих важную роль в формировании иммунных реакций, незначительно снижалось на 10-е и 20-е сутки после воздействия стресс-фактора на 6,5 и 4,1% соответственно, что связано с ростом числа нейтрофильных лейкоцитов (А.Г. Шахов и соавт., 2020).

Технологический стресс, связанный с переводом поросят с доразивания на откорм, оказал существенное влияние на интегральные индексы эндогенной интоксикации и неспецифической реактивности.

Индексы эндотоксикоза ЛИИР и ИСЛК повышались на 3-й, 10-й и 20-й дни после стрессового воздействия и превышали исходные показатели на 6,0; 28,0 и 38,0% и на 9,8; 41,2 и 51,0% соответственно (рисунок 2).

Рисунок 2 – Интегральные лейкоцитарные индексы эндогенной интоксикации, усл.ед.



Ядерный индекс, отражающий скорость регенерации нейтрофилов и моноцитов и продолжительность их циркуляции в кровяном русле (Е.А.

Ткаченко, 2014), на 3-и, 10-е и 20-е сутки после перевода животных на доращивание был выше исходного уровня на 50,0; 42,3 и 26,9%.

Уровень интоксикации (УИ), объединяющий показатели ЛИИР, ЯИ и ИСЛК, также превышал предотъемный показатель на 3-и, 10-е и 20-е сутки на 6,4, 23,4 и на 27,7% соответственно.

Индекс Кребса (ИК), выражающий отношение суммарного содержания нейтрофилов к лимфоцитам, на 3-и, 10-е и 20-е сутки после стрессового воздействия повысился на 35,1%, в 3,1 раза и на 54,1%.

Лейкоцитарный индекс, отражающий взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, наоборот снижался во все сроки исследований на 5,2; 29,4 и 45,6%, что свидетельствовало о превалировании клеточного звена иммунного ответа.

Таким образом, все индексы эндогенной интоксикации, за исключением ЛИ, у поросят после стрессового воздействия повышались, особенно на 10-е и 20-е сутки и превышали уровень до отъема на конец исследуемого периода, что указывало на активацию факторов клеточного звена иммунного ответа и на продолжение стресс-реакции.

Интегральные индексы неспецифической реактивности также претерпевали изменения под воздействием технологического стресса (таблица 9).

ИСНМ, показывающий соотношение нейтрофилов и моноцитов, на 3-й день после перевода животных на откорм незначительно повысился на 3,5%, а на 10-е и 20-е сутки снизился по сравнению с предыдущим показателем на 11,4 и 11,9%, что указывало на преобладание компонентов макрофагальной системы.

ИСЛЭ, ориентировочно отражающий соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, во все сроки был ниже предотъемного показателя, особенно на 10-е и 20-е дни: на 3,7%; в 2,5 и в 2,56 раза.

ИСЛМ, отражающий взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса, после незначительного повышения на 3-и

сутки после стрессового воздействия на 4,9% существенно снижался на 10-й и 20-й дни по сравнению с предыдущим показателем на 21,1 и 19,9%.

Таблица 9 - Интегральные лейкоцитарные индексы неспецифической реактивности у поросят, усл.ед.

Показатели	За 3 дня до перевода на откорм	Сроки после перевода на откорм (дни)		
		3-и	10-е	20-е
ИСНМ	33,33±0,88	34,5±0,57	30,96±3,38	27,67±6,77
ИСЛЭ	56,0±1,0	54,0±0,58	22,83±1,84***	21,9±1,2 ^{xxx}
ИСЛМ	51,25±1,0	53,75±0,48*	44,38±1,8***	37,0±1,6 ^{**xxx}
ИИР	62,5±1,22	47,96±0,34***	48,0±1,6	28,63±1,84 ^{**xxx}
ИБ	8,75±0,64	6,9±0,39 ^x	6,29±0,25 ^{xx}	6,44±0,32 ^{xx}
ИА	2,08±0,14	2,53±0,05**	2,03±0,29	1,88±0,06
ИС	0,48±0,02	0,4±0,009**	0,52±0,04*	0,53±0,02

Примечание: * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 – по отношению к предыдущему периоду, ^xp<0,05, ^{xx}p<0,001, ^{xxx}p<0,0001 – по отношению к показателям до откорма

ИИР, отражающий функциональную активность иммунной системы и характеризующий соотношение клеток-продуцентов цитокинов и факторов детоксикации (лимфоцитов к моноцитам и эозинофилам) (А.В. Сукало, 2007) во все сроки исследований был достоверно ниже исходного уровня на 30,3; 30,2% и в 2,2 раза, что свидетельствует об ограниченности резервов адаптации.

Индекс Бредекка (ИБ), представляющий отношение количества лимфоцитов к палочкоядерным нейтрофилам и характеризующий функциональное состояние организма, был ниже исходного показателя во все сроки исследования на 21,1; 28,1 и 26,4%.

Индекс адаптации, являющийся суммарным показателем неспецифической реактивности, после повышения на 3-й день после стрессового воздействия на 21,6%, снижался на 10-е и 20-е сутки по сравнению с предыдущим показателем на 24,6 и 8,0% и был на 20-й день ниже предотъемного значения на 10,6%.

Индекс стресса, характеризующий взаимоотношение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, на 3-и сутки снизился на 20,0%, а на 10-й и 20-й дни превышал трехсуточный показатель на 30,0 и 32,5% и исходный уровень на 20-е сутки на 10,4%.

Таким образом, индексы неспецифической реактивности у поросят, свидетельствующие о состоянии компонентов микрофагально-макрофагальной системы и о взаимоотношении аффлекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса после незначительного повышения на 3-й день, значительно снизились на 10-е и 20-е сутки. Интегральные индексы, характеризующие иммунореактивность и функциональное состояние организма, а также соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов во все сроки исследования были ниже предотъемного уровня. Снижение индекса, представляющего суммарный показатель неспецифической реактивности и повышение индекса, отражающего взаимоотношение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, свидетельствуют о наличии выраженной стрессорной реакции, которая может привести к развитию иммунодефицитного состояния и возникновению заболеваний различной этиологии.

В ходе изучения динамики параметров белкового обмена выявлено (таблица 10), несущественное снижение концентрации общего белка на 3-й день адаптации на 3,4%, тенденция к увеличению на 10-е сутки на 4,0% и достоверное повышение к концу исследуемого периода на 15,6%, обусловленное активацией синтетических процессов в печени (А.Г. Шахов и соавт., 2020).

Содержание альбуминов, являющихся основными белками крови и важнейшим фактором плазменной детоксикации, при несущественном снижении на 3-й и 10-й дни на 2,4 и 5,8% соответственно, к 20-м суткам увеличилось, достигнув фонового уровня.

Уровень α -глобулиновой фракции, содержащей острофазные белки повысился на 3-и сутки на 9,4%, а в последствии снизился к 10-м суткам на 10,8%, и к 20-м – на 28,0%. Число β -глобулинов, включающих в себя компоненты системы комплемента и часть иммуноглобулинов, имело тенденцию к повышению во все сроки исследований, а γ -глобулинов, обеспечивающих

гуморальный иммунитет, было минимальным на 3-й день (снизилось на 18,0%), а на 10-е и 20-е сутки превышало этот показатель на 35,1 и 43,0% соответственно.

Таблица 10 – Биохимические показатели крови у поросят

Показатели	За 3 дня до перевода на откорм	Сроки после перевода на откорм (сутки)		
		3-и	10-е	20-е
Белок, г/л	65,6±1,97	64,3±1,4	66,9±2,56	74,3±2,2**
Альбумины, %	46,5±1,13	45,4±1,08	43,8±1,99	46,0±1,05
Глобулины %				
α, %	17,0±0,57	18,6±0,37	16,6±1,22	13,4±0,7***
β, %	22,6±1,0	24,6±0,51	24,8±1,31	24,9±0,91
γ, %	13,9±1,27	11,4±0,72*	15,4±1,98*	16,3±1,21**
Коэффициент	0,87:1	0,83:1	0,78:1	0,85:1

Примечание: *p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 – по отношению к предыдущему периоду

Изменения под действием стресса у поросят отмечены и в показателях гуморальной неспецифической защиты (таблица 11). Бактерицидная активность сыворотки крови на 3-и сутки после перевода на откорм достоверно снизилась на 18,7%, затем на 10-й и 20-й дни отмечено её увеличение на 10,5 и 21,1% соответственно.

Таблица 11- Показатели гуморальной неспецифической защиты у поросят

Показатели	За 3 дня до перевода на откорм	Сроки после перевода на откорм (сутки)		
		3-и	10-е	20-е
БАСК, %	88,2±2,68	71,7±1,10***	79,2±1,07***	86,8±2,11**
ЛАСК, мкг/мл	3,2±0,18	3,68±0,08*	3,7±0,16	2,6±0,083***
КАСК, %	8,6±0,44	11,1±0,09	10,0±0,47*	8,8±0,24*
Общие ИГ,	31,7±1,97	31,9±2,41	35,6±2,02	33,5±2,31
ЦИК, 3,5%	0,3 ±0,02	0,31±0,001	0,48±0,04***	0,14±0,007***
ЦИК, 4% мг/мл	0,43±0,04	0,46±0,04	0,84±0,06***	0,27±0,02***
ЦИК, 3% мг/мл	0,37±0,03	0,44±0,04	0,8±0,05***	0,22±0,02***
ЦИК С4/С3	1,15±0,03	1,08±0,16	1,08±0,11	1,22 ±0,14

Примечание: *p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 – по отношению к предыдущему периоду

Активность комплемента, играющего важную роль в обеспечении устойчивости организма к инфекционным агентам, наоборот, на 3-й день адаптации животных к новым условиям достоверно повысилась на 21,9%, а в последующем снижалась на 10-й и 20-й дни на 9,9 и 12,0% по сравнению с

предыдущими показателями, но была незначительно выше фонового уровня, способствуя активации поглотительной функции фагоцитов.

Перевод на откорм и усиленная антигенная нагрузка на поросят в новых условиях содержания оказали влияние на увеличение лизоцимной активности сыворотки крови, которая на 3-и и 10-е сутки была выше на 15,6%. К 20-му дню активность лизоцима стала достоверно ниже на 29,7%, что обусловлено расходом фермента на инактивацию бактериальных патогенов, циркулирующих в окружающей среде (А.Г. Шахов и соавт., 2020).

Количество общих иммуноглобулинов на 3-й день после перевода животных на откорм соответствовало фоновому значению, а на 10-е и 20-е сутки повысилось на 11,6 и 5,0% соответственно, что также указывает на напряженное функционирование гуморальной системы защиты организма.

В ходе определения уровня циркулирующих иммунных комплексов, участвующих в формировании иммунного ответа путем взаимодействия с иммунокомпетентными клетками с помощью клеточных рецепторов (В.Ю. Сафонова, 2003), у поросят на 3-й день после перевода на откорм зафиксировано увеличение по отношению к фоновым показателям крупных (3,0%) и мелких (4,0%) ЦИК на 18,9 и 7,0%. В последствии на 10-е сутки отмечен значительный рост концентрации крупных, средних и мелких ЦИК в 1,8 раза, 1,5 и 1,8 раза соответственно и существенное уменьшение их содержания к 20-му дню на 72,5, 68,9 и 67,9%. Изменения в концентрациях мелких и крупных иммунных комплексов отразились на величине коэффициента патогенности ЦИК: на 3-й и 10-й дни отношение $C4/C3$ снизилось на 6,1% из-за более высокого уровня крупных комплексов, а на 20-е сутки стало больше, превысив фоновое значение на 6,1% за счет низкомолекулярных комплексов, имеющих высокую патогенность (А.Г. Шахов и соавт., 2020).

Также изменения у поросят после перевода на откорм выявлены и в клеточном звене неспецифического иммунного ответа (таблица 12). У них по сравнению с исходным показателем отмечена тенденция к снижению количества

активных фагоцитирующих нейтрофилов во все сроки после откорма, при этом ФИ и ФЧ были выше на 3-и сутки на 21,5 и 20,7%, на 10-й и 20-й дни на 7,6 и 5,2% соответственно. Усиление поглотительной способности нейтрофилов согласуется с повышением активности комплемента, играющего важную роль в процессе фагоцитоза.

Таблица 12- Показатели неспецифической клеточной защиты у поросят

Показатели	За 3 дня до перевода на откорм	Сроки после перевода на откорм (сутки)		
		3-и	10-е	20-е
ФАЛ, %	89,5±1,5	89,0±1,0	87,0±1,0	86,25±1,03
ФИ	6,5±0,36	7,9±0,38**	7,0±0,27*	7,0±0,11
ФЧ	5,8±0,4	7,04±0,4*	6,1±0,29*	6,1±0,09
сп НСТ-тест, %	15,5±1,19	18,8±1,22*	13,3±0,95**	17,5±1,0**
сп НСТ-тест, %	27,3±3,81	33,0±1,75	21,5±1,86**	23,4±1,57
ПР	1,77±0,14	1,76±0,11	1,62±0,53	1,34±0,11

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ – по отношению к предыдущему периоду

В период адаптации к новым условиям у поросят изменения произошли и в метаболической (функциональной) активности нейтрофилов. Так, спонтанный НСТ-тест, свидетельствующий об усилении цитотоксичности фагоцитов, у них на 3-й день после перевода на откорм был выше на 21,3% по сравнению с фоновым показателем, а стимулированный НСТ-тест, рассматриваемый как критерий готовности нейтрофилов к завершению фагоцитозу, на 20,9%, на 10-е сутки оба показателя существенно снизились на 29,3 и 34,8%, а на 20-й день увеличились на 31,6 и 8,8% соответственно (А.Г. Шахов и соавт., 2020).

При этом, показатель резерва нейтрофилов (ПР) на 10-е и 20-е сутки был ниже на 8,4 и 24,3%, что свидетельствует о снижении активности клеточного звена иммунитета

У поросят на 3-й и 10-й дни адаптации к новым условиям содержания регистрировали увеличение абсолютного количества Т-лимфоцитов на 4,7 и 27,9% соответственно (таблица 13), которое обусловлено развитием общей реакции организма, сопряженной с тенденцией к возрастанию содержания лейкоцитов и лимфоцитов (А.Г. Шахов и соавт., 2020).

Аналогичная положительная динамика отмечена и в относительном количестве Т-лимфоцитов, которое при тенденции к увеличению на 4,0% на 3-й день достоверно повысилось на 10-е и 20-е сутки после стрессового воздействия на 18,0 и 26,2%.

Абсолютное и относительное содержание Ттфч-лимфоцитов с супрессорной активностью статистически достоверно возросло на 10-е и 20-е сутки в 1,7 и 2,2 раза, в 1,8 и 2,6 раза соответственно.

Таблица 13- Показатели клеточного звена иммунитета у поросят

Показатели	За 3 дня до перевода на откорм	Сроки после перевода на откорм (сутки)		
		3-и	10-е	20-е
Лимфоциты,	9,9±0,79	10,1±0,46	10,9±0,82	10,1±0,38
Т-лимфоциты, %	42,8±0,85	44,5±0,65	50,5±1,04 ^{***xxx}	54,0±0,41 ^{**xxx}
абс., 10 ⁹ /л	4,3±0,36	4,5±0,15	5,5±0,59	5,5±0,18 ^{xx}
Ттфч., %	9,0±0,71	9,0±0,41	15,0±0,41 ^{***xxx}	17,8±0,48 ^{***xxx}
абс., 10 ⁹ /л	0,38±0,04	0,41±0,03	0,82±0,09 ^{***xxx}	0,98±0,05 ^{xxx}
Ттфр.,%	34,3±0,63	35,5±0,65	35,5±1,32	36,3±0,48 ^x
абс., 10 ⁹ /л	1,5±0,15	1,6±0,03	1,9±0,21	2,0±0,04 ^{xx}
Ттфр/тфч	3,8:1±0,25	3,9:1±0,19	2,4:1±0,13 ^{***xxx}	2,1:1±0,09 ^{***xxx}
В-лимфоциты,%	20,3±0,48	23,5±1,04 ^{xx}	20,25±0,48 ^{**}	21,0±0,41
абс., 10 ⁹ /л	2,03±0,21	2,4±0,11	2,2±0,29	2,0±0,08
Т/В	2,1:1±0,56	1,9:1±0,09	2,5:1±0,09	2,6:1±0,04

Примечание: *p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 – по отношению к предыдущему периоду, ^xp<0,05, ^{xx}p<0,001, ^{xxx}p<0,0001 – по отношению к показателям до перевода

Менее выраженная положительная динамика отмечена в относительном и абсолютном содержании теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов (Т-хелперов). Так на 3-й, 10-й и 20-й дни зафиксировано незначительное повышение относительного количества Ттфр-лимфоцитов на 3,5; 3,5; 5,8% и более существенное увеличение их абсолютного значения на 6,6; 26,7 и 33,3% соответственно. Отношение Ттфр-клеток к Ттфч-лимфоцитам на 3-й день адаптации незначительно повысилось на 2,1%, а на 10-е и 20-е сутки зафиксировано достоверное его уменьшение в 1,6 и 1,9 раза соответственно (А.Г. Шахов и соавт., 2020).

Установленная динамика изменения соотношения Ттфр/Ттфч, по-видимому, связана с необходимостью сдерживания развития иммунных реакций, вызванных микроорганизмами, циркулирующими в среде обитания животных. Технологический стресс, вызванный переводом поросят с дорашивания на откорм, сказался на относительном и абсолютном количестве В-лимфоцитов, участвующих в реализации иммунного ответа с образованием специфических антител. Их уровень увеличился на 3-й день адаптации на 18,2 и 16,0% по отношению к фоновому показателю, а затем снизился на 10-е на 13,8 и 8,3% по сравнению с предыдущим периодом. Оценка соотношения Т-и В-клеток у поросят до и после перевода их на откорм указывает на то, что в основе адаптации животных к новым условиям содержания преобладают клеточные механизмы иммунной защиты (А.Г. Шахов, 2020).

Влияние перевода поросят на откорм отразилось и на цитокиновом профиле, главным образом, в концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и TFN- α (таблица 14).

Таблица 14 - Цитокиновый профиль у поросят, пг/мл

Показатели	За 3 дня до перевода на откорм	Сроки после перевода на откорм (сутки)		
		3-и	10-е	20-е
IL-1 β	14,5 \pm 0,078	15,1 \pm 0,36	14,6 \pm 0,07	14,9 \pm 0,27
IL-2	16,5 \pm 0,35	17,6 \pm 0,92	18,2 \pm 0,98	16,5 \pm 0,27
IL-4	13,1 \pm 0,14	16,9 \pm 2,12 ^{*x}	15,7 \pm 2,48	15,3 \pm 2,1
IL-10	21,7 \pm 0,22	22,7 \pm 0,38 ^{*x}	23,0 \pm 0,53 ^x	22,7 \pm 0,34 ^x
TFN- α	4,2 \pm 0,29	3,6 \pm 0,076 ^{*x}	3,8 \pm 0,04 ^{**}	3,7 \pm 0,05
IFN- γ	110,4 \pm 4,81	122,5 \pm 9,18	133,5 \pm 5,91 ^{xx}	130,3 \pm 6,92 ^x

Примечание: *p<0,05, **p<0,001 – по отношению к предыдущему периоду,
^xp<0,05, ^{xx}p<0,001 – по отношению к показателям до перевода

Уровень IL-1 β у животных в период адаптации к новым условиям незначительно превышал фоновый показатель (от 0,7 до 4,1%), а содержание TFN- α было существенно ниже на 3-и, 10-е и 20-е сутки на 14,3; 9,5 и 11,9% (А.Г. Шахов, 2020), что необходимо для супрессии иммунной системы при воздействии бактериальных патогенов (Б.С. Нагоев, 2008).

Под влиянием технологического стресса произошли изменения в содержании цитокина IL-2, вырабатываемого Т-хелперами типа 1 (Th-1) и цитотоксическими Т-клетками и обеспечивающими развитие клеточного иммунитета (Л.В. Ковальчук, 2012), которые проявлялись повышением концентрации IL-2 на 3-й и 10-й дни на 6,7 и 10,3%, а к 20-м суткам - возвращением к фоновому значению.

Максимальный уровень противовоспалительного Th-2 цитокина IL-4, являющегося фактором дифференцировки для Т- и В-клеток и оказывающего наиболее сильный эффект на регуляцию образования других медиаторов, был зарегистрирован у поросят на 3-й день после перевода на откорм, превышая фон на 29,0%, затем количество IL-4 незначительно снижалось, превышая при этом исходный показатель на 10-е и 20-е сутки на 19,8 и 16,8%.

Увеличение количества IL-2 и IL-4 у поросят после перевода их на откорм, по-видимому, сопряжено с влиянием микроорганизмов, циркулирующих в свиноводческом хозяйстве, на клетки-продуценты данных интерлейкинов.

Уровень Th-2 цитокина IL-10, индуцирующего гуморальное звено иммунитета (Л.В. Ковальчук, 2012), после воздействия стрессового фактора незначительно повысился на 3-й день на 4,6%, на 10-й - на 6,0% и на 20-й - на 4,6%.

Величина провоспалительного IFN- γ , активирующего клеточные механизмы защиты и ингибирующего гуморальные факторы иммунного ответа, была выше на 3-и, 10-е и 20-е сутки на 10,9; 20,9 и 18,2% по отношению к исходному значению до перевода поросят на откорм.

На основании проведенных исследований установлено, что изменения в цитокиновом профиле под действием технологического стресса характеризовались незначительным повышением концентрации Th1 интерлейкина IL-1 β и Th2 интерлейкина IL-10, тенденцией к увеличению количества провоспалительного IL-2 на 3-й и 10-й дни, IFN- γ и противовоспалительного IL-4 на 3-и, 10-е, 20-е сутки, снижением IFN- α во все сроки после перевода на откорм.

Полученные результаты исследований крови и сыворотки крови у поросят при технологическом стрессе, связанном с переводом их на откорм, свидетельствуют об активации механизмов клеточной защиты организма, снижении гуморальных факторов, а также об изменении функционального состояния всех систем организма, что следует учитывать при выполнении профилактических мероприятий, направленных на повышение неспецифической резистентности организма.

3.3. Иммуный статус и цитокиновый профиль при актинобациллезной плевропневмонии

При морфологическом исследовании крови (таблица 15) у поросят, больных АПП, выявлено увеличение количества лейкоцитов на 5,4%, палочкоядерных нейтрофилов на 13,3%, эозинофилов на 64,0%, моноцитов на 50,0%; отмечено незначительное снижение относительного содержания лимфоцитов на 4,3% и сегментоядерных нейтрофилов на 2,9%, что указывало на активацию клеточного звена неспецифического иммунитета в ответ на бактериальную инфекцию, интенсивный расход зрелых форм нейтрофилов и усиление генерации в костном мозгу нейтрофильных лейкоцитов.

Таблица 15-Морфологические показатели крови у поросят

Показатель	Поросята	
	клинически здоровые	больные
Лимфоциты, $10^9/л$	9,6±0,24	9,7±0,38
Лейкоциты, $10^9/л$	17,4±1,04	18,34±1,1
Нейтрофилы: юные, %	0,0	0,0
палочкоядерные, %	6,0±0,29	6,8±0,30*
сегментоядерные, %	34,8±1,3	33,8±2,24
Эозинофилы, %	2,5±0,18	4,1±0,23***
Базофилы, %	0,0	0,0
Моноциты, %	1,6±0,24	2,4±0,31*
Лимфоциты, %	55,3±1,5	52,9±2,83

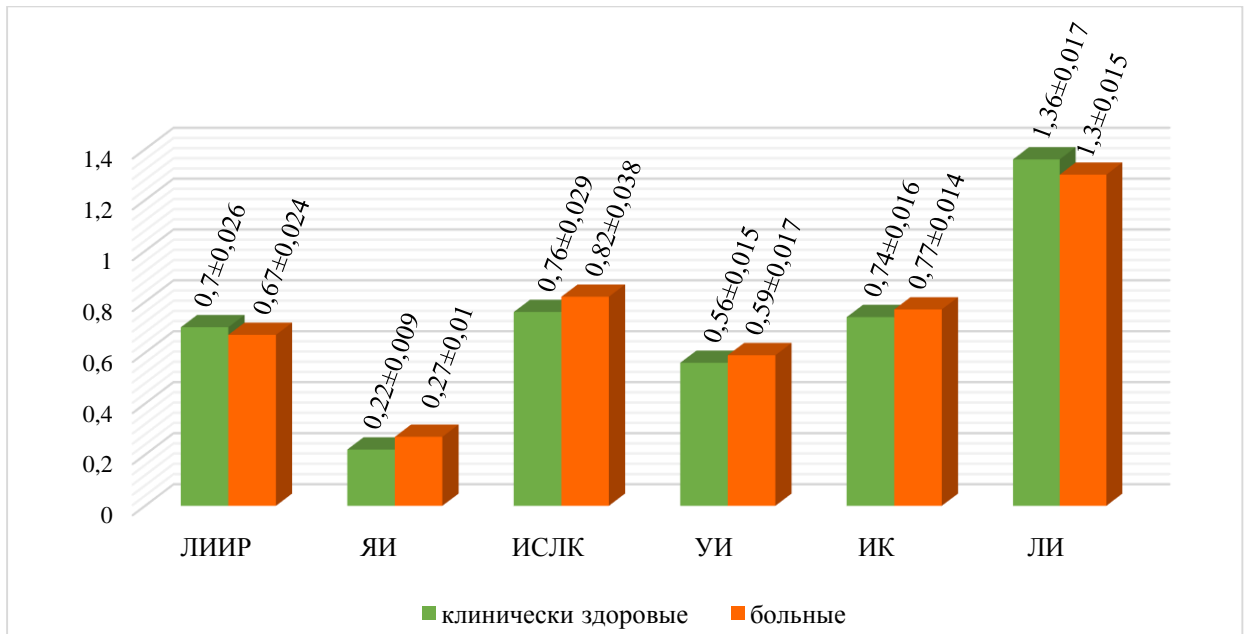
Примечание: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$, относительно показателей клинически здоровых животных

Анализ интегральных лейкоцитарных индексов показал, что у больных АПП поросят большинство индексов эндотоксикоза были выше, чем у здоровых животных (рисунок 3).

Так, ЯИ, характеризующий скорость регенерации нейтрофилов и моноцитов, превышал показатель здоровых животных на 22,7%; ИСЛК, свидетельствующий о нарушении иммунологической реактивности, был выше на 7,9%; УИ, отражающий суммарную интоксикацию - на 5,4%; ИК, характеризующий активность фагоцитарных реакций, - на 4,1%. У них же были ниже индексы

ЛИИР, указывающий на процессы деградации, на 4,3%, и ЛИ, отражающий взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунитета на 4,4%.

Рисунок 3 – Интегральные лейкоцитарные индексы эндогенной интоксикации, усл. ед.



Таким образом, индексы эндогенной интоксикации, характеризующие выраженность воспалительного процесса, активность фагоцитарных реакций и степень суммарной интоксикации, у больных АПП поросят были выше, а индексы, отражающие процессы тканевой деградации и взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунитета, ниже, чем у здоровых животных.

При этом выявлено достоверное изменение интегральных лейкоцитарных индексов иммунореактивности (таблица 16):

Индекс иммунореактивности (ИИР), представляющий собой соотношение суммы (%) лимфоцитов и эозинофилов к моноцитам, у больных поросят был ниже на 34,3%.

Значение индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), по которому можно ориентировочно оценить взаимоотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, был ниже на 41,4%.

Таблица 16 – Интегральные лейкоцитарные индексы неспецифической реактивности, усл.ед.

Показатель	Поросята	
	клинически здоровые	больные
ИИР	36,2±2,03	23,8±1,85**
ИСЛЭ	22,2±1,54	13,0±1,12***
ИСЛМ	34,5±1,65	22,0±1,54***
ИСНМ	31,4±1,54	17,0±1,23***
ИБ	9,2±0,08	7,9±0,07***
ИА	1,60±0,05	1,56±0,04
ИС	0,63±0,05	0,65±0,04
ЛГИ	12,8±0,82	11,83±0,69

Примечание: ** p<0,001, *** p<0,0001, относительно показателей клинически здоровых животных

Аналогичная динамика отмечена и в изменениях индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), отражающего взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса, который был ниже на 36,2%

Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), характеризующий состояние компонентов микрофагально-макрофагальной, ниже на 45,9%.

Индекс Бредекка (ИБ), отражающий функциональное состояние организма, был ниже данного показателя у клинически здоровых поросят на 14,1%.

Индекс адаптации (ИА), представляющий суммарный показатель неспецифической реактивности, был незначительно ниже на 2,5%.

Индекс стресса (ИС), отражающий взаимоотношение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, превышал показатель здоровых животных на 3,2%.

Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ), свидетельствующий об активности воспаления был ниже на 7,6% за счёт уменьшения количества лимфоцитов.

Таким образом, у больных поросят выявлено снижение всех индексов неспецифической реактивности, кроме индекса стресса, отражающего взаимоотношение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и

указывающего на развитие стресс-реакции и ослабление защитных факторов организма под действием возбудителя АПП.

Биохимическими исследованиями (таблица 17) у поросят установлено, что содержание общего белка у больных животных находилось на одном уровне со здоровыми, наблюдалось пониженное количество альбуминов на 5,9%. Концентрация β -глобулинов возросла на 16,9%, а гамма-глобулинов, была ниже на 2,8%. Соотношение альбуминов и глобулинов у больных поросят было ниже на 13,4% за счёт снижения содержания альбуминов и повышения количества β -глобулинов.

Таблица 17-Биохимические показатели крови

Показатель	Поросята	
	клинически здоровые	больные
Общий белок, г/л	74,33±0,99	75,86±1,82
Альбумины, %	40,0±0,8	36,7±0,86*
α -глобулины, %	14,19±0,39	14,2±0,58
β -глобулины, %	23,27±0,76	27,2±0,58**
γ -глобулины, %	22,54±0,77	21,9±1,08
Коэффициент А/Г	0,67:1	0,58:1

Примечание: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$, относительно показателей клинически здоровых животных

При иммунологических исследованиях у больных поросят установлена (таблица 18) низкая активность факторов неспецифического гуморального иммунитета по сравнению с таковой у клинически здоровых животных.

Уровень бактерицидной активности сыворотки крови был ниже на 14,5%, лизоцимной - на 38,0%, а комплементарной - на 78,8%, концентрация общих иммуноглобулинов снизилась на 7,1%. Количество средних и мелких ЦИК было выше на 44,0% и 40,0%, а коэффициент их патогенности (отношение С4/С3) - на 44,4%, что указывает на нарушение гомеостаза и интоксикацию организма вследствие гемолитического и цитотоксического действия возбудителя актинобациллёзной плевропневмонии.

Таблица 18-Показатели неспецифической гуморальной защиты

Показатели	Группы животных	
	клинически здоровые	больные
БАСК, %	82,8±2,57	72,3±2,31**
ЛАСК, мкг/мл	1,96±0,07	1,42±0,09**
КАСК, %	6,76±0,55	3,78±0,09***
Общие ИГ, г/л	22,5±1,2	21,0±1,65
ЦИК, 3%	0,33±0,03	0,32±0,02
ЦИК, 3,5%	0,25±0,02	0,36±0,03**
ЦИК, 4%	0,30±0,02	0,42±0,03**
ЦИК С4/С3	0,9±0,02	1,3±0,04**

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ относительно показателей клинически здоровых животных

Исследованиями ряда авторов выявлена положительная корреляция содержания иммунных комплексов с концентрациями цитокина TNF- α , аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ), общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (И.А. Булатова, 2014; A Niedzwiedz, 2014; К. Ohyama, 2015; А.Г. Шахов, 2020), что указывает на существенную роль ЦИК в патогенезе заболевания.

Длительное присутствие мелкодисперсных патогенных форм циркулирующих иммунных комплексов и нарушение их элиминации может привести к ослаблению иммунологических реакций и развитию вторичного иммунодефицита (К.V. Shmagel, V.A. Chereshev, 2009; И.И. Иванов, 2011; И.А. Булатова, 2014; E.G. Stamatiades, 2016; М. Рахе, 2017; Ю.Ю. Владимирова, 2021).

У больных актинобациллезной плевропневмонией поросят по сравнению с клинически здоровыми животными были ниже показатели неспецифического клеточного иммунитета (таблица 19).

Фагоцитарный индекс на 65,8%, фагоцитарное число на 55,3%, что свидетельствует о существенном снижении у больных животных поглотительной активности фагоцитов. Показатели метаболической активности нейтрофилов также значительно снижены: спонтанный НСТ на 27,6%, стимулированный НСТ на 43,1%, показатель резерва фагоцитарных нейтрофилов на 12,5% и коэффициент метаболической активности нейтрофилов на 18,4%.

Таблица 19-Показатели неспецифической клеточной защиты

Показатели	Группы животных	
	клинически здоровые	больные
ФАН, %	75,2±1,09	74,0±1,38
ФИ	7,9±0,36	5,2±0,22***
ФЧ	5,9±0,3	3,8±0,23
сп НСТ-тест, %	19,4±1,0	15,2±1,56**
ст НСТ-тест, %	35,2±1,1	24,6±1,02*
ПР	1,8±0,02	1,6±0,07*
КМАН	0,45±0,03	0,38±0,02*

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ относительно показателей клинически здоровых животных

Абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов у поросят, больных АПП, было достоверно ниже, чем у здоровых поросят, соответственно на 8,6 и 9,3% (таблица 20), что отражает супрессию клеточного иммунитета и связано с угнетающим действием токсинов возбудителя АПП (P. Verhg, 2008; P. Martelli, 2019).

Абсолютное и относительное содержание теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов (CD8+) у больных животных также было ниже соответственно на 21,2 и 28,4%. Абсолютное количество теофиллинрезистентных Т-клеток (CD4+), у больных поросят было ниже на 15,4%, при этом их относительное количество соответствовало уровню здоровых животных.

Снижение популяции Т-клеток CD8+ сказалось на иммунорегуляторном индексе, который у больных животных увеличился на 24,6%. Повышение иммунорегуляторного индекса из-за большего относительного содержания Т-CD4+ в острую фазу инфекционного процесса – благоприятный признак, указывающий на адекватную иммунную реакцию организма (Ю.И. Ярец, 2020).

Отношение общего количества лейкоцитов к Т-лимфоцитам - лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс, у поросят с актинобациллезной плевропневмонией достоверно увеличился на 14,6% вследствие снижения количества Т-лимфоцитов, что свидетельствует об угнетении клеточного иммунного ответа, характерном для токсинов АПП (K. Chiers, 2010).

Таблица 20-Показатели клеточного звена иммунитета

Показатель	Поросята	
	клинически здоровые	больные
Т-лимфоциты, %	44,1±0,62	40,3±0,75**
абс., 10 ⁹ /л	4,3±0,15	3,9±0,13*
Тгфч (CD8+), %	15,6±0,32	12,3±0,31***
абс., 10 ⁹ /л	0,67±0,04	0,48±0,03**
Тгфр (CD4+), %	28,5±0,64	28,0±0,73
абс., 10 ⁹ /л	1,3±0,06	1,1±0,07*
ИРИ (CD4+/CD8+)	1,83:1±0,02	2,28:1±0,03***
В-лимфоциты, %	20,2±0,73	10,6±0,51***
абс., 10 ⁹ /л	1,94±0,09	1,03±0,08***
Т/В	2,18:1±0,12	3,78:1±0,16***
ЛТИ	4,1±0,13	4,7±0,17*

Примечание: * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 относительно показателей клинически здоровых животных

Абсолютное и относительное содержание В-лимфоцитов, отвечающих за гуморальное звено иммунного ответа, у больных животных существенно снизилось на 47,5 и 46,9% соответственно. Соотношение между количеством Т- и В-лимфоцитов у больных поросят было выше на 73,4%, что свидетельствует о преобладании клеточных факторов защиты в острую фазу.

Проведенными исследованиями установлено, что возбудитель актинобациллезной плевропневмонии подавляет как гуморальные, так и клеточные механизмы резистентности макроорганизма.

При изучении цитокинового профиля у больных АПП поросят (таблица 21) по сравнению с клинически здоровыми животными установлено повышенное на 28,0% содержание цитокина 1β , который определяет ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов и служит важнейшим медиатором воспаления, инициирующим развитие и регуляцию неспецифических и специфических механизмов иммунитета (И.В. Стагниева, 2017; G. Cohrs, 2019; С.В. Шабунин, 2020), более высокое содержание провоспалительных цитокинов – интерлейкина-2 на 36,4%, TNF- α – на 7,1% и интерферона- γ - на 23,4%, стимулирующих клеточный иммунитет, а также противовоспалительного

медиатора – интерлейкина-10 на 15,6% и относительно низкое содержание интерлейкина-4 на 13,5%, индуцирующих гуморальный иммунитет.

Соотношения отдельных провоспалительных медиаторов к противовоспалительным цитокинам у больных АПП были выше, чем у клинически здоровых: IL-1 β /IL-4 на 44,4%; IL-1 β /IL-10 на 10,8%; IL-2/IL-4 на 18,3%; IL-2/IL-10 на 57,9%; IFN- γ /IL-4 на 18,3%; IFN- γ /IL-10 на 40,3% и TFN- α /IL-4 на 6,4%.

Таблица 21- Цитокиновый профиль поросят, пг/мл

Показатели	Группы животных	
	клинически здоровые	больные
IL-1 β	6,4 \pm 0,39	8,2 \pm 0,55*
IL-2	5,5 \pm 0,27	7,5 \pm 0,24***
IL-4	14,3 \pm 1,09	12,6 \pm 0,79*
IL-10	7,7 \pm 0,45	8,9 \pm 0,25
TFN- α	2,8 \pm 0,14	3,0 \pm 0,08
IFN- γ	95,9 \pm 3,6	118,3 \pm 1,09***
IL-1 β / IL-4	0,45 \pm 0,032	0,65 \pm 0,044**
IL-1 β / IL-10	0,83 \pm 0,044	0,92 \pm 0,042
IL-2/ IL-4	0,71 \pm 0,031	0,84 \pm 0,034*
IL-2/ IL-10	0,38 \pm 0,012	0,60 \pm 0,024***
IFN- γ / IL-4	0,71 \pm 0,033	0,84 \pm 0,034*
IFN- γ / IL-10	6,7 \pm 0,54	9,4 \pm 0,65**
TFN- α / IL-4	12,5 \pm 0,35	13,3 \pm 0,72
TFN- α / IL-10	0,36 \pm 0,015	0,34 \pm 0,012
ОЦИ	1,26 \pm 0,01	3,18 \pm 0,02***
ЦИ Th1/Th2	4,74 \pm 0,02	6,13 \pm 0,03***

Примечание: * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 относительно показателей клинически здоровых животных

Общее соотношение про- и противовоспалительных цитокинов и цитокиновый индекс, отражающий соотношение интерлейкинов, продуцируемых Th-1 и Th-2 клетками, у больных животных также были выше в 2,52 и 1,29 раза соответственно. Полученные результаты указывают на острый воспалительный процесс и активную выработку провоспалительных цитокинов у больных животных (С.А. Кетлинский, 2008; И.В. Стагниева, 2017).

3.4. Коррекция иммунного статуса бифероном-С у поросят при технологическом стрессе, связанном с отъёмом их от свиноматок и переводом на доращивание

Фоновыми исследованиями параметров биохимического и иммунологического статуса существенных различий между поросятами опытной и контрольной групп не выявлено.

Анализ морфологических показателей крови (таблица 22) показал, что после перевода на доращивание у поросят опытной группы по сравнению с фоном были выше абсолютное число лейкоцитов на 15,4%, относительное содержание лимфоцитов на 5,1% и моноцитов на 31,3%, отмечалось снижение количества палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов на 27,5 и 41,7% соответственно.

После проведения отъёма поросят от свиноматок и перевода их на доращивание в контрольной группе установлено снижение относительной величины сегментоядерных нейтрофилов на 9,5%, увеличение относительного количества палочкоядерных клеток на 7,5%, эозинофилов на 8,3% и моноцитов на 12,5%, что отражает реакцию организма на иммуносупрессивный эффект.

Таблица 22 - Морфологические показатели крови у поросят

Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная	контрольная
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	13,6±0,67	15,7±0,76 ^{*x}	13,6±0,77
Нейтрофилы, %			
юные	0,0	0,0	0,0
палочкоядерные	8,0±0,71	5,8±0,86 ^x	8,6±1,33
сегментоядерные	29,4±1,86	27,4±0,81	26,6±2,42
Эозинофилы, %	2,4±0,4	1,4±0,25	2,6±0,68
Базофилы, %	0,0	0,0	0,0
Моноциты, %	1,6±0,4	2,1±0,71	1,8±0,58
Лимфоциты, %	58,6±1,38	62,6±0,89 ^x	60,4±1,36

Примечание: *P < 0,05 относительно показателей контрольной группы;

^xP < 0,05 относительно показателей фона

У поросят опытной группы после технологического стресса по сравнению с показателями животных контрольной группы было выше абсолютное количество

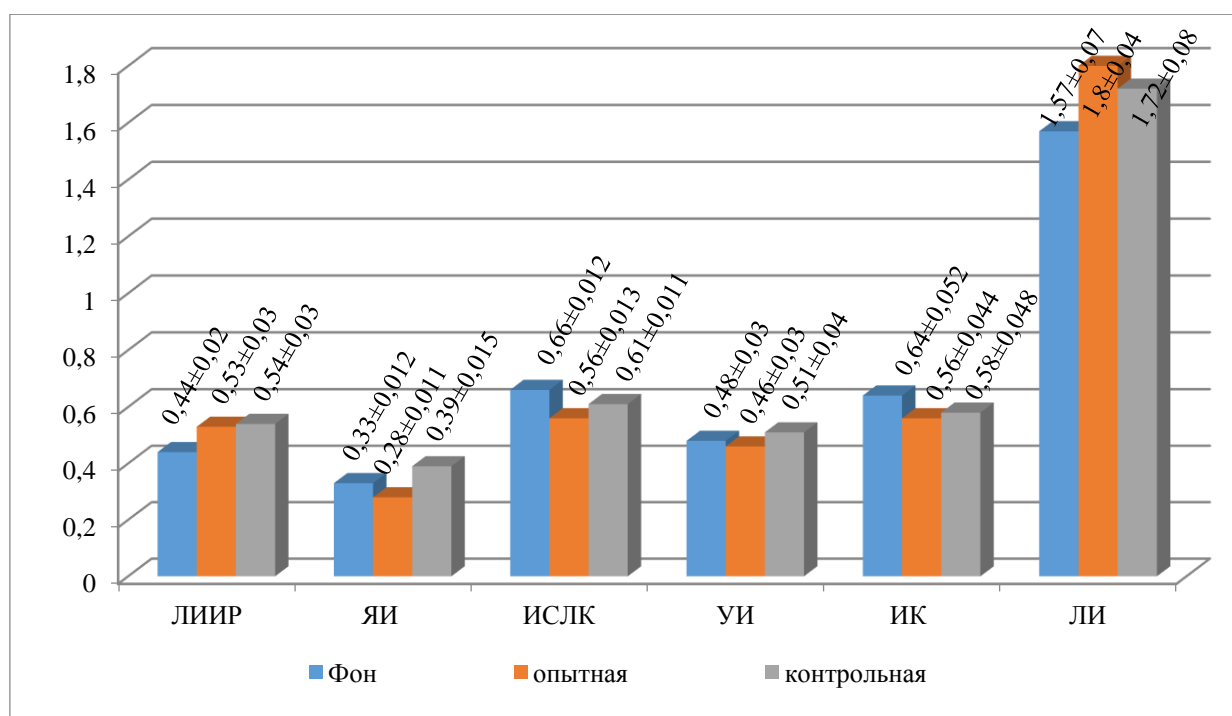
лейкоцитов на 15,4%, относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов на 6,8%, моноцитов на 16,7%, а относительное количество палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов ниже на 32,6% и 46,2% соответственно, что свидетельствует о менее выраженной стресс-реакции, обусловленной отъемом поросят и переводом их на доращивание.

Анализ интегральных лейкоцитарных индексов показал, что у поросят опытной группы большинство индексов эндотоксикоза были ниже, чем у животных группы фона и контроля (рисунок 4).

Так, ядерный индекс у поросят опытной группы по сравнению с фоновым и контрольным показателями был ниже на 15,2 и 28,2%, что связано с уменьшением количества палочкоядерных нейтрофилов и указывает на снижение стрессорной реакции под действием биферона-С.

Индекс соотношения лейкоцитов крови, характеризующий нарушение иммунологической реактивности - ниже на 15,2 и 8,2%, а общий уровень интоксикации - на 4,2 и 9,8%.

Рисунок 4 - Интегральные лейкоцитарные индексы эндогенной интоксикации, усл.ед.



Индекс Кребса был незначительно ниже контрольного показателя и на 12,5% фонового значения, что связано с увеличением количества лимфоцитов под действием препарата.

Индекс ЛИИР, отражающий процессы тканевой деградации, вырос по отношению к фону, как в опытной, так и в контрольной группах на 20,5 и 22,7% соответственно.

Отношение лимфоцитов к нейтрофилам (ЛИ) также повысилось на 14,6% в опытной и на 9,6% в контрольной группе, при этом в опытной группе оно было выше на 4,7%, чем в контроле.

Таким образом, под действием биферона-С у поросят отмечено снижение индексов эндогенной интоксикации, характеризующих выраженность воспалительного процесса, активность фагоцитарных реакций и степень суммарной интоксикации, а также повышение индексов, отражающих процессы тканевой деградации и взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

При анализе интегральных гематологических индексов, характеризующих степень иммунореактивности, также выявлены изменения (таблица 23).

Таблица 23- Интегральные лейкоцитарные индексы неспецифической реактивности, усл. ед.

Показатель	Фон	Группы животных	
		опытная	контрольная
ИИР	38,13±2,34	31,0±2,05 ^x	35,0±1,87
ИСЛЭ	24,42±1,83	44,7±2,35 ^{xxx***}	23,23±1,65
ИСЛМ	36,63±1,46	29,80±1,54 ^{xx}	33,56±1,44
ИСНМ	23,38±1,23	15,9±1,68 ^{xx}	19,56±1,25 ^x
ИБ	7,33±0,1	10,82±0,09 ^{xxx***}	7,02±0,08 ^x
ИА	2,00±0,09	2,28±0,08 ^x	2,27±0,1 ^x
ИС	0,50±0,09	0,42±0,08	0,44±0,1

Примечание: *P < 0,05; **P < 0,01 относительно показателей контрольной группы;
^xP < 0,05; ^{xx}P < 0,01; ^{xxx}P < 0,001 относительно показателей фона

Индекс иммунореактивности (ИИР), представляющий собой соотношение суммы (%) лимфоцитов и эозинофилов к моноцитам у поросят опытной группы

был ниже показателя фона и контрольной группы на 18,7 и 11,4% соответственно за счёт снижения количества эозинофилов, являющихся отрицательными модуляторами воспаления и повышения количества моноцитов, осуществляющих фагоцитарную антигенпредставляющую и репаративную функции.

Повышение количества лимфоцитов и уменьшение содержания эозинофилов сказалось на увеличении индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) на 83,0 и 92,4% по сравнению со значением фона и контрольной группы.

Величина индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), характеризующего взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунного ответа, был ниже на 18,6 и 11,2%, чем в фоновой и контрольной группе соответственно.

Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), характеризующий состояние компонентов микрофагально-макрофагальной, снизился по сравнению с аналогичным показателем в фоне и контрольной группе на 32,0 и 18,7% соответственно.

Значение индекса Бредекка (ИБ), выражающего отношение количества лимфоцитов к палочкоядерным нейтрофилам у животных опытной группы вырос на 47,6 и 54,1% относительно показателей фона и контрольной группы.

Индекс адаптации (ИА), представляющий суммарный показатель неспецифической реактивности и отражающий степень напряженности иммунитета, был выше фонового значения у поросят опытной и контрольной групп на 14,0 и 13,5%.

Индекс стресса (ИС), отражающий взаимоотношение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, уменьшился по сравнению с фоном у животных опытной и контрольной групп на 16,0 и 12,0%.

Снижение индексов, характеризующих иммунореактивность, взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса, состояние компонентов микрофагально-макрофагальной системы, соотношения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и

увеличение индексов, отражающих соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, функциональное состояние организма и суммарного показателя неспецифической реактивности свидетельствуют об уменьшении стресс-реакции, особенно при применении биферона-С.

В биохимическом статусе у поросят, обработанных бифероном-С, зарегистрировано повышение концентрации общего белка на 10,8 и 23,7% по сравнению с показателями фона и контрольной группы (таблица 24). Уровень альбуминов, играющих важную роль в процессе детоксикации, в опытной группе был ниже на 3,7%, а в контрольной - на 7,7%.

Таблица 24-Биохимические показатели крови у поросят

Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная	контрольная
Белок, г/л	54,0±2,01	66,8±2,29 ^{*xx}	60,3±1,66 ^x
Альбумины, %	51,7±0,64	49,8±1,08	47,7±1,02 ^{xx}
Глобулины:			
α, %	11,9±0,42	11,6±1,03 ^{**}	15,8±0,7 ^{xx}
β, %	19,3±1,01	21,5±0,34 ^x	21,8±0,65 ^x
γ, %	17,1±0,6	17,1±1,13	14,6±1,86
Коэффициент А/Г	1,07:1±0,03	1,00:1±0,05	0,91:1±0,06 ^x

Примечание: *P < 0,05; **P < 0,05 относительно показателей контрольной группы; ^xP < 0,05; ^{xx}P < 0,05; относительно показателей фона

Содержание белков острой фазы воспаления - α-глобулинов, включающих транспортные и регуляторные белки, компоненты системы комплемента и факторы свертывания крови, у животных обработанных бифероном-С, было ниже на 26,6% по сравнению с поросятами контрольной группы и соответствовало уровню фона, благодаря стабилизирующему действию препарата. Число β-глобулинов, в основе которых содержатся липопротеины низкой плотности, часть иммуноглобулинов и компоненты комплемента, а также некоторые белки свертывания крови, у поросят опытной группы превышало на 11,4% фоновый показатель и находилось на одном уровне с контрольным значением. Концентрация γ-глобулинов, содержащих в основном антитела, у поросят,

обработанных бифероном-С, практически не изменилась, а в контрольной группе стала ниже на 14,6% по отношению к фону и опытной группе, что указывает на усиление гуморальной защиты под действием препарата.

Отношение альбуминов к общему числу глобулинов, характеризующее интенсивность процессов синтеза и обновления белков в организме, в результате влияния стрессового фактора у поросят контрольной группы снизилось на 15,0%, а в опытной группе - на 6,5%, что свидетельствует о стабилизирующем влиянии биферона-С на белковый обмен.

Иммуностимулирующий эффект биферона-С также наблюдался и при изучении показателей гуморального звена неспецифической резистентности (таблица 25). Концентрация общих иммуноглобулинов у поросят опытной группы превышала на 42,8 и 22,5% уровень ИГ в фоне и контрольной группе.

Таблица 25 –Показатели неспецифической гуморальной защиты у поросят

Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная	контрольная
Общие ИГ, г/л	18,7±1,4	26,7±0,84 ^{xxx*}	21,8±1,95
КАСК, % гем.	6,8±0,81	7,9±0,22 ^{***}	5,9±0,17
ЛАСК, мкг/мл	2,1±0,15	2,7±0,24 ^x	2,3±0,15

Примечание: *P <0,05; ***P <0,001 относительно показателей контрольной группы;
^xP <0,05; ^{xxx}P <0,001 относительно показателей фона

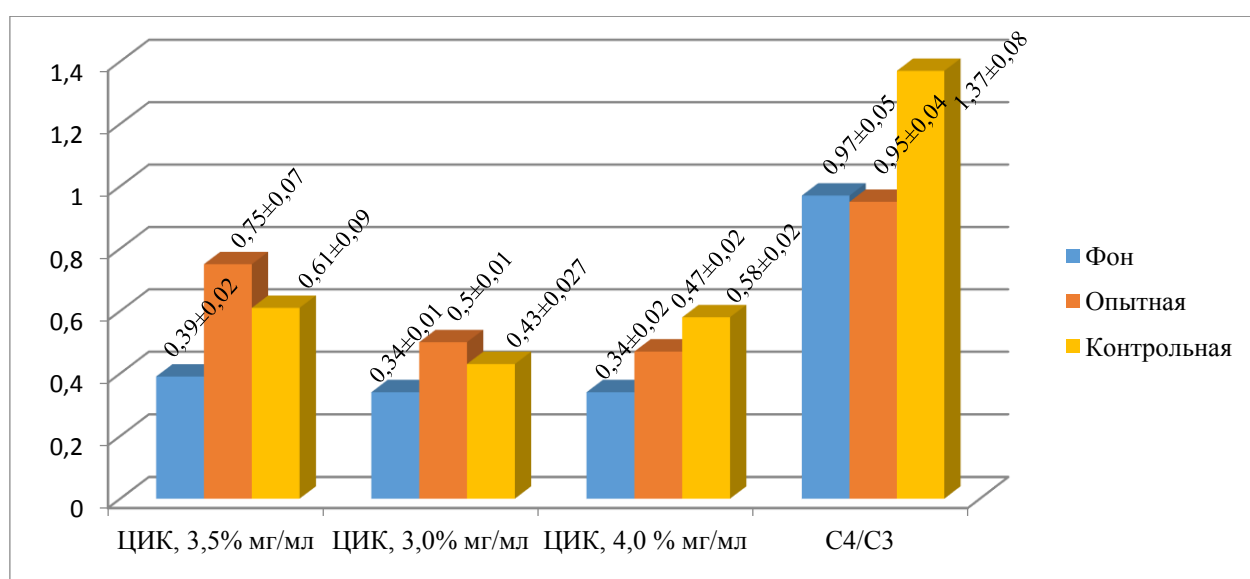
Активность комплемента, участвующего в защите организма от чужеродных агентов, в том числе посредством стимуляции фагоцитоза, у поросят, обработанных бифероном-С, была выше на 16,2 и 33,9% относительно показателей фона и контроля.

Содержание лизоцима, разрушающего клеточные стенки бактерий гидролизом пептидогликана (А.И. Гончарова, 2019; В.Ю. Земко, 2019), повысилось у животных опытной группы на 28,6 и 17,4% по сравнению с фоном и контрольным значением.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов у поросят, обработанных бифероном-С по сравнению с фоновым показателем: крупнодисперсных (3,0%) ЦИК на 47,1 %; среднедисперсных (3,5%) ЦИК на 92,3%; мелкодисперсных (4%)

ЦИК на 38,2 %, а в контрольной группе соответственно на 26,5% (3,0%), 56,4% (3,5%) и 70,6% (4,0%). При этом у животных опытной группы концентрация 3,0% и 3,5% иммунных комплексов превышала на 16,3 и 23,0% уровень в контрольной группе, а 4% ЦИК была ниже на 19,0%. Вместе с этим, коэффициент патогенности также снизился на 30,7% по сравнению с контролем. Полученные результаты свидетельствуют о более эффективном удалении ЦИК из системы кровообращения под действием препарата (рисунок 5).

Рисунок 5 – Содержание циркулирующих иммунных комплексов



Повышение количества более крупных циркулирующих иммунных комплексов и снижение содержания мелких ЦИК и коэффициента патогенности у животных опытной группы, связано с антиген-антителостимулирующим влиянием рекомбинантных интерферонов α и γ , входящих в состав биферона-С, что указывает на повышение у них адаптивной иммунной защиты организма при технологическом стрессе, вызванном отъемом поросят от свиноматок и переводом на доращивание (В.Г. Ребров, 2003; С.А. Кетлинский, 2008; А.Г. Шахов, 2021).

При изучении показателей неспецифического клеточного звена иммунного ответа выявлено, что число активных фагоцитирующих нейтрофилов (ФАН) у

подопытных животных под действием стресс-факторов практически не изменилось (таблица 26). Однако их поглотительная способность – фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ) у поросят опытной группы превышали значения фона и контроля на 35,3 и 32,4% и на 19,0 и 16,7% соответственно. Стимулирующий эффект от применения препарата обусловлен входящими в его состав рекомбинантными интерферонами I и II типа, которые способствуют активации нейтрофилов и усилению фагоцитарных реакций.

Таблица 26-Показатели неспецифической клеточной защиты у поросят

Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная	контрольная
ФАН, %	73,2±0,49	72,6±0,75	71,2±1,2
ФИ	5,1±0,43	6,9±0,24 ^{**xx}	5,8±0,26
ФЧ	3,7±0,31	4,9±0,12 ^{*xx}	4,2±0,23
сп НСТ-тест, %	25,3±1,13	30,1±1,04 ^{xx}	29,3±1,21 ^x
ст НСТ-тест,%	35,1±1,26	41,4±1,23 ^{xx}	38,5±1,17 ^x
ПР	1,39±0,05	1,37±0,06 ^x	1,32±0,06

Примечание: *P <0,05; **P <0,01 относительно показателей контрольной группы; ^xP <0,05; ^{xx}P <0,01 относительно показателей фона

Под влиянием технологического стресса у поросят повысились значения метаболической активности фагоцитов. У животных опытной группы показатели спНСТ и стНСТ увеличились на 19,0% и 17,9%, а у поросят контрольной группы – на 15,8% и 9,7% по сравнению с фоновым показателем.

Показатель функционального резерва нейтрофилов (ПР) у поросят опытной группы был ниже на 3,6%, чем в фоне, превышая при этом значение контрольной группы на 3,8%.

Активация фагоцитов под влиянием интерферонов, входящих в состав биферона-С, наряду с увеличением показателей поглощения и завершенности фагоцитоза связано с усилением продукции активных метаболитов кислорода и стимуляцией активности NO–синтазы, приводящей к повышению продукции оксида азота, за счет чего возрастает способность клеток уничтожать внутриклеточные патогены (С.А. Кетлинский, 2008; А.Г. Шахов, 2021).

При изучении цитокинового профиля у поросят опытной и контрольной групп установлено снижение уровня провоспалительного цитокина IL-1 β на 35,8% и 28,4% и тенденция к уменьшению концентраций провоспалительного IFN- γ и противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 (таблица 27).

Таблица 27 -Цитокиновый профиль у поросят

Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная	контрольная
IL-1 β (пг/мл)	6,7 \pm 0,31	4,3 \pm 0,23 ^{xxx}	4,8 \pm 0,34 ^{xx}
IL-2 (пг/мл)	5,9 \pm 0,40	6,2 \pm 0,23 [*]	5,5 \pm 0,05
IL-4 (пг/мл)	17,6 \pm 1,32	16,8 \pm 1,89	16,9 \pm 1,81
IL-10 (пг/мл)	8,3 \pm 0,31	8,0 \pm 0,61	8,2 \pm 0,24
TNF- α (пг/мл)	3,6 \pm 0,24	3,5 \pm 0,27	3,8 \pm 0,03
IFN- γ (пг/мл)	112,2 \pm 2,03	106,7 \pm 5,35	110,9 \pm 3,15
IL-1 β / IL-4	0,37 \pm 0,025	0,26 \pm 0,018 ^{xx}	0,28 \pm 0,019 ^x
IL-1 β / IL-10	0,79 \pm 0,064	0,54 \pm 0,042 ^{xx}	0,58 \pm 0,046 ^x
IL-2/ IL-4	0,34 \pm 0,024	0,37 \pm 0,028	0,33 \pm 0,027
IL-2/ IL-10	0,71 \pm 0,038	0,78 \pm 0,041 [*]	0,67 \pm 0,032
IFN- γ / IL-4	6,39 \pm 0,34	6,37 \pm 0,25	6,55 \pm 0,28
IFN- γ / IL-10	13,53 \pm 1,02	13,36 \pm 1,012	13,41 \pm 1,07
TFN- α / IL-4	0,20 \pm 0,010	0,21 \pm 0,009	0,22 \pm 0,011
TFN- α / IL-10	0,43 \pm 0,012	0,44 \pm 0,010	0,46 \pm 0,013
ОЦИ	4,92 \pm 0,32	4,82 \pm 0,28	5,00 \pm 0,31
ЦИ Th1/Th2	4,65 \pm 0,30	4,64 \pm 0,27	4,80 \pm 0,29

Примечание: *P <0,05 относительно показателей контрольной группы;
^xP <0,05; ^{xx}P <0,01; ^{xxx}P <0,001 относительно показателей фона

Содержание цитокина IL-2, стимулирующего клеточный иммунный ответ, у животных опытной группы увеличилось на 5,1% по сравнению с фоном, а в контрольной группе снизилось на 6,8% и было ниже на 11,3%, чем у поросят, обработанных бифероном-С.

Концентрация провоспалительного цитокина TFN- α у животных опытной группы незначительно снизилась на 2,8%, а в группе контроля стала выше на 5,6%.

При этом наблюдалась различная динамика в соотношении провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Так отношение IL-1 β к IL-4 и IL-10 у поросят опытной и контрольной групп было ниже на 29,7 и 31,6;

24,3 и 26,6%, а значения IL-2/ IL-4 и IL-2/ IL-10 у животных обработанных бифероном-С были выше фона на 8,8 и 9,9%, в то время как в контрольной они снизились на 2,9 и 5,6%.

Отношение IFN- γ к IL-4 у поросят опытной группы не отличалось от фонового значения, а в контрольной группе оно было выше на 2,5%. Величина соотношения IFN- γ / IL-10 была на одном уровне во всех исследуемых группах.

Результат отношений TFN- α / IL-4 и TFN- α / IL-10 в опытной группе был выше фонового показателя на 5,0 и 2,3%, в то время как в контрольной он повысился на 10,0 и 4,7% соответственно.

Общее соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, как и отношение медиаторов, продуцируемых Th-1 и Th-2 клетками у поросят опытной группы были на одном уровне с фоновыми значениями, а в контрольной группе наблюдалась тенденция к повышению на 1,6 и 3,2%.

Таким образом, применение биферона-С поросятам при технологическом стрессе, связанным с отъемом и переводом на дорастивание, сопровождается активацией неспецифического клеточного и гуморального иммунитета, повышением синтетических процессов в печени и стабилизацией белкового обмена и цитокинового профиля, что подтверждает иммунокорригирующее действие препарата.

3.5. Повышение бифероном-С иммунного статуса, продуктивности и сохранности отставших в росте поросят в результате воздействия технологического стресса, связанного с транспортировкой их на откорм.

При анализе биохимических и иммунологических показателей крови у подопытных поросят до применения препарата значительной разницы не зафиксировано.

У поросят после применения биферона-С отмечено снижение относительного содержания палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов на 20,0% и 12,3%, эозинофилов на 50,0% и повышение количества моноцитов и лимфоцитов на 25,0% и 11,7% по сравнению со значениями фона (таблица 28).

Таблица 28 - Морфологические показатели крови у поросят

Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная	контрольная
Лейкоциты, $10^9/л$	16,1±2,19	16,2±1,25	17,2±0,79
Нейтрофилы, %	0,0	0,0	0,0
палочкоядерные,	7,0±0,63	5,6±0,5	7,6±1,29
сегментоядерные	35,8±2,96	31,4±0,81	31,4±0,75
эозинофилы, %	2,0±0,89	1,0±0,21*	2,8±0,66
базофилы, %	0,0	0,0	0,0
моноциты, %	2,4±0,69	3,0±0,45	2,6±0,4
лимфоциты, %	52,8±1,28	59,0±0,71 ^{xx}	55,6±1,6

Примечание: *P < 0,05 относительно показателей контрольной группы;
^{xx}P < 0,01 относительно показателей фона

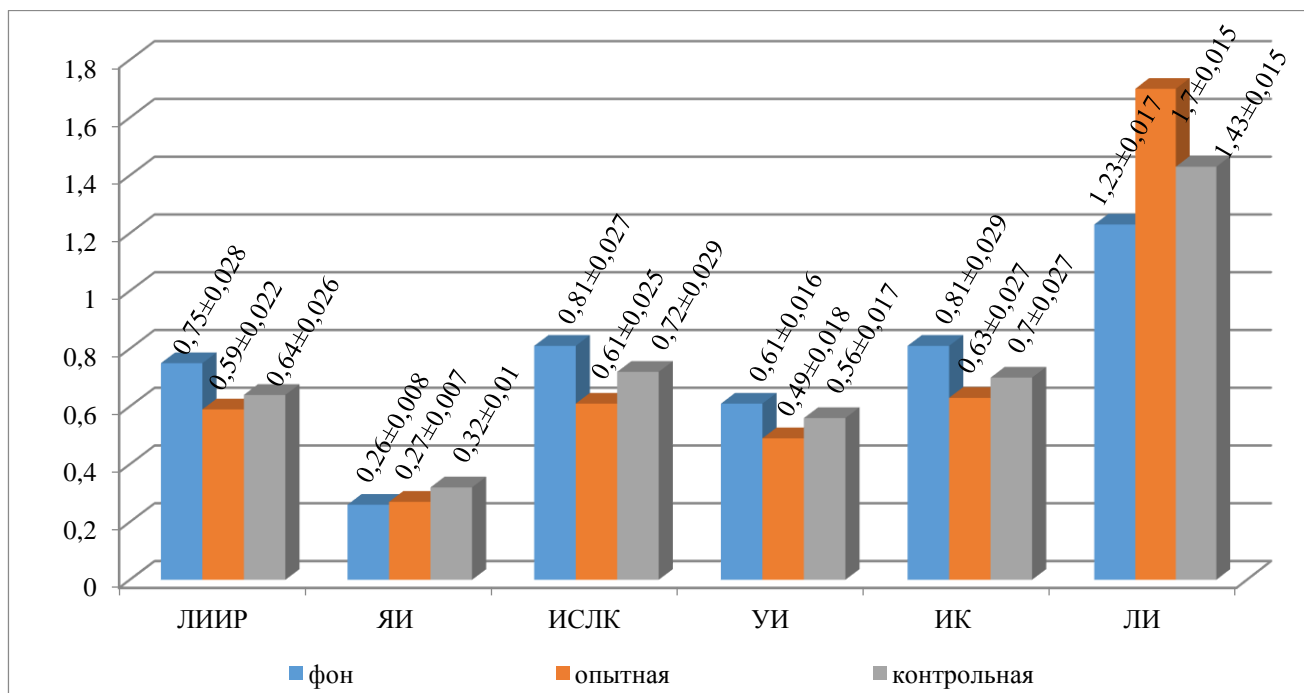
При сравнительном анализе морфологических показателей крови установлено, что у поросят, обработанных бифероном-С, по отношению к животным контрольной группы было ниже относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов на 26,3%, эозинофилов на 64,3% и выше количество моноцитов на 15,4% и лимфоцитов на 6,1%.

Проведенными морфологическими исследованиями установлено положительное влияние биферона-С на клеточную защиту поросят, проявляющееся существенным повышением по сравнению с фоном и контролем

содержания моноцитов, являющихся предшественниками тканевых макрофагов и осуществляющих фагоцитарную, антигенпредставляющую и репаративную функции, а также относительного количества лимфоцитов, отвечающих за иммунологические реакции. Об этом же свидетельствует и снижение относительного количества эозинофилов, которые являются отрицательными модуляторами воспаления.

При анализе индексов эндотоксикоза выявлено снижение большинства из них у поросят опытной и контрольной групп, более выраженное у животных, обработанных бифероном-С (рисунок 6).

Рисунок 6 – Интегральные лейкоцитарные индексы эндогенной интоксикации, усл. ед.



Индекс ЛИИР, отражающий процессы тканевой деградации, у поросят опытной группы снизился по отношению к фону и контрольному значению на 21,3 и 7,8%.

Ядерный индекс, характеризующий степень проявления стрессорной реакции, был ниже на 15,6%, чем в контрольной группе и незначительно превышал фоновое значение.

Индекс ИСЛК, отражающий нарушение иммунологической реактивности был ниже в опытной и контрольной группах на 24,7 и 11,1%, а УИ, отражающий общий уровень интоксикации - на 19,7 и 8,2%, индекс Кребса - на 22,2 и 13,6% соответственно.

Лимфоцитарный индекс, выраженный в отношении лимфоцитов к нейтрофилам (ЛИ) был выше в опытной и контрольной группах на 38,2 и 16,3%.

Таким образом, под действием биферона-С у поросят отмечено снижение индексов эндогенной интоксикации, характеризующих процессы тканевой деградации, выраженность воспалительного процесса, активность фагоцитарных реакций и степень суммарной интоксикации, а также повышение индекса, отражающего взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

При анализе интегральных лейкоцитарных индексов, характеризующих степень иммунореактивности, также выявлены изменения (таблица 29).

Таблица 29-Интегральные лейкоцитарные индексы неспецифической реактивности, усл.ед.

Показатель	Фон	Группы животных	
		опытная	контрольная
ИИР	22,8±1,23	20,0±1,32	22,5±1,28
ИСЛЭ	28,2±1,08	57,6±2,34 ^{xxx***}	19,9±1,13 ^{xxx}
ИСЛМ	22,0±1,42	19,7±1,11	21,4±1,25
ИСНМ	17,8±1,15	12,3±1,12 ^{xx}	15,0±1,17
ИБ	7,5±0,08	10,5±0,10 ^{xxx***}	7,3±0,06 ^x
ИА	1,5±0,09	1,9±0,07 ^{xx*}	1,7±0,06
ИС	0,7±0,09	0,5±0,07	0,6±0,07

Примечание: *P <0,05; **P <0,01; ***P <0,001 относительно показателей контрольной группы; ^xP <0,05; ^{xx}P <0,01; ^{xxx}P <0,001 относительно показателей фона

Индекс иммунореактивности (ИИР) у поросят опытной группы снизился по сравнению с показателями фона и контрольной группы на 12,3 и 12,5%, что обусловлено сдвигом в лейкограмме числа нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов.

Повышение количества лимфоцитов и уменьшение содержания эозинофилов сказалось также и на увеличении индекса ИСЛЭ, значение которого возросло в 2,04 и 2,89 раза по отношению к показателю фона и контрольной группы, что

указывает на повышение иммунореактивности организма под действием биферона-С.

Индекс ИСЛМ, отражающий взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса, у поросят опытной группы был ниже на 10,5 и 7,9%, чем в фоновой и контрольной группе, а индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), характеризующий состояние компонентов микрофагально-макрофагальной – на 30,9 и 18,0% соответственно.

Значение индекса Бредекка (ИБ), определяющего функциональное состояние организма, у животных опытной группы вырос на 40,0 и 43,8% по сравнению с фоном и показателем контрольной группы.

Индекс адаптации (ИА), показывающий степень напряженности иммунитета и являющийся суммарным показателем неспецифической реактивности был выше фонового и контрольного значения 26,7 и 13,3%.

Индекс стресса (ИС), характеризующий преобладание клеточного или гуморального иммунного ответа, был ниже на 28,6 и 14,3% по сравнению с показателями фона и контрольной группы.

Более выраженное увеличение индексов, отражающих соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, функциональное состояние организма, суммарного показателя неспецифической реактивности и снижение индексов, характеризующих иммунореактивность, взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса, состояние компонентов микрофагально-макрофагальной системы, соотношения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы указывает на снижение стресс-реакции и преобладание специфического иммунного ответа при применении интерферонсодержащего препарата.

В результате анализа биохимических показателей крови установлено, что применение биферона-С способствовало активации синтетических процессов в печени, о чём свидетельствует повышение уровня общего белка на 10,2 и 4,8% по сравнению с фоновым и контрольным значениями (таблица 30).

Таблица 30 - Биохимические показатели крови у поросят

Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная	контрольная
Белок, г/л	72,8±0,79	80,2±1,34 ^{xx}	76,5±3,17
Альбумины, %	47,1±0,93	50,9±0,45 ^{*xx}	47,0±1,23
Глобулины:			
α, %	11,4±0,36	9,6±0,24 ^{***xx}	13,0±0,2
β, %	21,3±0,26	17,6±0,69 ^{***xxx}	22,3±0,3
γ, %	20,2±0,69	21,9±0,64 ^{**}	17,7±0,86
Коэффициент А/Г	0,89:1±0,02	1,03:1±0,06 ^{**x}	0,89:1±0,05

Примечания: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 относительно показателей контрольной группы; ^xp<0,05; ^{xx}p<0,01; ^{xxx}p<0,001 относительно фоновых показателей.

Уровень альбуминов у поросят опытной группы был выше на 8,1% и 8,3%, чем в фоне и контроле. У животных контрольной группы количество альбуминов соответствовало фоновому значению. Содержание фракций α- и β- глобулинов у поросят опытной группы было меньше на 15,8 и 17,4% по сравнению с фоном, и на 26,2 и 21,1% по отношению к показателям контрольной группы, а γ-глобулинов - больше на 8,4 и 23,7%.

Коэффициент альбумины/глобулины, отражающий обновление белков, у поросят опытной группы повысился по сравнению с фоновым значением и контрольным показателем на 15,7% , достигнув оптимальной величины (А.Г. Шахов и соавт., 2021).

Концентрация общих иммуноглобулинов после применения биферона-С было выше относительно фона и контроля на 45,2 и 20,4%, что указывает на интенсивность функционирования гуморальной резистентности (таблица 31). Вероятно, повышение их содержания в сыворотке крови поросят опытной группы было вызвано влиянием интерферонов, поскольку известно, что они стимулируют синтез антител (В.В. Горбачев, 2002).

Использование препарата «Биферон-С» поросятам оказало значительный эффект на показатели гуморального звена неспецифической защиты. Так, комплементарная активность сыворотки крови, которая обеспечивает устойчивость организма к воздействию инфекционных агентов, у животных опытной группы была выше относительно фона на 28,9% и контроля - на 16,7%, а

также лизоцима, являющегося фактором антибактериальной защиты, - на 33,3 и 40,0% соответственно.

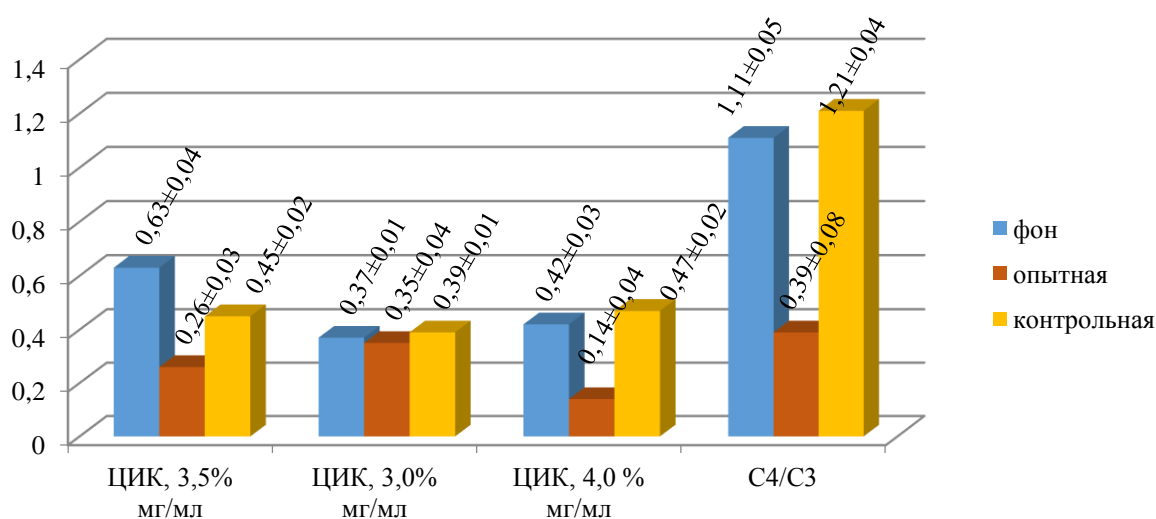
Таблица 31-Показатели неспецифической гуморальной защиты у поросят

Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная	контрольная
Общие ИГ, г/л	30,1±1,29	43,7±1,85 ^{**xxx}	36,3±1,62
КАСК, % гем.	7,6±0,6	9,8±0,19 ^{*xx}	8,4±0,45
ЛАСК, мкг/мл	2,1±0,18	2,8±0,18 ^{**x}	2,0±0,15

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ относительно показателей контрольной группы; ^x $p < 0,05$; ^{xx} $p < 0,01$; ^{xxx} $p < 0,001$ относительно фоновых показателей.

Концентрация 3,5%; 3,0% и 4,0% ЦИК у поросят опытной группы была ниже на 58,7 и 42,2%; 5,4 и 10,3%; 66,7 и 70,2% по отношению к фону и показателям контрольной группы соответственно (рисунок 7).

Рисунок 7- Содержание циркулирующих иммунных комплексов



Коэффициент патогенности ЦИК (С4/С3) у животных опытной группы был ниже фонового значения на 64,9% и аналогичного показателя контрольной группы на 67,8%, что говорит о более активном выведении циркулирующих иммунных комплексов под действием препарата (А.Г. Шахов и соавт., 2021).

Применение «Биферона-С» поросятам, отставшим в росте, положительно сказалось на состоянии клеточной защиты (таблица 32).

Таблица 32 – Факторы неспецифической клеточной защиты у поросят

Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная	контрольная
ФАН, %	71,2±1,2	77,6±0,75** ^{xx}	70,0±1,79
ФИ	6,0±0,17	7,5±0,21** ^{xxx}	6,5±0,06
ФЧ	4,3±0,11	5,8±0,09** ^{xxx}	4,9±0,09
сп НСТ-тест, %	13,0±0,89	20,1±1,30** ^{xx}	15,6±1,19
ст НСТ-тест, %	32,0±0,87	56,0±1,67** ^{xxx}	41,5±0,63
ПР	2,43±0,02	2,78±0,04** ^{xxx}	2,62±0,07

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ относительно показателей контрольной группы; ^{xx} $p < 0,01$; ^{xxx} $p < 0,001$ относительно фоновых показателей.

Под действием препарата у животных опытной группы усилились параметры поглотительной активности нейтрофилов по сравнению с фоном и группой контроля: ФАН была выше на 9,0 и 10,9%, ФИ – на 25,0 и 15,4%, а ФЧ на 34,9 и 18,4% соответственно.

Повышение клеточного звена неспецифической резистентности обусловлено способностью γ -интерферона, входящего в состав биферона-С, активировать клеточный иммунитет путем стимулирования переваривающей активности и цитотоксичности тканевых макрофагов и моноцитов, и повышения их способности к фагоцитозу (D.M. Frucht, 2001; В.А. Прокулевич, 2011; В.Р. Tambuyzer, 2012; А.Н. Наровлянский, 2013; P.S. Mutthi, 2018).

Вместе с тем, у животных опытной группы усиление фагоцитирующей способности нейтрофилов вызвало меньший расход комплемента, чем у поросят контрольной группы.

У поросят, обработанных бифероном-С, также повысилась метаболическая активность нейтрофилов. Значение спонтанного НСТ-теста было выше на 28,8 и 54,6%, чем у животных фона и контрольной группы, а стимулированного НСТ-теста - на 75,0 и 34,9% соответственно.

Функциональный резерв клеток, представляющий отношение числа активированных к количеству спонтанных диформазапозитивных фагоцитов клеток, превышал значения фона и контроля на 14,4 и 6,1%, что связано с

увеличением метаболического резерва фагоцитов и их переваривающей функции под действием альфа- и гамма-интерферонов, входящих в состав «Биферон-С».

При изучении влияния биферона-С на цитокиновый профиль у поросят, отставших в росте, выявлено снижение содержания провоспалительного цитокина IL-1 β на 20,3 и 25,0% по сравнению с содержанием в группах фона и контроля (таблица 33).

Таблица 33- Цитокиновый профиль у поросят, пг/мл

Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная	контрольная
IL-1 β (пг/мл)	7,9 \pm 0,36	6,3 \pm 0,44 ^{x**}	8,4 \pm 0,34
IL-2 (пг/мл)	7,1 \pm 0,18	7,37 \pm 0,25	7,07 \pm 0,24
IL-4 (пг/мл)	18,0 \pm 0,87	18,5 \pm 1,63 [*]	13,7 \pm 0,68 ^{xx}
IL-10 (пг/мл)	7,08 \pm 0,23	7,6 \pm 0,34	6,8 \pm 0,35
TNF- α (пг/мл)	3,3 \pm 0,10	3,2 \pm 0,12 [*]	4,2 \pm 0,35 ^x
IFN- γ (пг/мл)	108,7 \pm 0,63	96,1 \pm 1,94 ^{xxx***}	109,3 \pm 1,02
IL-1 β / IL-4	0,44 \pm 0,030	0,34 \pm 0,028 ^{xxx***}	0,60 \pm 0,042 ^{xx}
IL-1 β / IL-10	1,11 \pm 0,037	0,82 \pm 0,032 ^{xxx***}	1,23 \pm 0,037 ^x
IL-2/ IL-4	0,40 \pm 0,025	0,40 \pm 0,037 [*]	0,51 \pm 0,026 ^{xx}
IL-2/ IL-10	1,00 \pm 0,021	0,97 \pm 0,035	1,03 \pm 0,028
TFN- α / IL-4	0,18 \pm 0,008	0,17 \pm 0,009 ^{***}	0,31 \pm 0,012 ^{xxx}
TFN- α / IL-10	0,47 \pm 0,012	0,42 \pm 0,015 ^{xxx***}	0,61 \pm 0,014 ^{xxx}
IFN- γ / IL-4	6,00 \pm 0,52	5,2 \pm 0,21 ^{**}	7,96 \pm 0,64 ^x
IFN- γ / IL-10	15,40 \pm 1,12	12,6 \pm 1,08 [*]	15,96 \pm 1,17
ОЦИ	4,96 \pm 0,03	4,35 \pm 0,034 ^{xxx***}	6,09 \pm 0,038 ^{xxx}
ЦИ (Th1/Th2)	4,60 \pm 0,03	4,12 \pm 0,030 ^{xxx}	5,70 \pm 0,035 ^{xxx}

Примечания: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 относительно показателей контрольной группы; ^xp<0,05; ^{xx}p<0,01; ^{xxx}p<0,001 относительно фоновых показателей.

Концентрация интерлейкина IL-2 у поросят опытной и контрольной групп оставалась на уровне фона.

Значение медиатора IL-4, активирующего гуморальные механизмы иммунного ответа, у животных опытной группы незначительно превышало фоновый показатель, а в контрольной группе снизилось на 23,9%.

Такая же динамика наблюдалась и в отношении протовоспалительного цитокина IL-10, содержание которого в опытной группе увеличилось на 7,3%, а в контрольной было ниже на 4,0%.

Количество фактора некроза опухоли (TFN- α) в опытной группе было незначительно ниже, чем в фоне, а в контрольной группе превышало значение фона на 27,3%.

Содержание провоспалительного медиатора IFN- γ у поросят опытной группы было ниже на 11,6 и 12,6% по сравнению с фоновым и контрольным значениями. В контрольной группе количество IFN- γ соответствовало уровню фона.

Таким образом, у поросят обработанных бифероном выявлено низкое по сравнению с поросятами контрольной группы содержание в крови провоспалительных цитокинов - IL-1 β , TFN- α и IFN- γ , стимулирующих клеточный иммунитет, а также высокое содержание противовоспалительных интерлейкинов IL-4 и IL-10, индуцирующих гуморальный иммунитет.

Так, соотношения IL-1 β / IL-4, IL-1 β / IL-10 достоверно были ниже фона на 22,7 и 13,3%, и контроля на 36,4 и 33,3%; TFN- α / IL-4 и TFN- α / IL-10 на 5,6 и 10,6%; 45,2 и 31,1%; IFN- γ / IL-4 и IFN- γ / IL-10 на 13,3 и 18,2; 34,7 и 21,1% соответственно. Общий цитокиновый индекс и отношение цитокинов, продуцируемых Th-1 и Th-2 клетками также были ниже фонового и контрольного значений на 12,3 и 10,4; 28,6 и 27,7% (таблица 33), что указывает на снижение воспалительного процесса.

Положительное влияние биферона-С на иммунный статус отставших в росте поросят обусловлено наличием в его составе рекомбинантных свиных альфа- и гамма-интерферонов (С.В. Шабунин, 2018; Г.А. Востроилова, 2018; А.Г. Шахов и соавт., 2020; А.Г. Шахов и соавт., 2021). Интерферон- α , основным продуцентом которого являются макрофаги, обладает выраженным противовирусным и противоопухолевым действием, проявляет иммуномодулирующие свойства, повышая активность естественных киллеров, Т-хелперов, фагоцитов, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов (G. Harrison, 2004; J.M. González-Navajas, 2012; A. Voasso, 2013; Т.В. Сологуб, 2014; L. Rönnblom, 2016; А.Г. Шахов и соавт., 2021). Интерферон- γ стимулирует производство макрофагов,

естественных киллеров, обладает противовирусной активностью (С.А. Кетлинский, 2008; Y. Sang, 2010, В.А. Прокулевич, 2011).

Обработка поросят бифероном-С оказала влияние на показатели продуктивности и сохранности поросят, отставших в росте (таблица 34).

Таблица 34-Влияние биферона-С на продуктивность и сохранность поросят

Показатели	Группы животных	
	опытная	контрольная
Возраст/дни	111 дней	
Количество голов	27	29
Масса тела в начале опыта кг/гол.	46,9	47,1
Возраст/дни	149 дней	
Масса тела в конце опыта кг/гол.	64,3	62,5
Среднесуточный привес, г	458,8	406,0
Выбраковка	-	3
Сохранность, %	100	89,7

Среднесуточный прирост живой массы по сравнению с контрольной группой был выше на 13,0%. При этом сохранность поросят составила 100%, а в контрольной группе выбраковано 3 (10,4%) животных.

В результате проведенных исследований установлено, что обработка поросят интерферонсодержащим видоспецифичным препаратом «Биферон-С» оказала иммуностимулирующий эффект и улучшила показатели продуктивности и сохранности животных.

3.6. Повышение бифероном-С гуморального иммунитета при специфической профилактике актинобациллезной плевропневмонии

При проведении фоновых биохимических исследований существенных различий в количестве общего белка, β - и γ -глобулиновых фракций и общих иммуноглобулинов у всех подопытных поросят не обнаружено.

У животных контрольной группы регистрировали более низкое, чем у поросят опытной группы количество альбуминов, а уровень α -глобулинов был выше, как и содержание крупных циркулирующих иммунных комплексов. У них же отмечали наиболее низкий коэффициент патогенности ЦИК.

У поросят опытной группы концентрация ЦИК крупного и среднего размера была ниже по сравнению со значениями контрольной группы, что отразилось на повышении у них коэффициента патогенности (С4/С3).

Титры специфических антител колострального происхождения у поросят контрольной и опытной группы существенно не отличались.

С возрастом и под влиянием вакцинации и иммунизации в сочетании с препаратом произошли изменения в биохимическом статусе (таблица 35).

Таблица 35 -Биохимические показатели крови поросят

Показатели	Группы	
	контрольная	опытная
Белок, г/л	49,5±1,49	51,1±1,45
	57,5±0,81 ^{**}	57,6±1,23 ^{**}
Альбумины, %	47,9±1,34	52,0±2,93
	46,1±0,88	48,8±1,37
Глобулины: % α	16,9±0,94	13,1±1,26
	15,2±0,53	11,5±0,45
β	21,9±0,67	21,3±0,95
	21,9±0,46	21,4±0,57
γ	13,3±0,86	13,6±1,09
	16,9±0,84 [*]	18,3±0,83 ^{**}
Общие ИГ, мг/мл	25,6±1,23	23,8±1,41
	30,9±0,78 ^{**}	31,6±0,7 ^{***}

Примечание: в числителе- фоновые показатели, в знаменателе – после вакцинации и иммунизации в сочетании с препаратом; ^{*} - $p < 0,05$, ^{**} - $p < 0,005$, ^{***} - $p < 0,0005$ - по отношению к фоновым показателям.

Концентрация общего белка у поросят опытной и контрольной групп стала выше на 12,7 и 16,2% соответственно.

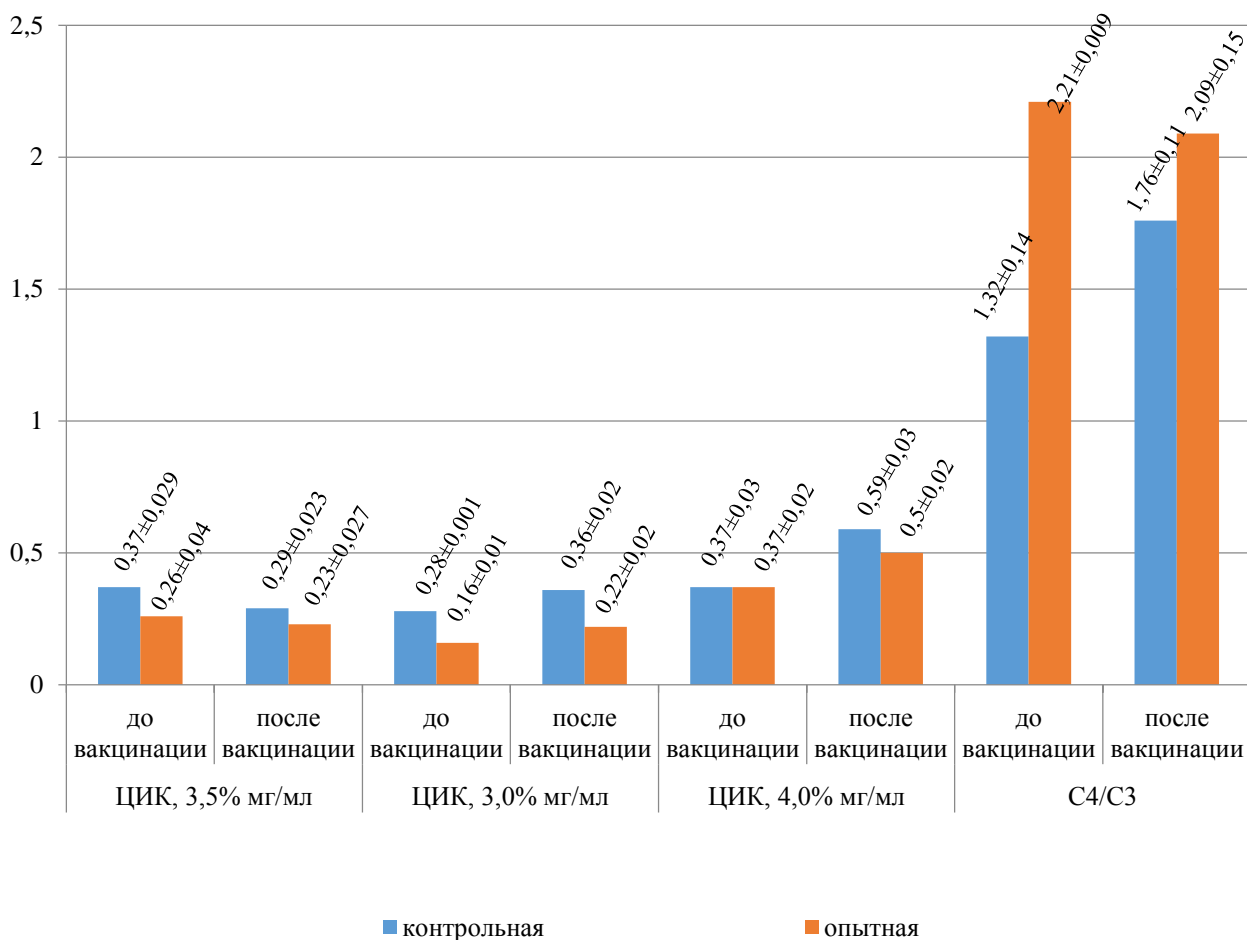
Существенные изменения, свидетельствующие об иммунной перестройке организма, произошли в протеинограмме вакцинированных и особенно иммунизированных животных в сочетании с бифероном-С. У поросят опытной и контрольной групп регистрировали уменьшение уровня альбуминов на 6,2 и 3,8%, и α -глобулинов на 12,2 и 10,1% соответственно. Концентрация γ -глобулинов, основных иммунных белков, у поросят стала выше на 53,7% в опытной группе и на 27,1% в контрольной. Уровень β -глобулинов, содержащих компоненты комплемента и часть иммуноглобулинов, у животных контрольной и опытной группы практически не отличался от фоновых показателей (А.Г. Шахов и соавт., 2021).

Уровень общих иммуноглобулинов у поросят контрольной группы увеличился на 20,7%, а у животных, иммунизированных в комплексе с бифероном-С – на 32,8%, что также указывает на усиление гуморального иммунного ответа под действием интерферонсодержащего видоспецифичного препарата.

О положительном влиянии на иммунный статус животных иммуномодулирующего препарата при вакцинации против актинобациллёзной плевропневмонии свидетельствуют результаты исследований циркулирующих иммунных комплексов, являющихся продуктом реакций антигена, антител и комплемента и играющих большую роль в поддержании гомеостаза организма (А.Г. Шахов, 2021).

У животных, вакцинированных без препаратов, по сравнению с фоном регистрировали существенное повышение количества мелких ЦИК на 59,5%, а также крупных размеров на 28,6% и снижение уровня средних ЦИК на 21,6%, что отразилось на увеличении соотношения С4/С3 на 33,3%, указывающее на степень патогенности ЦИК (рисунок 8).

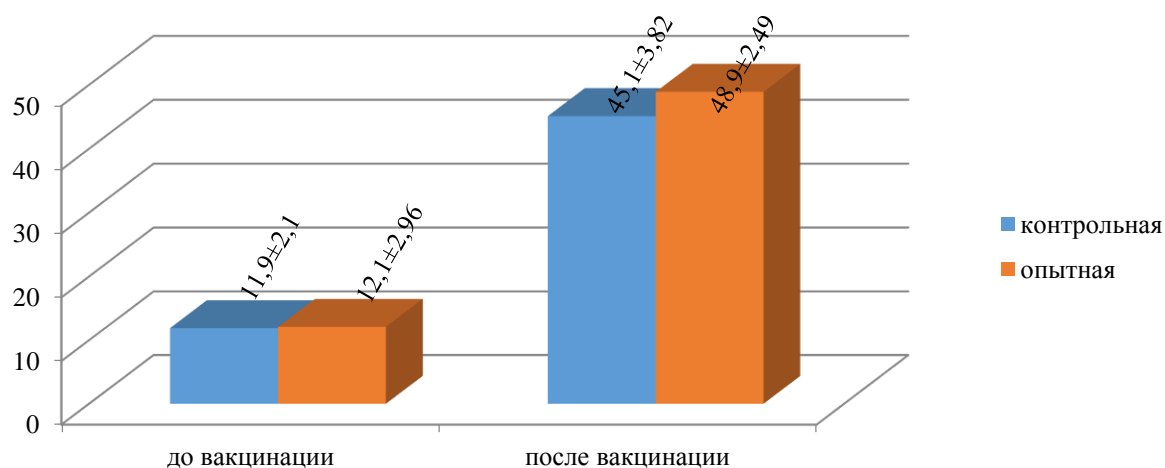
Рисунок 8 – Содержание циркулирующих иммунных комплексов



Наряду с этим, у поросят опытной группы, иммунизированных в сочетании с бифероном-С, наблюдали более значимое повышение числа ЦИК крупного размера на 37,5%, мелкодисперсных – на 35,1% и уменьшение количества средних иммунных комплексов на 11,5%, а также снижение коэффициента их патогенности на 5,4%.

По результатам серологических исследований, представленных на рисунке 9, применение препарата на основе интерферонов в качестве адьюванта при иммунизации поросят против АПП обеспечивает высокий уровень гуморальной защиты поросят.

Титр специфических антител к антигену возбудителя *A. pleuropneumoniae* у поросят контрольной группы по сравнению с фоном повысился в 3,8 раза, а у животных опытной группы в 4,0 раза.

Рисунок 9 Титры антител к *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Таким образом, применение биферона-С при специфической профилактике актинобациллезной плевропневмонии сопровождается повышением иммунного статуса у поросят, обусловленным наличием в его составе свиных рекомбинантных альфа- и гамма-интерферонов (А.Г. Шахов и соавт., 2021).

Входящий в состав биферона-С альфа-интерферон проявляет иммуномодулирующие свойства, повышая активность естественных киллеров, Т-хелперов, фагоцитов, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов (J. Piehler, 1999; G. Harrison, 2004; Т.В. Сологуб, 2014). Интерферон-гамма обладает выраженным иммуномодулирующим действием, активирует макрофаги, цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры (К. Ике 2005; Y. Laouar, 2005; Т.В. Сологуб, 2014).

Проведенными исследованиями установлено, что применение биферона-С одновременно с вакциной против актинобациллезной плевропневмонии сопровождается повышением иммунного статуса у поросят, проявляющимся увеличением по сравнению с контролем (вакцинация без препаратов) содержания в сыворотке крови гамма-глобулинов, общих иммуноглобулинов, специфических антител к антигену *A. pleuropneumoniae*, снижением патогенности циркулирующих иммунных комплексов, что связано с наличием в его составе рекомбинантных цитокинов I и II типов, повышающих естественную резистентность и специфический иммунитет (А. Г. Шахов и соавт., 2021).

3.7. Коррекция иммунного статуса и цитокинового профиля больных актинобациллезной плевропневмонией поросят при лечении их интерферонсодержащим препаратом ципропиг

При бактериологическом исследовании патологического материала (легкие, бронхиальные лимфоузлы) от убитых с диагностической целью больных пневмонией поросят был выделен возбудитель актинобациллезной плевропневмонии - *Actinobacillus pleuropneumoniae*, а при молекулярно-биологическом исследовании обнаружен его геном (А.Г. Шахов и соавт., 2021).

Применение ципропига обеспечило выздоровление 93,8% поросят, которое наступало на $3,0 \pm 0,22$ сутки. Среднесуточный прирост массы тела составил $294,0 \pm 6,9$ г. При лечении энрофлоксом 10% терапевтическая эффективность составила 86,7% при среднесуточном приросте - $287,0 \pm 5,7$ г. Выздоровление наступало на $5,0 \pm 0,20$ день.

При изучении иммунного статуса у поросят обеих групп до лечения существенных различий в его показателях не регистрировали. У них выявили низкую активность факторов неспецифического гуморального иммунитета - бактерицидной, лизоцимной и комплементарной активности, а также высокое содержание ЦИК разной дисперсности, что связано с интоксикацией организма и нарушением гомеостаза, вызванных гемолитическим и цитотоксическим действием токсинов АПП (К. Chiers, 2010; Р. Martelli, 2019).

Клеточный неспецифический иммунитет у больных поросят характеризовался низкими показателями поглотительной и метаболической активности фагоцитов, их резерва и коэффициента метаболической активности нейтрофилов.

При изучении морфологических показателей крови у поросят после лечения установлено, что количество лейкоцитов у поросят опытной и контрольной групп снизилось на 9,4 и 12,0%. При этом относительное количество лимфоцитов превышало фоновый показатель в опытной и контрольной группах на 18,6 и 12,0% (таблица 36).

Таблица 36- Морфологические показатели крови у поросят

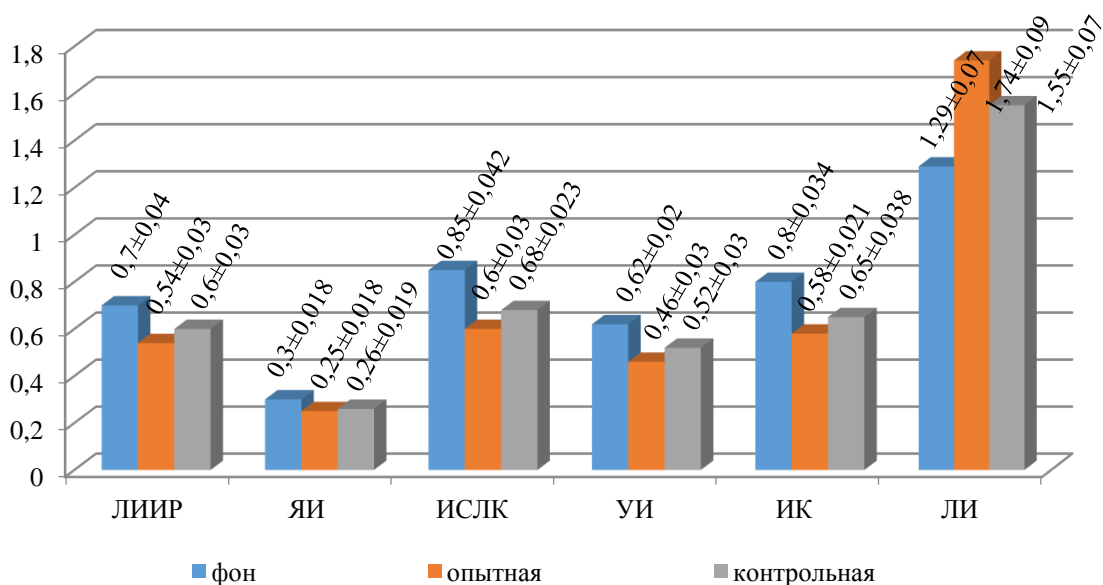
Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная (ципропиг)	контрольная (энрофлокс 10%)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	16,45±1,3	14,90±0,7	14,48±0,8
Нейтрофилы, юные %	0,0	0,0	0,0
палочкоядерные,	7,5±0,32	5,8±0,21 ^{**x}	6,4±0,19 [*]
сегментоядерные	33,5±1,63	29,4±1,70 [*]	31,4±1,52
эозинофилы, %	4,8±0,27	2,2±0,15 ^{***x}	2,6±0,12 ^{***}
базофилы, %	0,0	0,0	0,0
моноциты, %	2,6±0,15	1,4±0,06 ^{***xx}	1,8±0,08 ^{**}
лимфоциты, %	51,6±2,25	61,2±2,7 [*]	57,8±2,3 [*]

Примечание: *P<0,05; **P<0,005; ***P<0,0001 относительно показателей фоновых исследований;
^xP<0,05; ^{xx}P<0,005 - по отношению к показателям контрольной группы

У поросят опытной и контрольной групп установлено снижение количества нейтрофилов: палочкоядерных на 22,7 и 14,7% и сегментоядерных – на 12,2 и 6,3% по сравнению с их уровнем в фоне. Количество эозинофилов, вторичных эффекторных клеток также стало меньше на 54,2 и 45,8%, моноцитов, являющихся предшественниками тканевых макрофагов - на 46,2 и 30,8%.

При анализе индексов эндотоксикоза у животных после лечения установлено снижение большинства лейкоцитарных индексов (рисунок 10).

Рисунок 10 - Интегральные лейкоцитарные индексы эндогенной интоксикации, усл.ед.



Так значение ЛИИР, показывающего уровень эндогенной интоксикации, в опытной и контрольной группах стало ниже на 22,9% и 14,3% по сравнению с фоном; ЯИ, характеризующий скорость регенерации нейтрофилов и моноцитов и продолжительность их циркуляции в кровяном русле, уменьшился на 16,7 и 13,3%; ИСЛК, являющийся маркером воспалительного процесса, - на 29,4 и 20,0 %, УИ, отражающий общий уровень интоксикации, - на 25,8 и 16,1%, ИК, характеризующий степень ингибирования процессов фагоцитоза, - на 27,5 и 18,8% соответственно.

Отмечено увеличение лимфоцитарного индекса на 20,2 и 34,9%, что указывает на преобладание гуморального иммунного ответа над клеточным.

Таким образом, у поросят опытной группы индексы, характеризующие выраженность эндогенной интоксикации, активность процессов фагоцитоза и тканевой деградации были ниже, чем у больных животных, а индекс, отражающий преобладание гуморального звена иммунитета – выше. При этом индексы ЛИИР, ИСЛК, УИ, ИК у них были ниже, чем в группе сравнения (контроля) на 10,0; 11,8; 11,5; 10,8%, а ЛИ – выше на 12,3%, что вызвано преобладанием количества лимфоцитов над содержанием нейтрофилов.

У животных после лечения установлено повышение большинства индексов неспецифической реактивности (таблица 36).

Таблица 36-Интегральные лейкоцитарные индексы

Показатель	Фон	Группы животных	
		опытная (ципропиг)	контроль (энрофлокс 10%)
ИИР	21,7±1,67	45,3±2,27 ^{***xx}	33,6±2,15 ^{**}
ИСЛЭ	10,8±0,73	27,8±1,39 ^{***x}	22,2±1,46 ^{***}
ИСЛМ	20,0±0,62	43,7±1,68 ^{***}	32,1±1,53 ^{***}
ИСНМ	15,8±0,19	25,1±0,16 ^{***}	21,0±0,17 ^{***}
ИБ	6,88±0,21	10,6±1,10 ^{**}	9,03±0,59 ^{**}
ИА	1,54±0,25	2,08±0,37	1,84±0,37
ИС	0,67±0,05	0,48±0,04 [*]	0,54±0,04 [*]
ЛГИ	11.3±0,42	16,4±0,50 ^{***x}	14,3±0,54 ^{**}

Примечание: *P<0,05; **P<0,001; ***P<0,0001 относительно показателей фоновых исследований
^xP<0,05; ^{xx}P<0,001 - по отношению к показателям контрольной группы

У поросят опытной группы отмечено повышение ИИР, отражающего соотношение лимфоцитов и эозинофилов к моноцитам, в 2,09 раза и индексов, характеризующих состояние иммунного гомеостаза: ИСЛЭ - в 2,57 раза; ИСЛМ – в 2,19 раза; ИСНМ – на 58,9%; ИБ – на 54,1%.

Индекс адаптации (ИА), указывающий на наличие стрессорной реакции и адаптационных резервов организма увеличился на 35,1%, а ЛГИ, отражающий соотношение уровня лимфоцитов к клеткам гранулоцитарного ряда – на 45,1%.

Индекс стресса (ИС), являющийся критерием напряженности иммунной системы, был ниже на 28,4%.

У поросят контрольной группы также выявлено повышение ИИР на 54,8%, ИСЛЭ - в 2,06 раза; ИСЛМ – на 60,5%; ИСНМ – на 32,9%; ИБ – на 31,3%; ИА - на 19,5%, ЛГИ – на 26,5%, и снижение индекса стресса – на 19,4%.

Отличия в процентном отношении лейкоцитарных индексов между опытной и контрольной группами указывают на иммунокорректирующий эффект интерферонов, входящих в состав ципропига.

В биохимическом статусе животных также отмечены изменения под действием препаратов (таблица 37).

Таблица 37 -Биохимические показатели крови поросят

Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная (ципропиг)	контроль (энрофлокс 10%)
Белок, г/л	74,35±2,4	65,46±1,1 ^{**x}	70,68±1,7
Альбумины, %	35,2±1,8	40,28±1,2 [*]	39,68±0,97 [*]
Глобулины: %	16,0±0,9	13,16±0,7 [*]	14,06±0,2 [*]
α			
β	28,1±0,7	21,22±0,6 ^{***}	21,38±0,7 ^{***}
γ	20,7±1,05	25,34±0,7 ^{**}	24,88±1,07 [*]
А/Г	0,54:1±0,04	0,68:1±0,02 ^{**}	0,65:1±0,03 [*]

Примечание: *P<0,05; **P<0,001; ***P<0,0001 относительно показателей фоновых исследований
^xP<0,05 - по отношению к показателям контрольной группы

Содержание общего белка у поросят опытной группы снизилось на 12,0%, а в контрольной – на 4,9%. Количество альбуминов, напротив, достоверно

увеличилось в опытной и контрольной группах на 14,4 и 12,7% соответственно. Уровень α -глобулинов был ниже на 17,8 и 12,1%; β -глобулинов также снизился на 24,5 и 23,9%. Концентрация γ -глобулиновой фракции увеличилась на 22,4 и 20,2%. Белковый индекс, представляющий собой соотношение альбуминов к глобулинам, у поросят опытной и контрольной групп вырос на 25,9 и 20,4% по сравнению с фоновым значением.

У поросят, обработанных ципропигом, по отношению к контрольной группе уменьшилось содержание общего белка на 7,4% и α -глобулинов на 6,4%, количество альбуминов, β - и γ -глобулинов находилось на одном уровне, а альбуминово-глобулиновое соотношение было выше на 4,6%.

Применение поросятам препаратов обеспечило активацию факторов неспецифической гуморальной и клеточной резистентности (таблица 38).

Таблица 38 - Показатели неспецифического иммунитета у поросят до и после лечения

Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная (ципропиг)	контроль (энрофлокс 10%)
БАСК, %	72,3±2,31	82,8±2,57**	81,0±4,76
ЛАСК, мкг/мл	1,42±0,09	1,96±0,07**	1,8±0,19*
КАСК, % гем.	3,78±0,09	6,76±0,55***	4,67±0,5
Общие ИГ, г/л	21,0±1,65	22,5±1,19	22,7±1,25
ФАН, %	74,0±1,38	75,2±1,09	68,8±0,8**
ФИ	5,2±0,22	7,9±0,36*** ^{xxx}	5,1±0,19
ФЧ	3,8±0,23	5,9±0,3*** ^{xxx}	3,6±0,17
сп НСТ-тест, %	15,2±1,56	19,4±0,97* ^{xx}	15,4±0,87
ст НСТ-тест, %	24,6±1,02	35,2±1,07* ^x	26,8±0,58
ПР	1,6±0,07	1,8±0,02*	1,74±0,04
КМАН	0,38±0,02	0,45±0,026*	0,42±0,03

Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$; *** $P < 0,0001$ относительно показателей фоновых исследований
^x $P < 0,05$; ^{xx} $P < 0,001$; ^{xxx} $P < 0,0001$ - по отношению к показателям контрольной группы

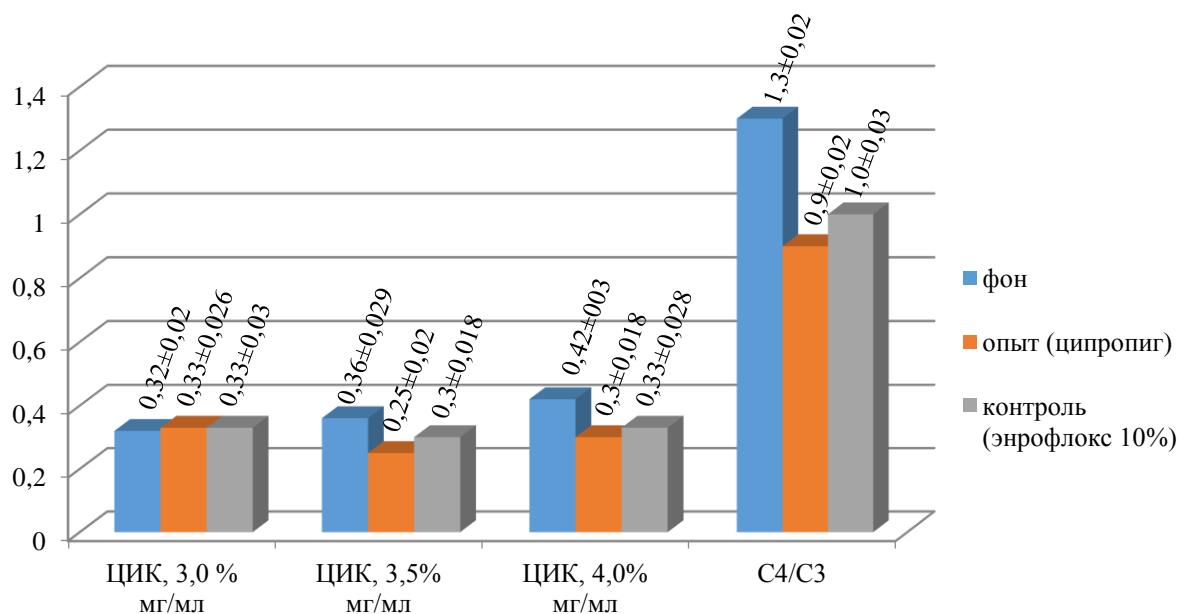
После лечения у поросят опытной и контрольной групп установлено повышение по сравнению с фоном бактерицидной активности сыворотки крови на 14,5% и 12,0%, свидетельствующее об активной мобилизации механизмов защиты организма в ответ на инфекцию, увеличение лизоцимной активности - на

38,0% и 26,8%, отражающее высокую пролиферативную активность лизоцим-синтезирующих клеток. При этом показатель ЛАСК у поросят опытной группы был на 8,9% больше, чем в контрольной. После лечения ципропигом комплементарная активность сыворотки крови у поросят повысилась на 78,8% по сравнению с фоном и на 44,8% была выше контрольного значения, которое увеличилось менее существенно (на 23,5%).

Содержание общих иммуноглобулинов, отражающих гуморальную защиту, у поросят опытной и контрольной групп после лечения было выше фонового значения на 7,1% и 8,1% соответственно.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (3%), образующихся в результате реакции антиген-антитело и участвующих в поддержании гомеостаза организма, после терапии у подопытных животных не изменился (рисунок 11).

Рисунок 11 – Содержание циркулирующих иммунных комплексов.



Количество ЦИК (3,5%) и (4%) у поросят опытной и контрольной групп снизилось на 30,6 и 16,7%; 28,6 и 21,4% соответственно, при этом у поросят после применения ципропига их содержание было меньше на 13,9 и 10,0%, чем при лечении энрофлоксом 10% (А.Г. Шахов, 2021).

В результате уменьшения концентрации мелкодисперсных форм иммунных комплексов установлено снижение патогенности ЦИК (С4/С3) у поросят после применения ципропида на 30,8% и энрофлокса 10% на 30,0%, свидетельствующее о выраженной их элиминации из организма и снижении антигенной нагрузки. У поросят опытной группы индекс патогенности был ниже на 10,0% по сравнению с контролем, что отражает эффективность действия ципропида.

Количество активных фагоцитов (таблица 38) у поросят опытной группы незначительно увеличилось по сравнению с фоном, но было выше на 9,3% контрольного значения, которое снизилось на 7,0% по сравнению с фоном. После лечения ципропидом отмечено существенное повышение поглотительной функции фагоцитов – ФИ и ФЧ на 53,2 и 53,8% и превосходила на 54,9 и 63,0% аналогичные показатели у поросят контрольной группы, у которых ФИ не изменился, а ФЧ снизилось на 5,3% по сравнению с фоновыми значениями.

Метаболическая активность нейтрофилов у поросят после лечения ципропидом увеличилась в спонтанном и стимулированном НСТ на 27,6 и 11,4%, а в результате терапии энрофлоксом 10% - на 1,3 и 8,9% соответственно по сравнению с фоновыми значениями. Уровень активности нейтрофилов у поросят опытной группы в сп- и ст-НСТ был выше контрольных значений на 26,0 и 10,7%.

Функциональный резерв клеток и индекс активации нейтрофилов были выше у поросят после применения ципропида на 12,5 и 18,4%, а энрофлокса 10% - на 8,7 и 7,1% по сравнению с фоном, при этом у животных опытной группы ПР и КМАН достоверно превышали на 3,4 и 10,5% аналогичные показатели в контроле. Продукты стимулированных микрофагов влияют на активность макрофагов, лимфоцитов и тромбоцитов, вызывают дегрануляцию тучных клеток и активируют систему комплемента (Р.М. Хаитов, 2009; В.А. Лазаренко, 2016; С.А. Ляпина, 2018).

Высокая эффективность применения ципропида при актинобациллезной плевропневмонии обусловлена действием цiproфлоксацина, который также, как и энрофлоксацин является антимикробным препаратом широкого спектра

действия из группы фторхинолонов, обладающих высокой антимикробной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов в период покоя и деления. Механизм антимикробного действия ципрофлоксацина и энрофлоксацина обусловлен нарушением синтеза ДНК микробной клетки и опосредуется угнетением ферментов топоизомеразы IV и ДНК-гиразы (топоизомеразы II) бактериальной клетки, ответственных за процессы синтеза репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК (В.Н. Царёв, 2006; Н.П. Зуев, 2014; С.С. Абакин, 2016; Н.А. Кошкина, 2017; О.Н. Николаева, 2018; В.В. Петров, 2021). В процессе формирования пространственной структуры молекулы ДНК при ее репликации ДНК-гираза катализирует отрицательную суперспирализацию нитей ДНК, а топоизомераза IV участвует в декатенации ковалентно-замкнутых кольцевых молекул ДНК. Ингибирование этих ферментов нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки и приводит к ее гибели.

Особенностью ципрофлоксацина является низкая токсичность, отсутствие эффекта иммуносупрессии и активность в отношении микроорганизмов с приобретенной устойчивостью (Н.Г. Бердникова, 2007).

Эффективность антимикробного действия препарата «Ципропиг» повышается иммуномодулирующим влиянием на организм, обусловленным входящими в его состав IFN- α и IFN- γ рекомбинантных свиных, которые повышая активность нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, регулируют миграцию фагоцитов в воспалительный очаг, усиливают цитотоксические свойства макрофагов, поглощение и внутриклеточную гибель бактерий (А.Г. Шахов, 2020). IFN- α проявляет иммуномодулирующие свойства, повышая активность естественных киллеров, Т-хелперов, фагоцитов, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов (Т.В. Сологуб, 2014), а также антибактериальную активность макрофагов (G.M. Voxh, 2016; S.V. Shabunin, 2018). IFN- γ , являясь важнейшим провоспалительным цитокином, обладает выраженным иммуномодулирующим действием, активизирует эффекторные функции макрофагов, цитотоксических Т-

лимфоцитов, натуральных киллеров, простагландиную и кортикостероидную системы, способствуя эффективной элиминации инфекционного агента (Т.В. Сологуб, 2014; Н.М. Johnson, 2015).

Применение ципропида способствовало активации гуморальных и клеточных показателей неспецифической резистентности животных. Бактерицидная активность сыворотки крови, характеризующая общее состояние факторов неспецифической резистентности организма, является интегральным показателем, обеспечивающим гомеостаз организма и нормальное течение физиологических процессов (А.И. Рязанцева, 2015). Уровень БАСК зависит от способности активной мобилизации биохимических и гуморальных ингибирующих систем в отношении любой структуры, имеющей признаки генетической чужеродности (А.П. Полковниченко, 2012).

Активность лизоцима - фермента мурамидазы, синтезируемого и секретлируемого нейтрофилами, моноцитами и макрофагами, позволяет оценить функциональное состояние фагоцитарного звена иммунитета (М.С. Zharkova, 2019; S.A. Ragland, 2017). Установлено, что лизоцим участвует в регуляции иммунных и метаболических процессов, а также играет важную роль как в стимулировании провоспалительной реакции, так и в системном ее ограничении, что приводит к снижению воспалительного процесса. Кроме того, внеклеточный лизоцим разрушает мультимерные пептидогликаны до растворимых фрагментов, активирующих рецепторы NOD в эпителиальных клетках слизистой оболочки, что приводит к секреции хемотаксических факторов нейтрофилов и макрофагов и дополнительно индуцирует провоспалительные пути (М.С. Zharkova, 2019).

Комплементарная активность сыворотки крови, являясь важнейшим показателем неспецифической резистентности, обеспечивает лизис sensibilizированных инфекционных агентов и опосредует клеточные и гуморальные взаимодействия в рамках иммунного ответа, включая хемотаксис, фагоцитоз, клеточную адгезию и дифференцировку В-клеток (У.М. Ali, 2012). Активация комплемента осуществляется по классическому, лектиновому и

альтернативному пути, в ходе которых происходит образование трёх основных типов эффекторов: анафилатоксинов (C3a и C5a), опсоинов (C3b, iC3b и C3d) и комплекса мембранной атаки (МАС, C5b-9), который непосредственно лизирует опсонизированные патогены или поврежденные собственные клетки, что имеет большое значение в защите от грамотрицательных бактерий (L. Skattum, 2011; P. Cravedi, 2013).

Циркулирующие иммунные комплексы имеют важное патогенетическое и прогностическое значение, при этом крупномолекулярные ЦИК нерастворимы, имеют ограниченную патогенность и быстро фагоцитируются, а иммунные комплексы мелких размеров обладают высоким патологическим потенциалом, не способны активировать комплемент и в результате слабой элиминации длительное время находятся в кровеносном русле, что приводит к истощению нейтрофилов и ослаблению иммунологических реакций (И.И. Иванов, 2011; С.Д. Şandru, 2019).

Исследованиями С.А. Машковой (2004) установлена выраженная степень элиминации ЦИК под влиянием интерферон-продуцирующих препаратов, свидетельствующая о высокой степени их иммуномодулирующей активности.

Фагоцитарная активность нейтрофилов имеет решающее значение для неспецифической защиты организма от различных патогенов за счет продукции кислородных радикалов и протеолитических ферментов, которое усиливается при "опсонизации" бактерий плазменными факторами, такими как антитела и продукты активации комплемента (C3b, iC3b) (У.Р. Ко, 2013).

Выявленные изменения метаболической активности нейтрофилов указывали на повышение цитотоксичности и внутриклеточной активности фагоцитов и характеризовали адекватное состояние клеточного звена неспецифической резистентности.

В цитокиновом профиле у больных АПП пороят было выше количество провоспалительных интерлейкинов IL-1 β , IL-2, TFN- α , γ - интерферона и

противовоспалительного IL-10, концентрация IL-4, стимулирующего гуморальные факторы защиты, была ниже, чем у выздоровевших животных.

Отношение отдельных провоспалительных цитокинов к противовоспалительным медиаторам IL-1 β / IL-4, IL-1 β / IL-10, IL-2/ IL-4, IL-2/ IL-10, IFN- γ / IL-4, IFN- γ / IL-10, TFN- α / IL-4 и TFN- α / IL-10 были высокими.

Общее соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, как и отношение про- и противовоспалительных медиаторов, продуцируемых Th-1 и Th-2 клетками, были также высокими, что указывало на наличие у животных острого воспалительного процесса.

Терапия больных животных ципропигом (таблица 39) сопровождалась значительным повышением количества противовоспалительного IL-4 на 13,5%, снижением содержания провоспалительного цитокина IL-1 β на 22,0% и его отношения к IL-4 на 38,3% и IL-10 на 7,1%, уровень которого уменьшился на 15,6% (А.Г. Шахов и соавт., 2021). У них же регистрировали снижение концентрации IL-2 на 26,7% и отношений к указанным противовоспалительным цитокинам на 57,9 и 18,3% соответственно.

Аналогичная динамика отмечена и в изменениях уровня других провоспалительных цитокинов. Содержание TNF- α снизилось на 7,1% и его отношение к IL-4 и IL-10 на 20,0% и 5,4%, а количество IFN- γ на 23,4; 36,7% и 6,7% соответственно. Под влиянием препарата общее соотношение про- и противовоспалительных цитокинов у поросят достоверно снизилось в 2,5 раза, что свидетельствует об эффективном этиотропном и иммуномодулирующем действии ципропига (А.Г. Шахов и соавт., 2021).

Снижение у животных опытной группы отношения цитокинов, продуцируемых Th-1 и Th-2 лимфоцитами, на 27,7% связано с активацией гуморального звена иммунной системы.

У животных после лечения энроксилон-10 регистрировали снижение уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β на 9,3%; IL-2 на 10,3%; TFN- α на 11,0%; IFN- γ на 18,4% и противовоспалительных IL-4 на 4,1% и IL-10 на 11,3%.

Таблица 39- Цитокиновый профиль у поросят, пг/мл

Показатели	Фон	Группы животных	
		опытная	контрольная
IL-1 β (пг/мл)	8,2 \pm 0,55	6,4 \pm 0,39*	7,5 \pm 0,48
IL-2 (пг/мл)	7,5 \pm 0,24	5,5 \pm 0,27***xx	6,8 \pm 0,04*
IL-4 (пг/мл)	12,6 \pm 0,79	14,3 \pm 1,09 ^x	12,1 \pm 0,39
IL-10 (пг/мл)	8,9 \pm 0,25	7,7 \pm 0,45*	8,0 \pm 0,36*
TNF- α (пг/мл)	3,0 \pm 0,08	2,8 \pm 0,14	2,7 \pm 0,07*
IFN- γ (пг/мл)	118,3 \pm 1,09	95,9 \pm 3,6***	99,9 \pm 3,40***
IL-1 β / IL-4	0,65 \pm 0,044	0,47 \pm 0,040**x	0,62 \pm 0,052
IL-1 β / IL-10	0,91 \pm 0,039	0,85 \pm 0,054	0,94 \pm 0,083
IL-2/ IL-4	0,60 \pm 0,024	0,38 \pm 0,021***xx	0,56 \pm 0,032
IL-2/ IL-10	0,84 \pm 0,034	0,71 \pm 0,038*	0,85 \pm 0,067
IFN- γ / IL-4	9,5 \pm 0,69	6,95 \pm 0,79*	8,29 \pm 0,28
IFN- γ / IL-10	13,5 \pm 0,75	12,6 \pm 0,64	12,4 \pm 0,58
TFN- α / IL-4	0,24 \pm 0,013	0,20 \pm 0,017	0,22 \pm 0,009
TFN- α / IL-10	0,37 \pm 0,015	0,35 \pm 0,019	0,33 \pm 0,012*
ОЦИ	3,18 \pm 0,18	1,26 \pm 0,05***x	1,45 \pm 0,07***
ЦИ Th1/Th2	6,0 \pm 0,2	4,7 \pm 0,07***xxx	5,4 \pm 0,09**

Примечание: *P <0,05; **P <0,001; ***P <0,0001 относительно показателей фона; xP <0,05; xxP <0,001; xxxP <0,0001 относительно показателей контрольной группы

При этом соотношения отдельных про- и противовоспалительных медиаторов у животных, обработанных энроксилем-10 снизилось: IL-1 β / IL-4 на 4,8%; IL-2/ IL-4 на 7,1%; TFN- α / IL-4 на 9,1%; IFN- γ / IL-4 на 14,6%; TFN- α / IL-10 на 12,1%; IFN- γ / IL-10 на 8,9%. Отношение IL-1 β / IL-10 незначительно повысилось на 3,3%, а IL-2/ IL-10 практически не изменилось. Значение общего цитокинового индекса сократилось в 2,2 раза.

При сравнении показателей цитокинового статуса в опытной и контрольной группе выявлено более выраженное корректирующее действие у животных, обработанных ципропигом.

Уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-2 снизился на 17,2% и 23,6%. Также стало ниже и отношение данных цитокинов к противовоспалительным медиаторам: к IL-4 на 31,9 и 47,4% и к IL-10 на 10,6 и 19,7% соответственно. Аналогичная динамика отмечена и в соотношениях IFN- γ и TFN- α к IL-4 на 16,2 и 10,0%. Общий цитокиновый индекс и отношение цитокинов, синтезируемых Th-1 и Th-2- клетками у поросят опытной группы снизилось на 15,1 и 14,9%. Данные изменения отражают активацию гуморального

иммунного ответа в результате применения интерферонсодержащего видоспецифичного комплексного препарата «Ципропиг».

Преимущественное положительное влияние ципропига на иммунный статус больных актинобациллёзной плевропневмонией поросят обусловлено наличием в его составе рекомбинантных альфа- и гамма интерферонов и витаминов А и Е.

Интерферон- α повышает активность естественных киллеров, Т-хелперов, фагоцитов, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов (J. Pichler 1999; J. Harrison, 2004; A. Meager, 2006; D.E. Levy, 2011; Т.В. Сологуб, 2014).

Интерферон- γ , являющийся регулятором иммунных реакций, активирует макрофаги, цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры, простагландиновую и кортикостероидные системы (K. Schroder, 2004; Т.В. Сологуб, 2014; Н.М. Johnson, 2015; А.Н. Моисеев, 2016).

Входящие в состав препарата витамины А и Е обладают антиоксидантными свойствами, регулируют синтез и распад фосфолипидов в норме и при возникновении каких-либо патологических состояний, в том числе при инфекционно-воспалительных заболеваниях, участвуют в функционировании иммунной системы. Кроме того, при участии витамина Е происходит восстановление мембран клеток при воспалительных процессах, что предупреждает разрушение как эндогенного, так и экзогенного ИФН клеточными протеазами (N. Crouzin, 2007; И.С. Чекман, 2014).

Проведенными исследованиями установлено, что иммунный статус у поросят при актинобациллёзной плевропневмонии характеризуется низкими показателями гуморального и клеточного неспецифического иммунитета, высоким содержанием провоспалительных цитокинов и отношением их к противовоспалительным медиаторам, а также соотношением цитокинов, продуцируемых Т-хелперами-I и Т-хелперами-II лимфоцитами, свидетельствующие о развитии острого воспалительного процесса.

Терапия больных животных ципропигом сопровождается повышением бактерицидной, лизоцимной и комплементарной активности сыворотки крови,

поглощительной и метаболической активности нейтрофилов, элиминации циркулирующих иммунных комплексов, снижением содержания провоспалительных цитокинов и отношения их к противовоспалительным медиаторам до оптимального уровня, высоким лечебным эффектом, обусловленным наличием в его составе антибиотика с широким спектром антимикробного действия, альфа- и гамма-интерферонов свиных рекомбинантных, обладающих иммуномодулирующей активностью и витаминов А и Е, повышающих антиоксидантный статус организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В промышленных свиноводческих хозяйствах иммунная система поросят в критические периоды выращивания (отъём от свиноматок, перевод на доращивание и откорм, смена кормления и содержания, большая концентрация поголовья на ограниченной площади) испытывает одновременное воздействие технологических стресс-факторов и возрастающего персистентного потенциала вирусов и бактерий, в результате чего нарушаются неспецифические и специфические механизмы защиты от инфекционных болезней, вызываемых потенциально патогенной микрофлорой.

Для оценки иммунного статуса, от уровня которого зависит сохранность и продуктивность животных, учитывают показатели гематологического, клеточного, гуморального, фагоцитарного и цитокинового звеньев иммунитета (А.М. Земсков и соавт., 2017), которые нами использованы при выполнении исследований.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении иммунного статуса и цитокинового профиля у животных в промышленных свиноводческих хозяйствах, многие вопросы, касающиеся изучения их в динамике в критические периоды выращивания в норме и при респираторных болезнях остаются актуальными и требуют комплексного решения.

Проведенными нами исследованиями установлено, что технологический стресс, связанный с отъёмом и переводом поросят на доращивание проявляется развитием иммунодефицитного состояния, характеризующегося снижением количества лейкоцитов и относительного содержания лимфоцитов (на 3-и сутки), повышением относительного количества палочкоядерных (3-й, 10-й, 20-й дни) и сегментоядерных (10-е и 20-е сутки) нейтрофилов, эозинофилов (3-й день), моноцитов (3-и, 10-е, 20-е сутки), снижением относительного (3-й и 10-й дни) и абсолютного (3-и сутки) количества Т-лимфоцитов, высоким значением отношения теofilлинрезистентных к теofilлинчувствительным Т-клеткам (3-й

день), снижением относительного и абсолютного уровня В-лимфоцитов (3-и сутки).

После стрессового воздействия большинство интегральных лейкоцитарных индексов эндотоксикоза, характеризующих выраженность и степень интоксикации организма, а также состояние гомеостаза (А.П. Жуков, 2016; Е.П. Крянсолобова, 2018), повышались особенно на 10 сутки с последующим снижением на 20-й день, но в указанный срок превышали предотъемные значения.

Индексы неспецифической реактивности организма пороят, отражающие взаимоотношения между различными классами клеток лейкоцитарной формулы (О.В. Крячко, 2020; А.П. Жуков, 2016), характеризующие состояние компонентов микрофагально-макрофагальной системы, соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, и отражающие взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса, после снижения на 3-и или на 3-и и 10-е сутки, связанного с воздействием технологического стресса, на 20-й день увеличивались, превышая предотъемный показатель. Анализ интегральных лейкоцитарных индексов показывает дисбаланс компонентов иммунной системы по динамике изменений иммунокомпетентных клеток крови на фоне стрессового воздействия (Е.П. Крянсолобова, 2018; О.В. Крячко, А.О. Будник, 2020).

Интегральные индексы, характеризующие иммунореактивность и функциональное состояние организма, после достоверного снижения на 3-и и 10-е сутки соответственно, повышались на 20-е сутки, но не достигали исходного уровня. Повышение индекса, отражающего взаимоотношение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, и снижение индекса, представляющего суммарный показатель неспецифической реактивности, во все сроки исследований свидетельствуют о выраженной стресс-реакции, которая может привести к иммунодефицитному состоянию и возникновению заболеваний различной этиологии (Ф.П. Петрянкин, 2014; Е.А. Колесник, 2020).

Биохимические изменения в ответ на стресс-фактор характеризовались снижением количества общего белка и альбуминов во все сроки исследований, α -глобулинов на 3-и и 10-е сутки, увеличением содержания β - и γ -глобулинов (3-й, 10-й и 20-й дни), обеспечивающих гуморальную защиту.

Факторы неспецифической гуморальной защиты характеризовались повышением бактерицидной, лизоцимной (3-и, 10-е и 20-е сутки), а также комплементарной (3-й и 20-й дни) активности сыворотки крови, повышением содержания общих иммуноглобулинов на 10-е и 20-е сутки, свидетельствующим о высокой напряженности гуморального звена в процессе адаптации. Уровень циркулирующих иммунных комплексов во все периоды исследования превышал предотъёмные значения, при этом коэффициент их патогенности менялся незначительно, а к 20-м суткам превысил исходный показатель, что указывает на преобладание высокопатогенных мелкодисперсных форм ЦИК. Их длительное присутствие истощает нейтрофилы, вызывает повреждение эндотелия почек, печени и других внутренних органов и может привести к развитию цитотоксического эффекта в отношении купферовских клеток и гепатоцитов (И.И. Иванов, 2011; Ю.Ю. Владимирова, 2021).

Изменения в клеточном звене неспецифической резистентности проявлялись повышением поглотительной способности фагоцитов (10-й день) и их метаболической активности – уровня спонтанного НСТ-теста во все сроки исследования, стимулированного – на 3-и и 20-е сутки. Значение функционального резерва нейтрофилов имело тенденцию к снижению на 3-й и 10-й дни и восстанавливалось на 20-е сутки. Повышение поглотительной способности нейтрофилов обусловлено увеличением активности комплемента и содержания β -глобулинов, входящих в группу острофазных белков.

Влияние технологического стресса на цитокиновый профиль характеризовалось повышением содержания в крови провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β , γ -интерферона и TFN- α на 3-й и 10-й дни после отъёма, снижением уровней интерлейкина-2 (3-и и 10-е сутки) и интерлейкина-4

(3-и сутки), стимулирующих соответственно клеточный и гуморальный иммунитет, и противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (3-и сутки). Повышение при стрессе уровня цитокинов, являющихся первичными медиаторами провоспалительного и противовоспалительного ответов, стимулирует образование и активацию различных вторичных медиаторов, в том числе свободнорадикальных молекул (J.L. Cracowski, 2000). Под действием провоспалительных цитокинов увеличивается синтез стабильных метаболитов оксида азота, обладающих антиоксидантными свойствами, что приводит к снижению окислительного стресса (Р.К.М. Аль-Акрас, 2014). Последующее снижение количества интерлейкина-1 β , TNF- α и γ -интерферона и повышение уровней IL-2, а также IL-4 на 10-е сутки и IL-10 на 10-й и 20-й дни связано с увеличением индексов эндогенной интоксикации и является физиологической адаптационно-компенсаторной реакцией организма (Т.В. Копытова, 2011).

К исходу третьей недели после стрессового воздействия у поросят большинство показателей гемоморфологического, биохимического и иммунного статуса остались выше предотъемного уровня, что свидетельствует о продолжающейся стресс-реакции и высокой напряженности адаптационных механизмов, которая может привести к развитию иммунодефицитного состояния и возникновению заболеваний различной этиологии.

Перевод поросят с доразивания на откорм также сопровождался развитием у них стресс-реакции. У животных отмечена активация механизмов клеточной защиты организма при адаптации к новым условиям. У них после стрессового воздействия повышается содержание палочкоядерных (на 3-й и 10-й дни) и сегментоядерных лейкоцитов (20-е сутки), эозинофилов и моноцитов (10-й и 20-й дни), значение интегральных лейкоцитарных индексов эндотоксикоза, отмечается снижение величин интегральных индексов, характеризующих неспецифическую реактивность организма, наблюдается тенденция к повышению абсолютного количества лимфоцитов и Т-лимфоцитов (3-и, 10-е, 20-е сутки), увеличение абсолютного количества лимфоцитов и Т-клеток (3-и, 10-е и 20-е сутки),

относительного уровня Т-лимфоцитов, относительного и абсолютного количества теофиллинчувствительных Т-клеток (10-й и 20-й дни) при менее существенном увеличении относительного и абсолютного содержания теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов, свидетельствующим о повышении супрессивной активности Т-клеток (10-й и 20-й дни). Абсолютное количество В-лимфоцитов, предназначенных для реализации иммунного ответа с образованием специфических антител, увеличилось, превысив фоновый показатель в течение 20-ти дней после стрессового воздействия, а относительное содержание их снижалось, но к 20-м суткам сравнялось с предотъёмным показателем.

Технологический стресс у поросят сопровождался изменениями показателей биохимического, иммунного статуса и цитокинового профиля. У них по сравнению с фоном регистрировали снижение содержания общего белка на 3-и сутки, альбуминов на 3-и и 10-и сутки, α -глобулинов на 10-й и 20-й день, тенденцию к повышению количества β -глобулинов в течение 20-ти дней и увеличение уровня γ -глобулинов на 10-е и 20-е сутки после стрессового воздействия, направленные на защиту животных от циркулирующих в среде их обитания микроорганизмов.

Изменения факторов гуморального иммунного ответа проявлялись уменьшением интегрального показателя неспецифической резистентности - бактерицидной активности сыворотки крови на 3-й день после стрессового воздействия, увеличением активности комплемента и лизоцима на 3-и и 10-е сутки, количества общих иммуноглобулинов на 10-й и 20-й дни.

Под влиянием технологического стресса у поросят на 10-й день достоверно повышалось содержание циркулирующих иммунных комплексов, при снижении коэффициента их патогенности, а на 20-е сутки, наоборот, уровень ЦИК уменьшается, а соотношение С4/С3 увеличивается за счёт содержания низкомолекулярных комплексов, которые хуже по сравнению с крупными комплексами активируют комплемент, в результате чего они длительное время циркулируют в крови (А.Г. Шахов и соавт., 2019).

В клеточном звене неспецифического иммунитета при наличии тенденции к снижению количества циркулирующих активных нейтрофилов на 10-е и 20-е сутки повышается их поглотительная способность (3-и и 10-е сутки), спонтанный НСТ-тест на 3-и и 20-е сутки и стимулированный на 3-и сутки, при этом функциональный резерв клеток на 10-е и 20-е сутки уменьшился, что свидетельствует о снижении активности клеточного звена неспецифической защиты (А.Г. Шахов и соавт., 2019).

Цитокиновый профиль у поросят в период адаптации к новым условиям характеризовался незначительным увеличением уровня провоспалительного IL-1 β и противовоспалительного IL-10, тенденцией к повышению содержания IL-2 (3-и, 10-е сутки), IL-4 и IFN- γ (3-и, 10-е, 20-е сутки) и снижением уровня TNF- α , что связано с действием стресс-факторов и активацией адаптационных механизмов.

По данным авторов (Е.В. Малышева, 2007; Т. Hosoi, 2005; В. Olshansky, 2016; V.A. Pavlov, 2012) при стрессовом воздействии, при сравнительно небольшом повышении уровней воспалительных интерлейкинов, происходит активация блуждающего нерва, что в свою очередь, приводит к ингибированию продукции провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) макрофагами. В ответ на стрессорное воздействие в головном мозгу активируются и противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10, IL-13), которые обеспечивают защиту от чрезмерной воспалительной реакции (В. García-Bueno, 2008; Р. Mathieu, 2010) и эндотелиальной дисфункции (М.А. Козлова, 2014). Глиальные клетки секретируют еще один противовоспалительный цитокин - IL-4, являющийся нейротрофическим фактором и снижающий синтез медиаторов воспаления IL-1 β и экспрессию IL-1R1 (Y. Nolan, 2005). Кроме того, IL-1 β и IL-4 снижает стрессиндуцированные изменения соотношения окислительных и антиоксидантных процессов в головном мозгу (Л.С. Калиниченко, 2012), и органах (С.С. Перцов, 2010), а также метаболические нарушения (С.С. Перцов, Л.С. Калиниченко, 2011). Таким образом, адаптационные механизмы направлены

на сохранение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами (В.В. Лазаренко, Я.В. Латюшин, 2010; А.Р. Токарев, 2019).

В связи с широким распространением постстрессорных респираторных инфекций в стационарно неблагополучных свиноводческих хозяйствах нами изучены иммунный статус и цитокиновый профиль при наиболее значимой в эпизоотологическом и экономическом отношении болезни органов дыхания – актинобациллёзной плевропневмонии.

Проведенными исследованиями в стационарно неблагополучном хозяйстве по актинобациллёзной плевропневмонии в результате ввода в стадо племенных свинок - бактерионосителей – возбудителя инфекции *A. pleuropneumoniae* II типа установлено, что, несмотря на специфическую профилактику АПП, у значительной части животных после стрессового воздействия регистрируют клинические признаки болезни.

Учитывая, что развитие многих патологических процессов, в том числе инфекционно-воспалительных сопровождается нарушениями функционирования иммунной системы организма (Т.А. Кирсанова, 2010; А.В. Караулов, 2013; Г.М. Муртазина, 2014; Ю.Н. Федоров, 2015; А.Г. Шахов, 2021), изучение иммунного статуса у поросят при АПП послужит основанием для разработки иммунокорректирующих средств (А.Г. Шахов и соавт., 2021).

Ведущую роль в патогенезе бактериальных инфекций, сопровождающихся поражением органов дыхания и пищеварения, играют цитокины (В.А. Щербак и соавт., 2005; М.Ю. Щеглова, 2005; Г.Ф. Железникова и соавт., 2009; 2013), концентрация которых в сыворотке крови и соотношение про- и противовоспалительных медиаторов являются отражением иммунных реакций и могут использоваться для прогноза тяжести и исхода инфекции и оценки эффективности проводимой терапии (Г.Ф. Железникова и соавт., 2009; А.Г. Шахов и соавт., 2021).

Ответ системы цитокинов при актинобациллёзной плевропневмонии у поросят мало изучен, что делает актуальным его дальнейшие исследования.

Проведенными нами исследованиями при остром течении болезни установлены низкая активность факторов неспецифического гуморального и клеточного иммунитета и высокий уровень средних и мелких циркулирующих комплексов и их патогенности, что связано с интоксикацией организма и нарушением гомеостаза, вызванных гемолитическим и цитотоксическим действием возбудителя инфекции. Наши данные согласуются с результатами исследований З. Пейсака (2012), показавшего, что факторы, регулирующие вирулентность/патогенность возбудителя – гемолизины (токсины АрхI, АрхII и АрхIII) нарушают фагоцитарную функцию легочных макрофагов, вызывают нейтрофилию, определяя развитие патологического процесса.

В работах А.Я. Самуйленко (2009) отмечается, что *A. pleuropneumoniae* при попадании в органы дыхания подавляет как гуморальные, так и клеточные механизмы резистентности макроорганизма и по мере развития патологического процесса возбудитель инфекции из первичного очага диссеминирует в другие органы и развивается сепсис.

При изучении цитокинового профиля у больных актинобациллёзной плевропневмонией поросят по сравнению с клинически здоровыми животными регистрировали более высокое содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, TFN- α и интерферона- γ , стимулирующих клеточный иммунитет, а также противовоспалительного медиатора IL-10 и относительно низкого содержание IL-4, индуцирующих гуморальный иммунитет, что свидетельствует о развитии острого воспалительного процесса. На это указывало и высокое отношение провоспалительных цитокинов к противовоспалительным медиаторам.

Результаты собственных исследований по изучению иммунного статуса и цитокинового профиля и динамики их изменений у поросят в критические периоды выращивания, при респираторной патологии и данные литературы явились основанием для испытания препаратов на основе интерферонов для профилактики иммунодефицитных состояний, терапии больных животных при

респираторной патологии, повышения иммунного статуса при специфической профилактике бактериальной инфекции.

В опыте по изучению корректирующего влияния биферона-С на иммунный статус поросят при технологическом стрессе, вызванным отъёмом поросят и переводом их на доращивание, установлено, что двукратное с интервалом в 24 часа применение препарата до воздействия стрессоров сопровождается снижением индексов эндогенной интоксикации, характеризующих выраженность воспалительного процесса, активность фагоцитарных реакций и степень суммарной интоксикации, а также индексов, характеризующих иммунореактивность, взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса, состояние компонентов микрофагально-макрофагальной системы, соотношения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и увеличение индексов, отражающих соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, процессы тканевой деградации, функциональное состояние организма, суммарного показателя неспецифической реактивности и взаимоотношения гуморального и клеточного звеньев иммунитета, повышением неспецифического гуморального и клеточного иммунитета, синтетических процессов в печени, стабилизацией белкового обмена в период адаптации их к новым условиям существования.

Положительное влияние биферона-С на организм поросят обеспечивается содержанием входящих в его состав альфа- и гамма-интерферонов свиных рекомбинантных.

Интерфероны I типа альфа и интерфероны II типа гамма играют важную роль в уничтожении вирусной, бактериальной и грибковой инфекции и в регулировании функционирования иммунной системы (И.В. Нестерова, 2016). Иммуномодулирующие свойства интерферона- α проявляются повышением активности естественных киллеров, Т-хелперов, фагоцитов, интенсивности дифференцировки В-лимфоцитов (G. Harrison, 2004; L. Rönnblom, 2016; J.M. González-Navajas, 2012; A. Voasso, 2013). Интерферон- γ стимулирует выработку и

активацию макрофагов, естественных киллеров организма животных (M.D. Andrea, 2002; С.А. Кетлинский, 2008; Y. Sang, 2010, В.А. Прокулевич, 2011).

Отмеченная активация фагоцитов под влиянием α - и γ -интерферонов, входящих в состав биферона-С, наряду с увеличением показателей поглощения и завершённости фагоцитоза связана с усилением продукции активных метаболитов кислорода и стимуляцией активности NO-синтазы, приводящей к повышению продукции оксида азота, за счёт чего возрастает способность клеток уничтожать внутриклеточные патогены (С.А. Кетлинский, 2008; С.В. Шабунин, 2018; А.Г. Шахов и соавт., 2021; 2021).

У поросят, обработанных бифероном-С, выявлено снижение содержания в крови провоспалительного цитокина - $IL-1\beta$ и тенденция к уменьшению уровня $IFN-\gamma$, и противовоспалительных медиаторов $IL-4$ и $IL-10$ (А.Г. Шахов и соавт., 2021). Общий цитокиновый индекс и отношение цитокинов, продуцируемых $Th-1$ и $Th-2$ клетками, соответствовали предотъёмному уровню.

Положительное влияние биферон-С оказал и на организм отставших в росте поросят. У них повышалось содержание моноцитов, относительное количество лимфоцитов, снижались индексы эндогенной интоксикации, характеризующие процессы тканевой деградации, выраженность воспалительного процесса, активность фагоцитарных реакций и степень суммарной интоксикации, а также повышались индексы, отражающие взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунитета, процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, функциональное состояние организма, суммарного показателя неспецифической реактивности.

Под действием препарата возросло содержание общего белка, отражающее усиление синтетических процессов в печени, альбуминов, указывающее на активацию детоксикации, гамма-глобулинов и общих иммуноглобулинов, что говорит о повышении гуморальных факторов иммунитета. Данные изменения обусловлены действием интерферонов, входящих в состав биферона-С, которые стимулируют синтез глобулиновых фракций и антител.

Применение биферона-С отставшим в росте пороссятам сопровождалось повышением комплементарной и лизоцимной активности сыворотки крови, обеспечивающих устойчивость организма к воздействию инфекционных агентов, снижением концентрации циркулирующих иммунных комплексов и их патогенности, свидетельствующим об активном выведении их из организма.

Под влиянием биферона-С повысилась поглотительная функция нейтрофилов, что свидетельствует об активирующем влиянии рекомбинантных белков на способность сегментоядерных нейтрофилов к фагоцитозу бактерий, а также их переваривающая функция, на что указывает увеличение показателей спонтанного и стимулированного НСТ-теста. Функциональный резерв клеток у обработанных препаратом животных был также выше по сравнению с таковым у поросят фона и контрольной группы, что связано с увеличением метаболического резерва фагоцитов и их переваривающей функции под действием альфа- и гамма-интерферонов, входящих в препарат.

У поросят обработанных бифероном выявлено снижение содержания в крови провоспалительных цитокинов - $IL-1\beta$, $TFN-\alpha$ и $IFN-\gamma$, стимулирующих клеточный иммунитет, а также высокое содержание противовоспалительных интерлейкинов $IL-4$ и $IL-10$, индуцирующих гуморальный иммунитет, в связи с чем общий цитокиновый индекс и отношение цитокинов, продуцируемых Th-1 и Th-2 клетками стали ниже, что указывает на уменьшение воспалительного процесса.

Применение биферона-С, сопровождающееся повышением иммунного статуса, положительно сказывается на продуктивности и сохранности отставших в росте поросят, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в промышленном свиноводстве.

Применение биферона-С пороссятам в возрасте 30-35 дней одновременно с вакцинацией против актинобациллезной плевропневмонии на фоне иммунодефицитного состояния, вызванного технологическим стрессом, связанным с отъёмом и переводом на дорастивание, оказало

иммунокорректирующее влияние на гуморальный неспецифический и адаптивный иммунитет.

Иммуномодулирующее влияние препарата на гуморальный иммунитет проявлялось снижением большинства индексов эндогенной интоксикации, повышением индексов, отражающих соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, функционального состояния организма, суммарного показателя неспецифической реактивности, увеличением содержания γ -глобулинов, титра специфических антител к возбудителю инфекции, снижением уровня циркулирующих иммунных комплексов и их патогенности, что необходимо при вакцинации, сопровождающейся развитием стресс-реакции; снижением концентрации провоспалительных цитокинов - $IL-1\beta$, $TFN-\alpha$ и $IFN-\gamma$, стимулирующих клеточный иммунитет, а также высоким содержанием противовоспалительных интерлейкинов $IL-4$ и $IL-10$, индуцирующих гуморальный иммунитет.

Учитывая, что при развитии инфекционно-воспалительных процессов происходят нарушения функционирования иммунной системы организма (Т.А. Кирсанова, 2010; А.В. Караулов и соавт., 2013; А.Г. Шахов и соавт., 2020) необходимо для лечения больных животных применять наряду с этиотропными средствами иммуномодулирующие препараты.

Нами для терапии поросят при актинобациллезной плевропневмонии в острой фазе её проявления использован комплексный препарат ципропиг, содержащий в своём составе антибиотик цiproфлоксацин из группы фторхинолонов, альфа- и гамма-интерфероны свиные рекомбинантные, витамины А, Е и С.

Клиническими исследованиями установлено, что трёхкратное с интервалом в 24 часа применение препарата сопровождается выраженным лечебным эффектом (93,8%) и по этому показателю он превосходит препарат сравнения – энрофлокс 10% из группы фторхинолонов (86,7%). При этом после применения ципропига

выздоровление животных наступало на 3 сутки, энрофлокса 10% на 5-й день, среднесуточный прирост массы тела составил 294,0 и 287,0 г соответственно.

Высокий этиотропный эффект препаратов обусловлен действием входящих в их состав ципрофлоксацина и энрофлоксацина, являющихся антимикробными средствами широкого спектра действия, механизм действия которых обусловлен нарушением синтеза ДНК микробной клетки и опосредуется угнетением ферментов топоизомеразы IV и ДНК-гиразы (топоизомеразы II) бактериальной клетки, ответственных за процессы синтеза, репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК (В.Н. Царев, 2006). В процессе формирования пространственной структуры молекулы ДНК при её репликации ДНК-гираза катализирует отрицательную суперспирализацию нитей ДНК, а топоизомераза IV участвует в декатенации ковалентно-замкнутых кольцевых молекул ДНК. Ингибирование этих ферментов нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки и приводит к её гибели.

Эффективность антимикробного действия ципропида увеличивается иммуномодулирующим влиянием на организм входящих в его состав интерферонов, которые повышая активность нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, регулируют миграцию фагоцитов в воспалительный очаг, усиливают цитотоксические свойства макрофагов, поглощение и внутриклеточную гибель бактерий (А.Г. Шахов, 2020).

Бактериостатическое действие IFN- α связано с ингибированием биоэнергетических процессов у бактерий за счёт истощения триптофана, а опосредованное бактерицидное – с образованием в макрофагах оксида азота и реактивных видов кислорода (G.M. Voxh, 2016; С.В. Шабунин и соавт., 2018; А.Г. Шахов и соавт., 2020).

IFN- γ , являясь важнейшим провоспалительным цитокином, обладает выраженным иммуномодулирующим действием, активирует эффекторные функции макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров,

способствуя эффективной элиминации инфекционного агента (Т.В. Сологуб, 2014; Н.М. Johnson, 2015; P.S. Mutthi, 2018).

Проведенными нами исследованиями установлено, что применение ципропига по сравнению с базовым вариантом – энрофлоксом 10% сопровождается более выраженной активацией поглотительной и метаболической функции фагоцитов, высокими функциональным резервом клеток и индексом активации нейтрофилов.

Применение ципропига для терапии актинобациллезной плевропневмонии сопровождается более существенным повышением по сравнению с препаратом сравнения бактерицидной, лизоцимной и комплементарной активности сыворотки крови, снижением уровня средних и мелких циркулирующих иммунных комплексов и их патогенности, что отражает более высокую эффективность его действия.

ВЫВОДЫ

1. Технологический стресс, связанный с отъёмом поросят и переводом их на доращивание сопровождается:

1.1. Нарушением функционирования иммунной системы, проявляющимся на 3-и сутки повышением количества палочкоядерных нейтрофилов на 17,6%, эозинофилов на 65,2%, моноцитов в 6,6 раз, значений интегральных индексов эндотоксикоза: ЛИИР на 21,6%, ЯИ в 2,2 раза, ИСЛК на 11,1%, УИ на 26,7%, ИК на 35,1% и индекса стресса на 34,3%, уменьшением количества лейкоцитов на 19,4%, значений индексов неспецифической реактивности: ИСНМ в 2,6 раза, ИСЛЭ на 69,8%, ИСЛМ на 75,4%, ИИР на 71,0%, ИА на 34,0% и ЛИ на 66,7%, содержания общего белка на 10,9%, альбуминов на 13,5%, α -глобулинов на 16,6%, увеличением количества β - и γ -глобулинов на 37,2 и 24,0%, ЛАСК и КАСК в 1,8 и 2,7 раза, концентрации ЦИК 3,0, 3,5 и 4,0% на 27,8%; 86,7 и 31,3% и их патогенности на 37,9%, метаболической активности фагоцитов спНСТ и стНСТ на 46,9 и 32,3%, снижением относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов на 5,1 и 12,5%, Ттфч -клеток на 23,1%, снижением относительного и абсолютного уровня В-лимфоцитов на 18,0 и 23,3%.

1.2. Дисбалансом цитокинового профиля, проявляющимся на 10-е сутки повышением уровня провоспалительных – IL-1 β на 10,3%, IFN- γ на 12,6% и TFN- α на 11,4%, снижением концентраций IL-2 на 20,4% и противовоспалительных цитокинов IL-4 на 34,5% и IL-10 на 9,7%.

При этом большинство изученных показателей остаются выше предотъёмного уровня.

2. Технологический стресс, связанный с переводом поросят с доращивания на откорм, сопровождается:

2.1. Нарушением функционирования иммунной системы, существенно проявляющимся на 10-е сутки повышением содержания палочкоядерных лейкоцитов на 35,7%, эозинофилов в 1,9 раза и моноцитов на 13,6%, значений интегральных индексов эндотоксикоза: ЛИИР и ИСЛК на 28,0 и 41,2%, ЯИ на

42,3%, УИ на 23,4%, ИК в 3,1 раза, снижением ЛИ на 29,4% и индексов неспецифической реактивности: ИСНМ на 11,4%, ИСЛЭ в 2,5 раза, ИСЛМ на 21,1%, ИИР на 30,2%, ИБ на 28,1%, ИА на 24,6%, увеличением индекса стресса на 30,0%, γ -глобулинов на 35,1%, факторов неспецифической гуморальной защиты: КАСК на 21,9%, ЛАСК на 15,6% на 3-й день, уровня ЦИК в 1,8 (3,0%), 1,5 (3,5%) и 1,8 раз (4,0%); поглотительной и метаболической активности нейтрофилов на 3-и сутки – ФИ и ФЧ на 21,5 и 20,7%, спНСТ и стНСТ на 21,3 и 20,9%, абсолютного и относительного уровня Т-лимфоцитов на 27,9% и 18,0% на 10-й день, относительного и абсолютного количества Ттфч клеток в 1,7 и 1,8 раза на 10-е сутки при менее существенном увеличении относительного и абсолютного содержания Ттфр лимфоцитов на 6,6 и 26,7% (10 день), повышением абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов – на 18,2 и 16,0% на 3-и сутки;

2.2. Дисбалансом цитокинового профиля, проявляющимся на 3-й день после перевода на откорм увеличением уровня провоспалительных цитокинов IL-2 на 6,7%, IFN- γ на 10,9%, и противовоспалительных медиаторов IL-10 на 4,6%, IL-4 на 29,0%, снижением уровня TNF- α на 14,3%.

Большинство изученных показателей не возвращаются к начальному уровню на 20-е сутки после перевода на откорм.

3. При остром течении актинобациллёзной плевропневмонии иммунный статус у поросят характеризуется снижением показателей гуморального: ЛАСК на 38,0%, КАСК на 78,8% и клеточного неспецифического иммунитета: ФИ на 65,8%, ФЧ на 55,3%, повышением содержания средних и мелких ЦИК - на 44,00 и 40,0% и их патогенности - на 44,0%, уровня провоспалительных цитокинов и их отношением к противовоспалительным медиаторам (ОЦИ выше в 2,52раза).

4. Двукратное с интервалом 48 часов применение биферона-С поросятам при технологическом стрессе, связанном с отъёмом и переводом на доразивание, способствует повышению факторов неспецифического иммунитета: общих ИГ – 42,8%; КАСК – 16,2%; ЛАСК- 28,6%, ФИ и ФЧ - 35,3 и 19,0%, спНСТ и стНСТ-

15,8 и 17,9% и оказывает корригирующее влияние - общее соотношение цитокинов соответствует значению до стрессового воздействия.

5. Двукратное с интервалом 48 часов применение биферона-С отставшим в росте пороссятам в результате технологического стресса, связанного с транспортировкой их на откорм, сопровождается повышением гуморального общих ИГ на 45,2%; КАСК-28,9%; ЛАСК-33,3% и клеточного звеньев: неспецифического иммунитета ФИ и ФЧ на 25,0 и 34,9%, спНСТ и стНСТ - 54,06 и 75,0%, снижением коэффициента патогенности ЦИК на 64,9%, общего цитокинового индекса на 12,3%, повышением среднесуточного прироста на 13,0% и сохранности (100%).

6. Применение биферона-С пороссятам одновременно с вакциной против АПП способствует повышению содержания в сыворотке крови γ -глобулинов на 53,7%, общих иммуноглобулинов на 32,8%, специфических антител к возбудителю инфекции в 4,0 раза, снижению патогенности циркулирующих иммунных комплексов на 5,4%.

7. Трёхкратное с интервалом 24 часа применение ципропила при АПП в острой фазе её развития обеспечивает высокий лечебный эффект (93,8%), способствует активации факторов гуморального и клеточного неспецифического иммунитета: БАСК на 14,5%, ЛАСК на 8,9%, КАСК на 78,8%, ФИ на 54,9%, ФЧ на 63,0%, спНСТ на 26,0%, стНСТ на 10,7%, снижению концентрации ЦИК на 30,6% (средних), 16,7% (мелких), коэффициента их патогенности на 16,7%, количества провоспалительных цитокинов и отношения их к противовоспалительным медиаторам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Для оценки иммунологической реактивности организма, наличия эндогенной интоксикации у поросят в критические периоды выращивания, развития воспалительного процесса, эффективности проводимых мероприятий по повышению иммунного статуса животных рекомендуем использовать интегральные лейкоцитарные индексы.

2. Повышение иммунного статуса проводить:

- двукратным с интервалом 48 часов применением препарата «Биферон-С» в дозе 1,0 см³ на 10 кг массы тела поросятам в критические периоды выращивания до стрессового воздействия и отставшим в росте животным;

- введением поросятам «Биферон-С» в дозе 1,0 см³ на 10 кг массы тела одновременно с вакциной против АПП.

3. Для терапии поросят при актинобациллёзной плевропневмонии с острой формой её проявления применять ципропиг один раз в сутки в дозе 0,1 мл/кг массы тела до клинического выздоровления.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Разработанные теоретические и практические подходы к изучению иммунного статуса и цитокинового профиля у поросят и их коррекции в критические периоды выращивания могут быть основой для проведения исследований по совершенствованию средств и методов профилактики иммунодефицитов, инфекционных заболеваний, повышения иммунного статуса и терапии больных животных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АПП – актинобациллезная плевропневмония
БАСК – бактерицидная активность сыворотки крови
ИА – индекс адаптации
ИБ – индекс Бредекка
ИГ – иммуноглобулины
ИИ – индукторы интерферонов
ИИР – индекс иммунореактивности
ИК – индекс Кребса
ИЛГ – лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс
ИРИ – иммунорегуляторный индекс
ИС – индекс стресса
ИСЛМ – лимфоцитарно-моноцитарный индекс
ИСЛЭ – индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов
ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов
ИСНМ – индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН– интерферон
КАСК – комплементарная активность сыворотки крови
КМАН – коэффициент метаболической активности нейтрофилов
КРС – крупный рогатый скот
ЛАСК – лизоцимная активность сыворотки крови
ЛИ – лейкоцитарный индекс
ЛИИР – лейкоцитарный индекс интоксикации
ОЦИ – общий цитокиновый индекс
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ПР – показатель резерва нейтрофилов
ПЦР – полимеразно-цепная реакция
спНСТ – спонтанный НСТ-тест

стНСТ – стимулированный НСТ-тест
Ттфр – теофиллинрезистентные Т-лимфоциты
Ттфч – теофиллинчувствительные Т-лимфоциты
УИ - уровень интоксикации
ФАЛ – фагоцитарная активность лейкоцитов
ФИ- фагоцитарный индекс
ФНО – фактор некроза опухоли
ФЧ – фагоцитарное число
ЭИ – эндогенная интоксикация
ЯИ – ядерный индекс
Ig - иммуноглобулин
IL – интерлейкин
IFN - интерферон
IFN-SK – интерферон секретирующие клетки
TNF – фактор некроза опухоли
CD8 - теофиллинчувствительные Т-лимфоциты
CD4- теофиллинрезистентные Т-лимфоциты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, В. Лексофлон ОР - новый фторхинолон в терапии бактериальной инфекции с диарейным синдромом / В. Абрамов, А. Балышев, С. Абрамов, Л. Кашковская // Свиноводство. – 2017. – № 2. – С. 49-51.
2. Азямов, М.А. Регенерирующие свойства нового препарата диальдерон / М.А. Азямов, Т.В. Агалакова // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2017. – № 6 (61). – С. 46-50.
3. Алексеев, И.А. Профилактика желудочно-кишечных болезней новорожденного молодняка животных с помощью пробиотиков / И.А. Алексеев, А.В. Обухова // В сборнике: Актуальные проблемы и перспективы развития ветеринарной и зоотехнической наук. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием.- Чебоксары, 2019. – С. 9-16.
4. Аль-Акрас, Р.К.М. Влияние окислительного стресса на уровень цитокинов в культуре клеток / Р.К.М. Аль-Акрас // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 4 (23). – Ч. 1. – С. 78-80.
5. Андрюков, Б.Г. Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии / Б.Г. Андрюков, Л.М. Сомова, Е.И. Дробот и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 61 (12). – С. 825–833. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-12-825-833
6. Аникиенко, И.В. Механизмы действия пробиотических препаратов на организм, перспективы использования в свиноводстве / И.В. Аникиенко, О.П. Ильина, Л.Н. Карелина, И.И. Силкин // Вестник ИрГСХА. – 2018. – № 84. – С. 126-135.
7. Асрутдинова, Р.А. Оценка иммунного статуса поросят в условиях свиноводческих комплексов / Р.А. Асрутдинова, Л.В. Резниченко // Достижения науки и техники АПК. – 2009. – №. 5. – С. 51-52.
8. Байбиков, Т.З. Актуальные вирусные болезни свиней / Т.З. Байбиков // Труды Федерального центра охраны здоровья животных. – 2008. – Т. 6. – С. 94-113.

9. Басова, Н.Ю. Влияние иммуномодулирующих препаратов на иммунобиологические показатели телят / Н.Ю. Басова, А.К. Схатум, М.А. Староселов, Ю.Е. Федоров // Ветеринарная патология. – 2014. – № 2. – С. 40-45.
10. Бердникова, Н.Г. Значимость применения ципрофлоксацина в клинической практике / Н.Г. Бердникова // РМЖ. – 2007. – № 5. – С. 351-355
11. Бирюченкова, М.В. Этиологическая структура респираторных болезней свиней в свиноводческих хозяйствах России в 2013-2017 гг. / М.В. Бирюченкова, А.М. Тимина, А.В. Щербаков // Труды Федерального центра охраны здоровья животных. – 2018. – Т. 16. – С. 265-281.
12. Бойченко, П.К. Актуальные вопросы патогенеза метаболического синдрома. Роль цитокинов и их полиморфизм в контексте синдрома / П.К. Бойченко, Б.Я. Гершович, А.В. Жигалкина // Авиценна. – 2019. – № 48. – С. 43-47.
13. Бочев, И. Комплекс респираторных болезней свиней: обзор. II. Диагностика / И. Бочев // Российский ветеринарный журнал. – 2009. – № 2. – С. 18-20
14. Бригадиров, Ю.Н. Влияние альфа и гамма интерферонов и их сочетания с аминокислотами и диметилдипиразолилселенидом на показатели белкового обмена свиноматок в разные периоды их физиологического состояния / Ю.Н. Бригадиров, В.Н. Коцарев, Г.Г. Чусова и др. // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2019. – № 3 (8). – С. 77-84.
15. Бригадиров, Ю.Н. Показатели репродуктивного здоровья свиноматок и их потомства при сочетанном применении α - и γ - интерферонов с аминокислотами / Ю.Н. Бригадиров, В.Н. Коцарев, Г.А. Востроилова и др. // Ученые записки УО Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2019. – Т. 55. – № 4. – С. 161-165.
16. Бригадиров, Ю.Н. Фармакокоррекция гомеостаза поросят при технологическом стрессе / Ю.Н. Бригадиров, В.Н. Коцарев, И.Т. Шапошников и др. // В сборнике: Актуальные проблемы и инновации в современной

- ветеринарной фармакологии и токсикологии. Материалы V международного съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов. – 2015. – С. 204-205.
17. Бузлама, В.С. Роль стрессовых дезадаптации в возникновении и развитии патологии / В.С. Бузлама, М.И. Рецкий // Концепция эколого-адаптационной теории возникновения, развития массовой патологии и защиты здоровья животных в сельскохозяйственном производстве. – 2000. – С. 24-31.
18. Булатова, И.А. Фактор некроза опухоли –альфа, циркулирующие иммунные комплексы и фагоцитоз при хроническом гепатите С / И.А. Булатова, А.П. Щёктова, А.В. Кривцов и др. // Пермский медицинский журнал. – 2014. –Т. XXXI. – № 2. – С. 68-72.
19. Булгакова, В.А. К вопросу применения иммуномодуляторов в лечении и профилактике респираторных вирусных инфекций у детей / В.А. Булгакова // Мед. совет. – 2016. – № 17. – С. 56–61.
20. Вербицкий, А. А. Заболеваемость свиней пневмониями и роль бордетелл при их возникновении / А.А. Вербицкий, С.С. Стомма // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2008. – Т. 44. – № 2–2. – С. 44-47.
21. Воробьев, Д.В. Профилактика и коррекция гематологических показателей свиней препаратами селена, йода и меди в условиях их дефицита в среде / Д.В. Воробьев, В.И. Воробьев // Естественные науки. – 2011. – № 1 (34). – С.105-110.
22. Востроилова, Г.А. Изучение эффективности аминокселетона при технологическом стрессе на свиноводческих комплексах / Г.А. Востроилова, Н.А. Хохлова, П.А. Паршин и др. // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2018. – № 2 (3). – С. 37-41.
23. Владимирова, Ю.Ю. Инновационные препараты цитокинового ряда и их применение в ветеринарной практике (обзор) / Ю.Ю. Владимирова, К.В. Тараканова // Теоретические и практические аспекты развития научной

- мысли в современном мире. Сб. статей МНКП. – Магнитогорск. – 2019. – С. 145-147.
24. Владимирова, Ю.Ю. Использование лейкоцитарных индексов для оценки иммунного статуса у поросят при отъёмном стрессе / Ю.Ю. Владимирова // Научное сообщество XXI века. Сб. науч. трудов. XXIX МНКП. – Анапа, 2022. – С. 17-22.
25. Владимирова, Ю.Ю. Характеристика циркулирующих иммунных комплексов у поросят при РРСС / В сборнике: Проблемы и пути развития ветеринарной и зоотехнической наук. Материалы Международной научно-практической конференции обучающихся, аспирантов и молодых ученых, посвященной памяти заслуженного деятеля науки, доктора ветеринарных наук, профессора кафедры "Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза" Колесова Александра Михайловича. – Саратов, 2021. – С. 295-299.
26. Гаврилова, О.А. Особенности процесса перекисного окисления липидов в норме и при некоторых патологических состояниях у детей (обзор литературы) / О.А. Гаврилова // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2017. – Т. 2. – № 4 (116). – P. 15-22.
27. Гегамян, Н.С. Эффективная система производства свинины (опыт, проблемы и решения) (в 2 ч.) / Н.С. Гегамян, Н.В. Пономарев, А.Л. Черногоров; под ред. В.И. Фисинина; (предисл. Л.К. Эрнста). – М.: ФГНУ «Росинформагротех», 2010. (2-е изд., доп. и перераб.). – 20 с.
28. Гончарова, А.И. Антимикробная активность лизоцима как фактор неспецифической резистентности / А.И. Гончарова, В.К. Окулич, В.Ю. Земко, С.А. Сенькович // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 40-45.
29. Гордеев, В.В. Интенсивные технологии в животноводстве и обеспечение экологических требований / В.В. Гордеев, Т.И. Гордеева // Техника и технологии в животноводстве. – 2013. – № 4 (12). – С. 159-163.

30. Гладких, Л.П. Иммунопрофилактика - перспективный прием интенсификации свиноводства/ Л.П. Гладких, В.Г. Семёнов, В.Г. Софронов, Д.А. Никитин // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2017. – № 3. – С. 28-33.
31. Гречухин, А.Н. Новые средства профилактики и лечения бактериального респираторного симптомокомплекса / А.Н. Гречухин // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2008. – № 12. – С. 19.-21.
32. Деева, А.В. Применение иммуномодуляторов продуктивным животным / А.В. Деева, Г.Г. Мехдиханов, В.Д. Соколов, Р.В. Белоусова // Ветеринария. – 2008. – № 6. – С. 8-12.
33. Долгушин, И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых / И.И. Долгушин // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – № 18 (1). – С. 30-37. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-30-37.
34. Евсюкова, И.И. Интенсивность свободнорадикального окисления и состояние антиоксидантной системы у новорожденных детей, развивавшихся в условиях хронической плацентарной недостаточности / И.И. Евсюкова, А.В. Арутюнян, О.В. Ковальчук-Ковалевская и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. 6. – № 4. – С. 5-8.
35. Ершов, Ф.И. Современные средства терапии наиболее распространенных вирусных инфекций / Ф.И. Ершов, Н.В. Касьянова // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6. – № 1. – С. 51-57.
36. Ершов, Ф.И. Совершенствование профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций / Ф.И. Ершов, А.А. Шульдяков, М.Г. Романцов и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. – № 3. – С. 492-495.
37. Жаров, М.А. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе рожи / М.А. Жаров // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – №. 11. – С. 18-21.
38. Жейнес, М.Ю. Применение биферона-с для повышения гуморального иммунитета у поросят при специфической профилактике цирковироза и

- микоплазма / М.Ю. Жейнес // Вестник Мичуринского государственного аграрного университета. – 2021. – № 2 (65). – С. 137-141.
39. Железникова, Г.Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний / Г.Ф. Железникова // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6. – № 3. – С. 70-77.
40. Железникова, Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г.Ф. Железникова // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8. – №. 1. – С. 10-17.
41. Жолондзь, Н.Н. Цитокиновый профиль, иммуноглобулины и фагоцитарная активность нейтрофилов у больных пневмонией молодого возраста с дефицитом массы тела/ Н. Н. Жолондзь, И. М. Давидович, Н. Ю. Рукина // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2007. – № 10 (10). – С. 97-99.
42. Жуков, А.П. Информативность лейкоцитарных индексов в лабораторном скрининге лёгочной патологии у телят / А.П. Жуков, Е.Б. Шарафутдинова, А.П. Датский // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2016. – № 3 (59). – С. 101–104.
43. Зайцев, В.В. Влияние альфа- и гамма-интерферонов рекомбинантных свиных на иммуногенность колибактериозных антигенов / В.В. Зайцев, М.О. Билецкий, О.Р. Билецкий, А.В. Зайцева // УО ВГАВМ. – 2018. – т. 54. – вып. 1. – С. 9-13.
44. Зайцева, С.В. Острые респираторные инфекции у детей: этиопатогенетические возможности современной терапии / С.В. Зайцева, О.В. Зайцева // РМЖ. – 2014. – № 21. – С. 1520-1525.
45. Земко, В.Ю. Некоторые перспективные возможности использования лизоцима как гуморального фактора иммунной системы в диагностике и лечении / В.Ю. Земко, В.К. Окулич, А.М. Дзядзько // Хирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 376-385.

46. Земсков, А. М. Иммунозависимые заболевания / А.М. Земсков, В.А. Земскова, Т.А. Бережнова и др. // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2018. – № 71. – С. 97-104.
47. Земсков, А.М. Лабораторные показатели, как маркеры диагностики и иммунотерапии инфекций / А.М. Земсков, В.М. Земсков, Т.А. Бережнова и др. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – № 4. – С. 186-193.
48. Земсков, А.М. Энциклопедия иммунологии. Т. 1 / Под ред. А.М. Земскова, В.М. Земскова, В.А. Черешнева. // М. Триада-Х. – 2013. – 460 с.
49. Зернов, В.С. Влияние препарата иммуномодулятора лигавирина на производственно-экономические показатели при выращивании поросят-отъемышей / В.С. Зернов, Р.В. Зернов // В сборнике: Современные научные тенденции в животноводстве, охотоведении и экологии. Сборник статей Международной научно-практической конференции. – 2012. – С. 68-71.
50. Зуев, Н.П. Влияние концентрации монтмориллонит содержащего сорбента и рН питательной среды на чувствительность *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам/ Н.П. Зуев, В.Д. Буханов, А.И. Везенцев и др. // Ветеринарная патология. – 2014. – №. 2. – С. 88-97.
51. Зуев, Н.П. Основы иммунологии: монография / А.М. Коваленко, Н.П. Зуев, В.Ю. Жабина и др. – Белгород: Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина, 2020. – 368 с.
52. Зырянов, С.К. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии / С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова // Антибиотики и химиотерапия. –2019. – № 3-4. – С. 81-91.
53. Иванов, А.В. Эпизоотологический и серологический анализ некоторых инфекционных заболеваний свиней на территории РТ и РФ / А.В. Иванов, Г.Х. Ильясова, Р.Х. Юсупов и др. // Ветеринарный врач. – 2007. – № 2. – С. 2-4.

54. Иванова, И.А. Современное состояние вопроса и перспективы развития неспецифической профилактики холеры / И.А. Иванова, Н.Р. Телесманич, В.Д. Кругликов, Ю.М. Ломов // ЗНиСО. – 2012. – № 4. – С. 15-17.
55. Иванова, И.А. Изучение влияния иммуномодулятора имунофана на антиадгезивную активность противохолерных иммуноглобулинов в процессе формирования противохолерного иммунитета / И.А. Иванова, Н.Д. Омельченко, Н.Р. Телесманич и др. // Холера и патогенные для человека вибрионы, Ростов-на-Дону, 05–06 июня 2013 года. ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора. – Ростов-на-Дону: Дониздат., 2013. – С. 208-210.
56. Иванов, И.И. Восстановление гомеостаза у стрессированных свиней при назначении животным янтаря и маточного молочка / А.А. Иванов, Р.Т. Маннапова, Р.А. Рапиев // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. – 2015. – № 2. – С. 74-81.
57. Иванов, И. И. Динамика уровня циркулирующих иммунных комплексов при лечении преэклампсии / И.И. Иванов, Е.Н. Прочан, М.В. Черипко, Н.В. Косолапова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2011. – Т.1. – № 3-4. – С. 37-42.
58. Калиниченко, Л.С. Антиоксидантная защита головного мозга крыс при острой стрессорной нагрузке и введении интерлейкина-1b / Л.С. Калиниченко, С.С. Перцов, Е.В. Коплик, Г.В. Пирогова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153. – № 5. – С. 635-628.
59. Калиниченко, Л.С. Цитокины в регуляции окислительных и антиоксидантных процессов в структурах головного мозга у крыс при остром эмоциональном стрессе: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.03.01 / Калиниченко Любовь Сергеевна. – Москва: Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, 2012. – 27 с.

60. Капай, Н.А. Эффективность разных антибактериальных препаратов при лечении респираторных заболеваний свиней / Н.А. Капай, И.М. Кугелев // Эффективное животноводство. – 2020. – № 8 (165). – С. 34-36.
61. Караулов, А.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы / А.В. Караулов, О.В. Калюжин // Терапевтический архив. – 2013. – № 11. – С. 100-108.
62. Карпенко, Л.Ю. Возрастная динамика содержания лизоцимной и бактерицидной активности сыворотки крови поросят / Л.Ю. Карпенко, А.И. Енукашвили, А.Б. Балыкина // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – №. S. – С. 300-300.
63. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии. Рук-во по клинической лабораторной диагностике / А.И. Карпищенко, А.Н. Алексеев, В.В. Алипов и др. // ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т. 2. – 792 с.
64. Карпуть, М.И. Иммунология и иммунопатология болезней молодняка / М.И. Карпуть // Минск: Ураджай, 1993. – 288 с.
65. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А.Кетлинский, А.С. Симбирцев // СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
66. Ковальчук, Л.В. 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 иммунобиологии. – 2012. – № 2. – С. 60–63.
67. Коденцова, В.М. Витаминные и антиоксидантные свойства токоферолов / В.М. Коденцова, В.В. Бессонов, В.А. Саркисян [и др.] // Вопросы диетологии. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 23-32.
68. Козлов, В.Г. Применение препаратов имунофан, полиоксидоний, ронколейкин, сальмозан и фоспренил для потенцирования гуморального иммунного ответа у кроликов - продуцентов энтеровирусных диагностических сывороток / В.Г. Козлов, Ю.Х. Хапчаев, А.А. Ишмухаметов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15. – № 4 (89). – С. 53-58.

69. Колесник, Е.А. Стресс-реакция как защитный иммунный механизм, направленный на восстановление гомеостаза организма / Е.А. Колесник // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. – 2020. – №. 4. – С. 5-14.
70. Кондрахин, И.П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики / И.П. Кондрахин, А.В. Архипов, В.И. Левченко и др. // М.:Колос. – 2004. – 520 с.
71. Копытова, Т.В. Цитокиновый профиль сыворотки крови у больных хроническими распространенными дерматозами с синдромом эндогенной интоксикации / Т.В. Копытова, Н.А. Добротина, Л.Н. Химикина и др. // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13. – № 2-3. – С. 205-210.
72. Королёва, Л.И. О системе интерферона, ее формировании в раннем онтогенезе человека и особенностях у новорожденных детей с внутриутробной инфекцией / Л.И. Королева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59. – №. 6. – С. 34-44.
73. Кошкина, Н.А. Лечение кровепаразитарных болезней мелкого рогатого скота с использованием препарата на основе видоспецифических интерферонов / Н.А. Кошкина, В.И. Колесников, В.А. Оробец // Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования. – 2017. – С. 167-174.
74. Крапивина, Е.В. Влияние выпаивания телятам разных доз пробиотика «Проваген» и комплекса этого пробиотика с хитозаном на микробицидную активность нейтрофилов крови / Е.В. Крапивина, Д.В. Иванов, А.И. Феськов, и др. // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2012. – № 76. – С. 265-276.
75. Кривова, А.Ю. Исследование антиоксидантных свойств а-токоферола, кверцетина, В-ситостерина, ретинил пальмитата и разработка антиоксидантного комплекса на их основе / А. Ю. Кривова, Е. Н. Соколова, Е. Д. Горячева и др. // Health, Food & Biotechnology. – 2020. – Т. 2. – № 2. – С. 92-102.

76. Крысенко, Ю.Г. Особенности патоморфологических проявлений ассоциированных респираторных болезней свиней / Ю.Г. Крысенко, Е.И. Трошин // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. - 2010. – № 3. – С. 40-42.
77. Кряснолобова, Е.П. Диагностическое значение лейкоцитарных индексов у животных / Е.П. Кряснолобова, Н.А. Череменина, С.П. Ковалев // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 4. – С. 140-143.
78. Крячко, О.В. Влияние технологического стресса на иммунологическую реактивность поросят / О.В. Крячко, А.О. Будник // Международный вестник ветеринарии. – 2020. – № 2. – С. 155-161.
79. Кудин, К.В. Влияние препарата "Биферон-С" на основе рекомбинантных цитокинов на рост, развитие и иммунизацию поросят к ЦВС-2 / К.В. Кудин, И.В. Кудина, В.А. Прокулевич // Биотехнология: достижения и перспективы развития. Сборник материалов III международной научно-практической конференции. – 2018. – С. 78-81.
80. Кузнецова, Л.В. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / Л.В. Кузнецова, А.Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 24-29.
81. Кукушкин, С.А. Атипичный (высокопатогенный) репродуктивно-респираторный синдром свиней (обзор литературы) / С.А. Кукушкин, Т.З. Байбиков, А.Е. Фомин // Ветеринарная патология. – 2008. – № 4 (27). – С. 38-41.
82. Курдеко, А.П. Профилактическая эффективность комплексного препарата для свиней / А.П. Курдеко, С.В. Петровский, Н.К. Хлебус // Вестник ветеринарии. – 2015. – № 1 (72). – С. 44-47.
83. Курдеко, А.П. Стресс: диагностика, лечение, профилактика / А.П. Курдеко, М.В. Богомольцева, А.В. Богомольцев // Витебск, ВГАВМ, 2017. – 24 с.

84. Кушнарёва, М.В. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста / М.В. Кушнарёва, Т.В. Виноградова, Е.С. Кешишян и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии –2016. – № 3. – С.12-21.
85. Лазаренко, В.А. К вопросу о роли иммунной системы в развитии спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы) / В.А. Лазаренко, В.А. Липатов, М.С. Гомон, А.М. Ефременков // Innova. – 2016. – № 4 (5). – С. 29-33.
86. Лазаренко, В.В. Роль цитокинов в адаптационных процессах организма студентов к психоэмоциональному стрессу / В. В. Лазаренко, Я. В. Латышин, В. И. Павлова и др.// Троицк : ИП Кузнецова Н.Н., 2010. – 226 с.
87. Лободина, Т. Е. Влияние селекора на показатели антиоксидантного статуса поросят / Т.Е. Лободина, А.Ю. Калугина, Т.Г. Ермолова // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2018. – № 3(4). – С.54-59.
88. Лусс, Л.В. Интерфероны в комплексной терапии профилактики гриппа и респираторных инфекций / Л.В. Лусс, В.В. Малиновская, Е.Н. Выжлова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 5. – С. 14-19.
89. Ляпина, С.А. Реактивные изменения нейтрофилов при бронхолегочных заболеваниях / С.А. Ляпина, Г.Г. Федотова // Современные проблемы науки и образования. –2018. – № 6. – С. 66–72.
90. Малиновская, В.В. Онтогенез системы интерферона и проблемы терапии в неонатальном периоде / В.В. Малиновская // Интерферон-2011. Сборник научных статей. – Москва. – 2012. – С. 35-50.
91. Маннапова, Р.Т. Показатели иммунного ответа в организме животных как адаптивно-регуляторные механизмы на стресс / Р.Т. Маннапова, Р.А. Рапиев // Фундаментальные исследования. – 2014. –№ 3-3. – С. 500-504.
92. Мартынова, Е.А. Роль питания в поддержании функциональной активности иммунной системы и развитии полноценного иммунного ответа / Е.А. Мартынова, И.А Морозов. // Мат. XVI сессии академ. школы-семинара им. А. М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения», 2001. – т. XI. – № 4. – С. 28-38.

93. Матвеев, С.Б. Оценка эндогенной интоксикации по показателям среднемолекулярных пептидов при неотложных состояниях / С.Б. Матвеев, Н.Ф. Федорова, М.А. Годков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 5. – С. 16-18.
94. Машкова, С.А. Индукторы интерферона кагоцел и циклоферон - патогенетическая терапия острого тонзиллита на фоне гриппа / С.А. Машкова, Л.В. Колобухина, Т.П. Оспельникова и др. // International journal on immunorehabilitation. Выпуск «Физиология и патология иммунной системы». – 2004. – Т. 6. – X 2. – 1. – С.66.
95. Мелихов, С.В. Применение комплексных антибактериальных репаратов в птицеводстве и животноводстве / С.В. Мелихов, В.Н. Родионов // Ветеринария Кубани. – 2012. – № 6. – С. 6-8.
96. Мельникова, Т.Е. Фармако-токсикологическая оценка селекора и его влияние на иммунный статус свиней при вакцинации: автореф. дисс... кандидата вет. наук : 16.00.04 / Мельникова Т.Е. – Всерос. науч.-исслед. ветеринарный ин-т патологии, фармакологии и терапии, Воронеж, 2004. – 22с.
97. Михайлова, Е.В. Актуальные вопросы интерферонотерапии в случае инфекционной патологии у детей / Е.В. Михайлова // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 3. – С. 46-52.
98. Моисеев, А.Н. Биологическая роль интерферона гамма в регуляции иммунитета животных / А.Н. Моисеев, П.И. Барышников // Ветеринария. – 2016. – № 3. – С.50-54
99. Москалёв, А.В. Т-лимфоциты-" цензорные" клетки иммунной системы / А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – № 2. – С. 191-197.
100. Нагоев, Б.С. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева, Э.А. Камбачокова // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9. – № 1. – С. 260.

101. Нагоев, Б.С. Клинико-патогенетическая оценка динамики провоспалительных цитокинов у больных бактериальной ангиной / Б. С. Нагоев, М. Х. Нагоева // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6. – № 2. – С. 42-45.
102. Нагоева, М.Х. Изучение роли цитокинового профиля при бактериальных ангинах / М.Х. Нагоева, М.Ю. Маржохова, М.М. Афашагова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 226-226.
103. Наровлянский, А.Н. Интерфероны: Перспективные направления исследований / А.Н. Наровлянский, Ф.И. Ершов, А.Л. Гинцбург // Иммунология. – 2013. – № 4. – С. 168-172.
104. Николаева, О.Н. Эпизоотологические особенности и сравнительная эффективность методов лечения калицивирусной инфекции кошек / О.Н. Николаева, А.С. Даутова // Современные исследования в сфере естественных, технических и физико-математических наук. – 2018. – С. 84-90.
105. Николаева, Т.Н. Комплексные эффекты "сальмозана" и пробиотических бактерий рода *Lactobacillus* на естественную резистентность и адаптивный иммунный ответ экспериментальных животных / Т.Н. Николаева, Е.А. Григорьева, В.В. Козлов, А.В. Пронин // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12. – № 1-2. – С. 81-86.
106. Новак, М.Д. Иммунитет и эффективность ивермектин содержащего препарата при паразитарных болезнях свиней / М.Д. Новак, С.В. Енгашев, Э.Х. Даугалиева // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2015. – № 16. – С. 304-307.
107. Новикова, О.Н. Цитокины матери и плода в зависимости от пути инфицирования плодного яйца / О.Н. Новикова // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2012. – № 5. – С.130-135.
108. Олейник, А.А. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста / А.А. Олейник, Р.С. Вастьянов // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т. 39. – № 2. – С. 47-57.

109. Омельченко, Н.Д. Иммуномодуляторы и специфическая профилактика инфекционных болезней / Н.Д. Омельченко, И.А. Иванова, И.А. Беспалова, А.В. Филиппенко // Проблемы особо опасных инфекций. – 2017. – № 3. – С. 21-26.
110. Орлянкин, Б.Г. Инфекционные респираторные болезни свиней: этиология, диагностика и профилактика / Б.Г. Орлянкин, Т.И. Алипер, А.М. Мишин // Свиноводство. – 2010. – № 3. – С. 67-69.
111. Орлянкин, Б.Г. Противовирусный иммунитет и стратегия специфической профилактики вирусных болезней свиней / Б.Г. Орлянкин // Труды Федерального центра охраны здоровья животных – 2008. – Т. 6. – С. 128-145.
112. Парахонский, А.П. Роль цитокинов в патогенезе заболеваний / А.П. Парахонский // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4. – С. 63-64.
113. Перцов, С.С. Действие интерлейкина-1 β и интерлейкина-4 на альбуминовые показатели крови у крыс с разной поведенческой активностью / С.С. Перцов, Е.В. Коплик, Л.С. Калиниченко, Н.В. Смолина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97. – № 3. – С. 276-282.
114. Перцов, С.С. Сравнительный анализ действия цитокинов на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс с разными поведенческими характеристиками / С.С. Перцов, Е.В. Коплик, Л.С. Калиниченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150. – №. 9. – С. 244-247.
115. Петров, В.В. Эффективность ветеринарного препарата на основе энрофлоксацина и колистина сульфата при болезнях пищеварительного тракта у молодняка сельскохозяйственных животных / В.В. Петров, Е.В. Романова, М.С. Мацинович // Ветеринарный журнал Беларуси. – 2021. – № 2. – С. 48-51.
116. Петровский, С.В. Лечебно-профилактическая эффективность применения противовирусного препарата при заболеваниях дыхательной системы у

- поросят / С.В. Петровский, М.А. Макарук, М.В. Захарова, Н.К. Хлебус // Ученые записки УО «Витебская ордена «Знак почета» ВГАВМ. – 2012. – Т. 48. – № 1. – С. 125-128.
117. Петровский, С.В. Профилактическая эффективность токоферола при гастроэнтерите поросят / С.В. Петровский, М.А. Макарук, А.А. Мацинович, С.А. Разуванов // Науковий вісник ветеринарної медицини. – 2014. – № 14 (114). – С. 48-53.
118. Петрянкин, Ф.П. Болезни молодняка животных: Учебное пособие.-2-е изд., перераб. и доп. / Ф.П. Петрянкин, О.Ю. Петрова // СПб.: Издательство «Лань», 2014. – С. 27-30.
119. Петрянкин, Ф.П. Иммуностимуляторы в практике ветеринарной медицины / Ф.П. Петрянкин, В.Г. Семёнов, Н.Г. Иванов // Чебоксары: Издательско-полиграфическая компания "Новое время" (Чебоксары), 2015. – 272 с.
120. Петрянкин, Ф.П. Иммуностимуляторы для лечения и профилактики болезней животных / Ф.П. Петрянкин // Ветеринарная патология. – 2009. – № 2. – С. 98-105.
121. Пивовар, Л.М. Возрастные иммунодефициты и их профилактика у здоровых и больных диспепсией поросят: Авт. дисс. канд.вет.наук: 16.00.01 / Л.М. Пивовар // Витебск, 1984. – 25 с.
122. Плаксин, И.Е. Перспективные направления развития технико-технологических решений для свиноводческих хозяйств всех категорий / И.Е. Плаксин, А.В. Трифанов // АгроЭкоИнженерия. – 2019. – №1 (98). – С.168-179.
123. Повещенко, А.Ф. Цитокины - факторы нейроэндокринной регуляции / А.Ф. Повещенко, В.В. Абрамов, В.А. Козлов // Успехи физиологических наук. – 2007. – Т. 38. – № 3. –С. 40-46.
124. Полковниченко, А.П. Бактерицидная активность сыворотки крови как показатель адаптации крупного рогатого скота в условиях йоддефицита в астраханской области / А.П. Полковниченко, В.П. Быков, Д.В. Воробьев и др. // Естественные науки. – 2012. – № 1 (38). – С. 160-164.

125. Полозюк, О.Н. Естественная резистентность подсосных поросят и отъемышей / О.Н. Полозюк // Свиноводство. – 2010. – № 5. – С. 44-45.
126. Попов, В.С. Этиологические особенности иммунодефицитов у свиней в условиях промышленной технологии / В.С. Попов, Н.В. Самбуров, А.А. Зорикова // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2016. – № 4. – С. 63-67.
127. Попова, О.С. Актуальность применения БАВ в ветеринарии и пути повышения активности препаратов / О.С. Попова, В.А. Барышев, О.А. Токарева // Материалы V-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии». – СПб., 2019. – С. 159-161.
128. Потапович, М.И. Белковая ветеринария» как альтернатива антибиотикам. Лечебно-профилактические ветеринарные препараты на основе рекомбинантных белков / В.А. Прокулевич, М.И. Потапович // Вестник БГУ.- Серия 2. Химия. Биология. География. – 2016. – № 3. – С. 68-72.
129. Потехин, А.В. Актинобациллезная плевропневмония свиней: диагностика, профилактика и меры борьбы / А.В. Потехин, В.Ф. Ковалишин // Ветеринария сегодня. – 2014. – № 3 (10). – С.18-29.
130. Потехин, А.В. Чувствительность изолятов возбудителей респираторных заболеваний свиней к гамитромицину / А.В. Потехин, Е.Н. Глазьев, С.А. Кукушкин // Ветеринария. – 2018. – № 8. – С. 30-33.
131. Прокулевич, В.А. Ветеринарные препараты на основе интерферона / В.А. Прокулевич, М.И. Потапович // Вестник БГУ сер. 2. – 2011. – № 3. – С. 51-55.
132. Прокулевич, В.А. Перспективы применения комплексных ветеринарных препаратов для профилактики и лечения смешанных вирусно-бактериальных заболеваний сельскохозяйственных животных / В.А. Прокулевич, М.И. Потапович // Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики: материалы МНПК, посвященной 70-летию Краснодарского НИВИ, Краснодар, 22–23 июня 2016 года / ФГБНУ «Краснодарский научно-

- исследовательский ветеринарный институт»; ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный аграрный университет». – Краснодар: Общество с ограниченной ответственностью "Издательский Дом - Юг", 2016. – С. 79-82.
133. Прудников, С.И. Пролонгированный вестин для профилактики и терапии при инфекционных болезнях поросят / С.И. Прудников, А.А. Духовский, Т.М. Прудникова и др. // Ветеринария. – 2008. – № 6. – С. 18-21.
134. Прудников, С.И. Иммуностимуляторы при профилактике болезней поросят / С.И. Прудников // Ветеринария. – 1996. – № 11. – С. 13-17.
135. Рапиев, Р.А. Влияние шумового стресс-фактора на воспроизводительные и продуктивные показатели животных / Р.А. Рапиев, Р.Т. Маннапова // Успехи современного естествознания. – 2014. – №. 5-2. – С. 102-106
136. Ратных, О.А. Применение в ветеринарной практике препаратов на основе гуминовых веществ / О.А. Ратных, Ю.А. Шумилин, А.А. Бондаренко // Материалы V-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии». – СПб., 2019. – С. 166-167.
137. Рахе, М. Механизмы адаптивного иммунитета к вирусам репродуктивно–респираторного синдрома свиней / М. Рахе, М. Муртауг // 2017. – № 9 (6). – С. 148-167.
138. Ребров, В.Г. Витамины и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова // – М.: Алев-В, 2003.– 648 с.
139. Рецкий, М.И. Молекулярно-биохимические механизмы стресса и адаптации / М.И. Рецкий, В.С. Бузлама, Б.Л. Жаркой, Ю.В. Водолазский // Эколого-адаптационная стратегия защиты здоровья и продуктивности животных в современных условиях. – 2001. – С. 29-85.
140. Решетникова, Т.И. Экспериментальное применение противовирусного препарата "триазамирин" на поросятах с симптомами поражения дыхательной системы/ Т.И. Решетникова, А.С. Зенкин // Иппология и ветеринария. – 2020. – № 4 (38). – С. 123-131.

141. Русалеев, В.С. Проблемы профилактики респираторных болезней свиней бактериальной этиологии / В.С. Русалеев, В.М. Гневашев, О.В. Прунтова, К.Н. Груздев // Ветеринария. – 2006. – № 7. – С. 18-20.
142. Ряднов, А.А. Влияние лигфола на естественную резистентность поросят-отъемышей / А.А. Ряднов, Т.А. Ряднова, Е.В. Петухова, В.В. Саломатин // Ветеринария. – 2007. – № 3. – С. 17-18.
143. Рязанцева, А.И. Влияние комплексной добавки природного происхождения на факторы неспецифической резистентности поросят / А.И. Рязанцева, А.В. Савинков // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – 2015. – № 1. – С. 70-73.
144. Савельева, Л.Н. Этиологические факторы острых растройств желудочно-кишечного тракта у свиней на территории Забайкальского края / Л.Н. Савельева, М.Л. Бондарчук, А.А. Куделко // Дальневосточный аграрный вестник. – 2017. – № 3 (43). – С. 142-146.
145. Салашная, Е.А. Физиолого-биохимические изменения в организме кур при воздействии стресс-факторов и использовании новых соединений макролидов / Е.А. Салашная, Н.П. Зуев // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2021. – Т. 248. – № 4. – С. 191-195.
146. Самуйленко, А.Я. Инфекционная патология животных / А.Я. Самуйленко, М.И. Гулюкин, И.М. Донник // М. РАСХН, Т.3. – 2009. – 881с.
147. Сашнина, Л.Ю. Факторы развития иммунодефицитов у поросят / Л.Ю. Сашнина, Ю.Ю. Владимирова, К.В. Тараканова, Н.В. Карманова // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2019. – №. 2. – С. 119-122.
148. 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: специальность 06.02.02 "Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и

- иммунология": автореферат дисс.... доктора вет. наук / Сашнина Лариса Юрьевна // Москва, 2013. – 54 с.
149. Семёнов, В.Г. Активизация адаптогенеза и стимуляция роста поросят-отъемышей иммунопрофилактикой транспортного стресса / В.Г. Семёнов, А.В. Успешный, Л.П. Гладких и др. // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2021. – Т. 246. – № 2. – С. 197-201.
150. Семёнов, В.Г. Применение комплексных иммунотерапевтических препаратов серии ПС при выращивании телят / В.Г. Семёнов, Д.А. Никитин, Ф.П. Петрянкин, Н.И. Герасимова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2-21. – С. 4671-4675.
151. Сепиашвили, Р.И. Иммуномодулирующие препараты в клинической практике: классификация, основные принципы и методы применения, показания и противопоказания / Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16. – № 2. – С. 189-195.
152. Сидоров, М.А. Определитель зоопатогенных микроорганизмов / М.А. Сидоров, Д.И. Скородумов, В.Б. Федотов // М.: Колос, 1995. – 318 с.
153. Симбирцев, А.С. Цитокины в лабораторной диагностике / А.С. Симбирцев, А.А. Тотолян // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2015. – № 2 (11). – С. 82-98.
154. Симбирцев, А.С. Новые возможности применения рекомбинантных цитокинов в качестве адъювантов при вакцинации / А.С. Симбирцев, А.В. Петров, Н.В. Пигарева, А.Т. Николаев // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2011. – № 1 (41). – С. 16-20.
155. Скибо, Ю.В. Характеристика циркулирующих иммунных комплексов сыворотки больных атопической бронхиальной астмой разной степени тяжести / Ю.В. Скибо, Н.Ш. Курмаева, В.Н. Цибулькина и др. // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – № 5. – С. 744-748.

156. Скориков, А.В. Течение и симптомы ассоциативных желудочно-кишечных и респираторных заболеваний свиней / Н.Н. Кружнов, С.В. Пруцаков, А.В. Скориков, Д.А. Орехов // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2018. – № 3. – С.50-52.
157. Скориков, А.В. Этиологическая структура бактериальных заболеваний свиней / А.В. Скориков, Н.Ю. Басова, М.А. Староселов и др. // Научная жизнь. – 2018. – № 8. – С. 122-128.
158. Смоленцев С.Ю. Влияние иммуностимуляторов на формирование иммунитета у свиноматок и поросят / С.Ю. Смоленцев, А.Л. Роженцов, Ю.А. Александров // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2012. – Т. 210. – С. 215-220
159. Сологуб, Т.В. Интерферон гамма-цитокин с противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью / Т.В. Сологуб, В.В. Цветков, Э.Г. Деева // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014. – Т. 22. – № 3. – С. 56–60.
160. Срослова, Г.А. Адаптация клеточных элементов, участвующих в регуляции гемостаза, к действию цитокинов (обзор) / Г.А. Срослова, М.С. Срослов, А.В. Стрыгин и др. //Журнал медико-биологических исследований. – 2020. – Т. 8. – №. 2. – С. 194-203.
161. Стагниева, И.В. Цитокины в диагностике воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (обзор литературы) / И.В. Стагниева, Н.В. Бойко, Е.Л. Гукасян и др. // Российская ринология. – 2017. – Т.25. – № 4. – С. 43–47.
162. Старостина, Н.С. Иммунный статус и сохранность поросят-сосунов при введении соединений селена в организм их матерей / Н.С. Старостина, А.В. Остапчук // Нива Поволжья. – 2013. – № 2 (27). – С.118-123.
163. Сташкевич, Д.С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения:

- учеб. Пособие / Д.С. Сташкевич, Ю.Ю. Филиппова, А.Л. Бурмистрова // Челябинск: Цицеро, 2016. – С. 82-82.
164. Стрельченко, Е.А. Исследование влияния витамина С на физиологические системы человека / Е.А. Стрельченко // Научные труды КубГТУ. – 2019. – № 1. – С. 319-327.
165. Студенцов, Е.П. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов - 50 лет поисков/ Е.П. Студенцов, С.М. Рамш, Н.Г. Казурова и др. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11. – № 4. – С. 3-43.
166. Субботин, В.В. Желудочно-кишечные болезни поросят с симптомокомплексом диареи: причины, профилактика и терапия / В.В. Субботин // Ветеринария и кормление. – 2005. – № 3. – С. 12-13.
167. Сукало, А.В. Индекс иммунологической реактивности - маркер нарушений постнатальной адаптации маловесных к сроку гестации новорожденных / А.В. Сукало, В.А. Прилуцкая и др. // В сборнике: Актуальные проблемы медицины. Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. Гродно, 2017. – С. 882-887.
168. Темиркаев, А.И. Мониторинг групповой реактивности организма поросят на фоне технологического стресса / А.И. Темиркаев, А.А. Кузнецов // Студенческий научный форум-2012. IV Международная научная конференция. – 2012. – <https://scienceforum.ru/2012/article/2012001594>
169. Ткаченко, Е.А. Лейкоцитарные индексы при экспериментальной кадмиевой интоксикации мышей / Е.А. Ткаченко, М.А. Дерхо // Известия ОГАУ. – 2014. – № 3. – С. 81-83
170. Токарев, А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) / А.Р. Токарев // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – № 3. – С. 194-204.
171. Топурия, Г.М. Профилактика иммунодефицитных состояний у телят / Г.М. Топурия, Л.Ю. Топурия // БИО. – 2007. – № 7. – С. 40-43.

172. Тухфатова, Р.Ф. Антиоксиданты в ветеринарии / Р.Ф. Тухфатова, Т.Н. Легоцкая, Н.В. Данилевская // Материалы V-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии». – СПб., 2019. – С. 208-209.
173. Учасов, Д.С. Антиоксидантный статус поросят при применении пробиотика проваген / Д.С. Учасов, Н.И. Ярован // Свиноводство. – 2013. – № 5. – С.30-32.
174. Учасов, Д.С. Профилактика нарушений в оксидантно-антиоксидантной системе у сельскохозяйственных животных / Д.С. Учасов, Н.И. Ярован, Е.В. Бондаренко, О.А. Бойцова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10 – 3. – С. 584-588.
175. Федоров, Ю.Н., Стратегия и принципы иммунокоррекции и иммуномодулирующей терапии / Ю.Н. Федоров, В.И. Клюкина, М.Н. Романенко и др. // Вестник Новгородского государственного университета. – 2015. – № 86. – С. 84-87.
176. Хаитов, Р.М. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Consilium Provisorum. – 2004. – № 3 (4). – С. 10-15.
177. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
178. Хмылов, А.Г. Коррекция иммунодефицитных состояний для профилактики массовых респираторных болезней свиней / А.Г. Хмылов // Ветеринария и кормление. – 2010. – № 2. – С. 34-36.
179. Царев, В.Н. Перспективы применения фторхинолонов для антибактериальной терапии инфекционных процессов в стоматологии / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков, Е.В. Ипполитов, С.Е. Бродский // Стоматология для всех. – 2006. – № 4. – С. 14-19.
180. Царукаева, Д.В. Использование иммуномодуляторов для повышения поствакцинального иммунитета и жизнеспособности цыплят / Д.В. Царукаева,

- Е.С. Чайка, А.В. Дулаев и др. // Известия Горского государственного аграрного университета. – 2011. – Т. 48. – № 2. – С. 129-130.
181. Цыганок, С.С. Влияние цитокинов на функции нервных клеток / С.С. Цыганок, А.П. Парахонский // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 2. – С. 81-82.
182. Чекман, И.С. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект / И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, Н.А. Горчакова и др. // Укр. мед. журнал. – 2014. – №1. – С. 22-28.
183. Ческидова, Л.В. Перспективные направления создания лекарственных средств нового поколения для животных с применением биотехнологий (обзор) / Л.В. Ческидова, И.В. Брюхова, Н.А. Григорьева // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2019. – № 2 (7). – С. 29-38.
184. Чуенко, И.В. Использование интерферона при респираторных болезнях телят вирусной этиологии / И.В. Чуенко, П.А. Красочко // XIV МНКП«Современные технологии сельскохозяйственного производства». Сборник научных трудов.– Гродно. Издательско-полиграфический отдел УО «ГГАУ», – Ч. 2. – 2011. – С. 259.
185. Шабунин, С.В. Взаимосвязь про- и антиоксидантного статуса и цитокинового профиля у поросят при технологическом стрессе / С.В. Шабунин, А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, Г.А. Востроилова, Т.Г. Ермолова, Ю.Ю. Владимирова // Российская сельскохозяйственная наука. – 2020. – № 5. – С. 63-66.
186. Шабунин, С.В. Иммуностимулирующий эффект Биферона-С на фоне медикаментозной профилактики болезней свиноматок и поросят в промышленном свиноводстве / С.В. Шабунин, А.Г. Шахов, Г.А. Востроилова, Л.В. Ческидова, П.А. Паршин, Т.И. Ермакова, Н.А. Григорьева // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – Т. 53. – № 4. – С.851-859. DOI: 10.15389/agrobiology.2018.4.851rus

187. Шантыз, А.Х. Терапевтическая эффективность антибактериального лекарственного препарата нозигептид 1% при клостридиозе поросят / А.Х. Шантыз, И.С. Коба, Л.А. Хахов, Л.М. Кашковская // Ветеринария и кормление. – 2019. – № 7. – С. 8-10.
188. Шахов, А.Г. Влияние биферона-с на белковый обмен, неспецифическую резистентность и продуктивность поросят, отставших в росте и развитии / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, К.В. Тараканова, Н.В. Карманова, Ю.Ю. Владимирова // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2021. – № 2 (15). – С. 125-136. DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.2.125
189. Шахов, А.Г. Влияние биферона-С на естественную резистентность и клинический статус поросят на фоне иммуномодулирующей профилактики послеродовых болезней у свиноматок / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, М.Ю. Жейнес, Ю.Ю. Владимирова, Н.В. Карманова // Ученые записки учреждения образования "Витебская ордена "Знак Почета" государственная академия ветеринарной медицины": научно-практический журнал. – Витебск, 2020. – Т. 56. – вып. 4. – С. 72-77.
190. Шахов, А.Г. Влияние комплексного препарата на основе интерферонов на иммунный статус свиноматок и его эффективность при профилактике послеродовых болезней / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, М.Ю. Жейнес, Ю.Ю. Владимирова, Н.В. Карманова // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2020. – 2 (11). – С. 49-60.
191. Шахов, А.Г. Влияние простимула на иммунный статус, продуктивность и сохранность отставших в росте поросят / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, К.В. Тараканова, Н.В. Карманова, Ю. Ю. Владимирова // Ученые записки УО «ВО «Знак почета» ВГАВМ. – 2019. – Т. 55. – вып 2. – С. 133-137. DOI 10.52368/2078-0109-2021-57-2-133-137.
192. Шахов, А.Г. Влияние разных технологий послеотъемного содержания поросят на морфологические и биохимические показатели крови и естественную резистентность / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, Ю.Ю.

- Владимирова // Ученые записки УО «ВО «Знак почета» ВГАВМ. – 2019. – Т. 55. – № 4. – С. 150-156.
193. Шахов, А.Г. Влияние состояния иммунного статуса на возникновение и развитие респираторных болезней свиней / А.Г. Шахов // Доклады РАСХН. – 2009. – № 4. – С. 55–57.
194. Шахов, А.Г. Влияние технологического стресса на состояние клеточного иммунитета и цитокиновый профиль у поросят / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, Ю.Ю. Владимирова, М.И. Адодина, К.В. Тараканова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2020. – № 3. – С. 197-202. DOI: 10.17238/issn2072-6023.2020.3.197
195. Шахов, А.Г. Гемоморфологический, биохимический и иммунный статус у поросят при стрессе, вызванном отъемом их от свиноматок и переводом на доращивание / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, Ю.Ю. Владимирова, К.В. Тараканова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2019. – № 3. – С.182-186. DOI: 10.17238/issn2072-6023.2019.3.182
196. Шахов, А.Г. Использование иммуномодуляторов и антиоксидантов для повышения эффективности иммунизации свиней / А.Г. Шахов, М.И. Рецкий, Ю.Н. Масьянов и др. // Актуальные проблемы инфекционной патологии и иммунологии животных: К 100-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора ветеринарных наук, профессора, академика ВАСХНИЛ Я.Р. Коваленко, Москва, 16–17 мая 2006 года. – Москва: ИзографЪ, 2006. – С. 667.
197. Шахов, А.Г. Концепция эколого-адаптационной теории возникновения, развития массовой патологии и защиты здоровья животных в сельскохозяйственном производстве / А.Г. Шахов // М.: ФГНУ «Росинформагротех», 2000. – 44 с.
198. Шахов, А.Г. Методическое пособие по диагностике, профилактике и терапии респираторных болезней поросят / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, Д.В. Федосов и др. // Воронеж, 2010. – 60 с.

199. Шахов, А.Г. 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.
200. Шахов, А.Г. Методические рекомендации по оценке и коррекции неспецифической резистентности животных / А.Г. Шахов, Ю.Н. Бригадиров, А.И. Ануфриев и др. // Воронеж, 2005. – 32 с.
201. Шахов, А.Г. Микробиоценоз верхних дыхательных путей у телят с разным иммунным статусом в период адаптации к новым условиям, при возникновении и развитии респираторных болезней / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, Д.В. Федосов и др. // Ветеринарная патология. – 2012. – № 3 (41). – С. 81-87.
202. Шахов, А.Г. Особенности гуморального и клеточного иммунитета у поросят при технологическом стрессе / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, Ю.Ю. Владимирова и др. // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2020. – № 2 (11). – С. 143-156.
203. Шахов, А.Г. Повышение иммунного статуса у поросят интерферонсодержащими препаратами при специфической профилактике актинобациллезной плевропневмонии / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, В.А. Прокулевич, Ю.Ю. Владимирова, М.И. Адодина // Ветеринария сегодня. – 2021. – № 10 (3). – С. 197-202 DOI: 10.29326/2304-196X-2021-3-38-197-202
204. Шахов, А.Г. Применение препарата «Простимул» для коррекции иммунного статуса поросят при технологическом стрессе / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, К.В. Тараканова, Н.В. Карманова, Ю.Ю. Владимирова // Ученые записки УО «ВО «Знак почета» ВГАВМ. – 2021. – Т. 57. – вып. 3. – С. 44-49. DOI 10.52368/2078-0109-2021-57-3-44-49.
205. Шахов, А.Г. Применение цитокинов и их индукторов молодняку сельскохозяйственных животных (обзор) / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, Ю.Ю.

- Владимирова, К.В. Тараканова, Н.В. Карманова // Ветеринарная патология. – 2019. – № 2 (68). – С. 70-80. DOI: 10.25690/VETPAT.2019.68.34548
206. Шахов, А.Г. Роль метаболического статуса в возникновении и развитии респираторных заболеваний поросят / А.Г. Шахов, М.И. Рецкий, Л.Ю. Сашнина и др. // Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2010. – № 2. – С. 59-61.
207. Шахов, А.Г. Состояние неспецифического иммунитета у поросят под влиянием технологического стресса / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, Ю.Ю. Владимирова, Н.В. Карманова // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2020. – № 2 (11). – С. 166-176. DOI: 10.17238/issn2541-8203.2020.2.166
208. Шахов, А.Г. Состояние врождённого иммунитета у поросят-нормотрофиков в ранний постанатальный период / А.Г. Шахов, С.В. Шабунин, Л.Ю. Сашнина, М.Ю. Жейнес, Ю.Ю. Владимирова и др. // Вестник российской сельскохозяйственной науки. – 2019. – № 5. – С.65-69. DOI: 10.30850/vrsn/2019/5/65-69
209. Шахов, А.Г. Специфическая профилактика респираторных болезней свиней бактериальной этиологии / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, М.И. Лебедев, А.И. Никулин // Ветеринарная практика. – 2008. – № 3. – С. 52-55.
210. Шахов, А.Г. Цитокиновый профиль у поросят в норме и при респираторной вирусной инфекции / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, Ю.Ю. Владимирова и др. // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2021. – №1(14). – С.88–95.
211. Шахов, А.Г. Этиология и профилактика желудочно-кишечных и респираторных болезней телят и поросят / А.Г. Шахов // Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях: материалы МНПК, Воронеж, 23–25 сентября 2002 года. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2002. – С. 3-8.
212. Шахов, А.Г. Этиология факторных инфекций животных и меры их профилактики / А.Г. Шахов // Ветеринарная патология. – 2005. – № 3 (14). – С. 22-24.

213. Шишкина, Н.П. Интегральные показатели крови в оценке степени реактивности и устойчивости новорожденных телят / Н.П. Шишкина, Л.В. Клетикова, А.Н. Мартынов // Наука. Исследования. Практика: сборник избранных статей по материалам Международной научной конференции, Санкт-Петербург, 26 августа 2019 года. - Санкт-Петербург: ГНИИ «Нацразвитие», 2019. - С. 19-22.
214. Шляпникова, З.Г. Развитие эндотоксикоза в организме поросят при стресс-реакции / З.Г. Шляпникова, Р.Е. Киселева, Л.П. Тельцов, Е.Ю. Бояркина // Морфологические ведомости. – 2007. – № 3 (4). – С. 216-219.
215. Шульга, Н.Н. Некоторые аспекты формирования колострального иммунитета у новорожденных животных / Н.Н. Шульга, М.А. Петрухин, Д.А. Желябовская // Вестник КрасГАУ. – 2012. – № 8. – С. 136-139 .
216. Шульженко, А.Е. Применение Полиоксидония у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Полиоксидоний в комплексной терапии онкологических заболеваний (в помощь практическому врачу) / А.Е. Шульженко, Л.В. Бельченко, А.В. Мановицкая // СПб, 2004. – С. 21-24.
217. Янкелевич, И.А. Влияние хронического эмоционально-физического стресса на показатели нейроэндокринной и иммунной систем / И.А. Янкелевич, Т.А. Филатенкова, М.В. Шустов // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 85–90. <https://doi.org/10.17816/MAJ19185-90>
218. Ярец, Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы / Ю.И. Ярец // Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020. – 38 с.
219. Боровкова, В.М. Вплив препарату «люкон» на резистентність поросят період відлучення / В. М. Боровкова // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. – 2015. – Т. 17. – No 2 (62). – Р. 8-11.
220. Дзюблик, І.В. Інтерферони: природа, механізми дії та клінічне застосування препаратів інтерферону / І.В. Дзюблик // Здоровье ребенка. – 2016. – No 5 (73). – Р. 79-84.

221. Леськів, Х.Я. Вплив метіфену на активність антиоксидантної та імунної системи захисту організму поросят за нітратного навантаження / Х. Я. Леськів, Д. Ф. Гуфрій // Біологія тварин. – 2014. – Т. 16. – No 2. – P. 42-48.
222. Ali, Y.M. The Lectin Pathway of Complement Activation Is a Critical Component of the Innate Immune Response to Pneumococcal Infection / Y.M. Ali, N.J. Lynch, K.S.Haleem et al. // PLoS Pathog. – 2012. – V. 8 (7). – e1002793.
223. Andrea, D.M. The interferon system: an overview / M.D. Andrea, R. Ravera, D. Gioia, M. Gariglio, S. Landolfo // European Journal of Paediatric Neurology. –2002. – 6 Suppl A (6): A41–6, discussion A55–8.
224. Apte, R.N. Interleukin-1-a major pleiotropic cytokine in tumor–host interactions / R.N. Apte, E. Voronov // Seminars in cancer biology. – Academic Press. –2002. – I. 12. – V. 4. – P. 277-290.
225. Baisheva, G.M. State of cytokines, alpha-amylase as a markers of autonomous nervous system and correction water drinking behavior / G.M. Baisheva, K.N. Melnik // Medical academic journal. – 2019. – I. 19. – V. 1S. – C. 12-14.
226. Bamias, G. New insights into the dichotomous role of innate cytokines in gut homeostasis and inflammation / G. Bamias, D. Corridoni, T.T. Pizarro, F. Cominelli // Cytokine. – 2012. – T. 59. – V. 3. – P. 451-459.
227. Bogolyubova, N.V. Ways to reduce adverse effects of stress in pigs using nutritional factors / N.V. Bogolyubova, M.G. Chabaev, Yu.P. Fomichev et al. // Ukrainian Journal of Ecology. – 2019. – V. 2. – P. 239-245.
228. Boyman, O. Cytokines and T-cell homeostasis / O. Boyman, J.F. Purton, C.D. Surh, J. Sprent // Current opinion in immunology. – 2007. – T. 19. – V. 3. – P.320-326.
229. Blavi, L. Management and Feeding Strategies in Early Life to Increase Piglet Performance and Welfare around Weaning: A Review / L. Blavi, D. Solà-Oriol, P. Llonch // Animals. – 2021. – V. 11. – P. 302-312.

230. Blecha, F. Immunomodulators for prevention and treatment of infectious diseases in food-producing animals / F. Blecha // *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. – 2001. – V. 17. – P. 621-633.
231. Boasso, A. Type I interferon at the interface of antiviral immunity and immune regulation: the curious case of HIV-1 / A. Boasso // *Scientifica*. – 2013. – vol. 2013. – Article ID – 580968. – 20 pp.
232. Boxx, G.M. The Roles of Type I Interferon in Bacterial Infection / G.M. Boxx, G. Cheng // *Cell Host Microbe*. – 2016. – Vol. 19 (6). – P. 760-69.
233. Breathnach, C.C. Foals are interferon gamma-deficient at birth / C.C. Breathnach, T. Sturgill-Wright, J.L. Stiltner, A.A. Adams, D.P. Lunn, D.W. Horohov // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2006. – No 112. – P. 199–209.
234. Bulgakova, V.A. Immunomodulation as a strategy for the prevention and treatment of respiratory infections / V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin, A.S. Ignatova // *Consilium Medicum*. – 2016. – Vol.18 (11). – P. 96-101.
235. Carrillo, J.L.M. Physiology and pathology of innate immune response against pathogens / J.L.M. Carrillo, F.P.C. García, O.G. Coronado et al. // *IntechOpen*, 2017.
236. Chiers, K. Virulence factors of *Actinobacillus pleuropneumoniae* involved in colonization, persistence and induction of lesions in its porcine host / K. Chiers, T.D. Waele, F. Pasmans et al. // *Vet. Res.* – 2010. – P. 41-65.
237. Chousterman, B.G. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis / B.G. Chousterman, F.K. Swirski, G.F. Weber // *Seminars in immunopathology*. – Springer Berlin Heidelberg.-2017. – T. 39. – Vol. 5. – P. 517-528.
238. Cohrs, G. Expression profiles of pro-inflammatory and pro-apoptotic mediators in secondary tethered cord syndrome after myelomeningocele repair surgery / G. Cohrs, B. Drucks, J.P. Sürrie et al. // *Child's Nervous System*. – 2019. – T. 35. – Vol. 2. – P. 315-328.

239. Cracowski, J.L. Isoprostanes: new markets of oxidative stress. Fundamental and clinical aspect / J.L. Cracowski, F. Stance-Labesque, G. Bessard // *Rev. med. Intern.* – 2000. – Vol. 21. – P. 304-307.
240. Cravedi, P. Complement Regulation of T-Cell / P. Cravedi, W.V.D. Touw, P.S. Heeger // *Alloimmunity.* – 2013. – Vol. 33. – Is. 6. – P. 565-574.
241. Crouzin, N. Alpha-tocopherol-mediated long-lasting protection against oxidative damage involves an attenuation of calcium entry through TRP-like channels in cultured hippocampal neurons / N. Crouzin, de Jesus Ferreira, M.C., Cohen-Solal et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2007. – Vol. 42 (9) – P. 1326-37.
242. Dalgaard, T.S. The influence of selenium and selenoproteins on immune responses of poultry and pigs / T.S. Dalgaard, M. Briens, R.M. Engberg, C. Lauridsen // *Animal Feed Science and Technology.* – 2018. – Vol. 238 – P. 73–83.
243. Dwivedi, V. Evaluation of immune responses to porcine reproductive and respiratory syndrome virus in pigs during early stage of infection under farm conditions / V. Dwivedi, C. Manickam, B. Binjawadagi et al. // *Virology Journal.* – 2012. – Vol. 9. – P.45.
244. Eeckhout, B.V.D., Interleukin-1 as innate mediator of T cell immunity / B.V.D. Eeckhout, J. Tavernier, S. Gerlo // *Frontiers in Immunology.* – 2020. – T. 11. – P. 621931-621931.
245. Elahi, S. Protective role of passively transferred maternal cytokines against *Bordetella pertussis* infection in newborn piglets / S. Elahi, D.R. Thompson, J.V. Kessel et al. // *Infect Immun.* – 2017. – Vol. 85. – e01063-16.
246. Ellis, J. Porcine circovirus 2-associated disease in Eurasian wild boar / J. Ellis, M. Spinato, C. Yong et al. // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* – 2003. – T. 15. – Vol. 4. – P. 364-368.
247. Evans, C.M. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) in GB pig herds: farm characteristics associated with heterogeneity in seroprevalence / C.M. Evans, G.F. Medley, L.E. Green // *BMC Vet Res.* – 2008. – Vol. 4. – P. 48.

248. Everly, G.S. A clinical guide to the treatment of the human stress response / G.S. Everly, J.M. Lating // New York: Springer, 2013. – 456 p.
249. Frucht, D.M. IFN-gamma production by antigen- presenting cells: mechanisms emerge / D.M. Frucht, T. Fukao, C. Bogdan et al. // Trends in Immunology. – 2001. – Vol. 22 (10). – P. 556–60.
250. Garofalo, R. Cytokines in human milk / R. Garofalo // The Journal of pediatrics – 2010. – Vol. 156. – Is. 2. – P. S36-S40.
251. George, P.M. Pharmacology and therapeutic potential of interferons / P.M. George, R. Badiger, W. Alazawi et al. // Pharmacology & therapeutics. – 2012. – Vol. 135. – Is. 1. – P. 44-53.
252. González-Navajas, J. M. Immunomodulatory functions of type I interferons / J.M. González-Navajas, J. Lee, M. David, E. Raz // Nature Reviews Immunology. – 2012. – Vol. 12. – Is. 2. – P. 125-135.
253. Gottschalk, M. Actinobacillus pleuropneumoniae serotypes, pathogenicity and virulence / M. Gottschalk // American Association of Swine Veterinarians. – 2007. – P. 381-384.
254. Guan, T. Expression and characterization of recombinant bifunctional enzymes with glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities / T. Guan, J. Song, Y. Wang et al. // Free radical biology and medicine. – 2017. – Vol. 110. – P.188-195.
255. Hudson, R.E. Immune Responses and Performance Are Influenced by Respiratory Vaccine Antigen Type and Stress in Beef Calves / R.E. Hudson, D.J Tomczak, E.L. Kaufman et al. // Animals. – 2020. – Vol. 10. – P. 1119-1135.
256. Harrison, G. Type I interferon genes from the egg-laying mammal, Tachyglossus aculeantus (short-beaked echidna) / G. Harrison, K.A. McNicol, E.M. Deane // Immunology and Cell Biology. – 2004. – Vol. 82. – P. 112-118.
257. Heidenreich, P. Handbook of stress: Causes, effects and control / P. Heidenreich, I. Pruter // Nova Science Publishers. – 2009. – P. 139-477.

258. Hlavova, K. Phenotype and activation status of T and NK cells in porcine colostrum: central/effector memory cells / K. Hlavova, M. Faldyna, H. Stepanova // *Veterinary Journal*. – 2014. – V. 202 (3). – P. 477-482.
259. Ibrahim, H. M. Blocking type I interferon signaling rescues lymphocytes from oxidative stress, exhaustion, and apoptosis in a streptozotocin-induced mouse model of type 1 diabetes / H.M. Ibrahim, I.A. El-Elaimy, H.M. Saad Eldien et al. // *Oxid Med Cell Longev*. - 2013. - P. 1-12.
260. Ike, K. Induction of interferon-gamma (IFN-gamma) and T helper 1 (Th1) immune response by bitter melon extract / K. Ike, Y. Uchida, T. Nakamura, S. Imai // *J.Vet.Med.Sci*. – 2005. – Vol. 67. – No. 5. – P. 521-524.
261. Irwin, M.R. Reciprocal regulation of neural and innate immune systems. *Nature Reviews* / M.R. Irwin, S.W. Cole // *Immunology*. – 2011. – Vol. 11 (9). – P. 625-632.
262. Johnson, H.M. Gamma interferon: from antimicrobial activity to immune regulation / H.M. Johnson // *Front. Immunol*. – 2015. – Vol. 5. – P. 667.
263. Kekkarainen, T. Immune responses and vaccine-induced immunity against Porcine circovirus type 2. / T. Kekkarainen, K. McCullough, M. Fort et al. // *Vet Immunol Immunopathol*. – 2010. – Vol. 136 (3-4). – P.185-93.
264. Kenney, M.J. Autonomic nervous system and immune system interactions / M.J. Kenney, C.K. Ganta // *Compr Physiol*. – 2014. – Vol. 4 (3). – P. 1177-1200.
265. Khaled, A.R. Lymphocyte: cytokines and the control of lymphoid homeostasis / A.R. Khaled, S.K. Durum // *Nature Reviews Immunology*. – 2002. – I. 2. – V. 11. – P. 817-830.
266. Kim, J. Association of porcine circovirus 2 with porcine respiratory disease complex/ J. Kim, H. K. Chung, C. Chae // *The Veterinary Journal*. – 2003. – T. 166. – №. 3. – C. 251-256.
267. Ko, Y-P. Phagocytosis Escape by a Staphylococcus aureus Protein That Connects Complement and Coagulation Proteins at the Bacterial Surface / Y-P. Ko, A.

- Kuipers, C.M. Freitag, I. Jongerius et al // PLoS Pathog. – 2013. – Vol. 9 (12). – e1003816.
268. Kohne, K. Mixed respiratory infections associated with the porcine respiratory disease complex detected with multiplex-PCR/ K. Kohne, P. Huebert // Proceeding of the 19th Int. Congress on Pigs Veterinary Society. – 2006. – P. 313.
269. Krakowski, L. The influence of nonspecific immune-stimulation of pregnant sows on the immunological value of colostrums / L. Krakowski, J. Krzyzanowski, Z. Wrona et al. // Vet. Immunology and Immunopathology. – 2002. – No 87. – P. 89-95.
270. Laouar, Y. Transforming growth factor-beta controls T helper type 1 cell development through regulation of natural killer cell interferon-gamma / Y. Laouar, F.S. Sutterwala, L. Gorelik, R.A. Flavell // Nature Immunology. – 2005. – Vol.6 – No. 6 – P. 600-607.
271. Lessard, M. Piglet weight gain during the first two weeks of lactation influences the immune system development / M. Lessard, M. Blais, F. Beaudoin et al. // Veterinary Immunology and Immunopathology. – 2018. – Vol. 206. – P. 25-34
272. Levy, D.E. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection / D.E. Levy, J. Marié, J.E. Durbin // Current Opinion in Virology. – 2011. – Vol. 1 (6). – P. 476–486.
273. Lund, F.E. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity / F.E. Lund // Current opinion in immunology. – 2008. – I. 20. – V. 3. – P. 332-338.
274. Maes, D.G.D. A critical reflection on intensive pork production with an emphasis on animal health and welfare / D.G.D. Maes, J. Dewulf, C. Piñeiro et al. // Journal of animal science. – 2020. – T. 98. – Supplement 1. – P. 15-26.
275. Martelli, P. Respiratory diseases of pigs / P. Martelli, H. Segalis // Saragosa, Spain. SERVET. – 2019. – 130 pp.
276. Meager, A. The Interferons: Characterization and Application / A. Meager // Weinheim. – 2006. – P. 3-4.

277. Monastero, R.N. Cytokines as biomarkers and their respective clinical cutoff levels / R.N. Monastero, S. Pentyla // *International journal of inflammation*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 65-75.
278. Moreira, L. P. Effects of colostrum, and protein and energy supplementation on survival and performance of low-birth-weight piglets / L.P. Moreira, M.B. Menegat, G.P. Barros et al. // *Livestock Science*. – 2017. – Vol. 202. – P. 188-193.
279. Muñoz-Carrillo, J. L. Cytokine profiling plays a crucial role in activating immune system to clear infectious pathogens / J.L. Muñoz-Carrillo, J.F. Contreras-Cordero, O. Gutiérrez-Coronado et al. // *Immune response activation and immunomodulation*. – IntechOpen. – 2018. – P. 9
280. Mutthi, P. Interferon gamma induces cellular protein alteration and increases replication of porcine circovirus type 2 in PK-15 cells / P. Mutthi, S. Theerawatanasirikul S. Roytrakul et al. // *Arch Virol*. – 2018. – Vol. 163 (11). – P. 2947-2957.
281. Nakov, D. Methodologies for assessing disease tolerance in pigs / D. Nakov, S. Hristov, B. Stankovic et al. // *Frontiers in veterinary science*. – 2019. – T. 5. – P. 329-341.
282. Niedzwiedz, A. Circulating immune complexes and markers of systemic inflammation in RAO-affected horses / A. Niedzwiedz, Z. Jaworski, K. Kubiak // *Polish journal of veterinary sciences*. – 2014. – T. 17. – No.4. – P. 697-702.
283. Ohyama, K. Proteomic profiling of antigens in circulating immune complexes associated with each of seven autoimmune diseases / K. Ohyama, M. Baba, M. Tamai et al. // *Clinical biochemistry*. – 2015. – T. 48. – No. 3. – P. 181-185.
284. Overwijk, W.W. Functions of γ C cytokines in immune homeostasis: current and potential clinical applications / W.W. Overwijk, K.S. Schluns // *Clinical immunology*. – 2009. – T. 132. – Vol. 2. – P. 153-165.
285. Papadaki, G. Neutrophil extracellular traps exacerbate Th-1-mediated autoimmune responses in rheumatoid arthritis by promoting Dc maturation / G. Papadaki, K.

- Kambas, C. Choulaki et al. // *Eur. Immunol.* – 2016. – Vol. 46. – No. 11. – P. 2542-2554
286. Pederá, J.I. Interacticon between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis / J. I. Pederá, L. Sabater, L. Aparisa et al. // *Curr Med Chem.* – 2006. – V. 13(23). – P. 2775-85.
287. Piehler, J. Mutational and structural analysis of the binding interface between type I interferons and receptor Ifnar2.J / J. Piehler, G. Schreiber // *Journal of molecular biology.* – 1999. – Vol. 294. – P. 223-237.
288. Pisoschi, A.M. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review / A.M. Pisoschi, A. Pop // *European journal of medicinal chemistry.* –2015. –Vol. 97. –P. 55–74.
289. Plataniás, L.C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signaling / L.C. Plataniás // *Nature Reviews. Immunology.* – 2005. – Vol. 5 (5). – P. 375–86.
290. Quesnel, H. Colostrum intake: Influence on piglet performance and factors of variation / H. Quesnel, Ch. Farmer, N. Devillers // *Livestock Science.* – 2012. – Vol.146. – P.105-114.
291. Ragland, S.A. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme / S.A. Ragland, A.K. Criss // *PLoS Pathog.* – 2017. – Vol. 13(9). – e1006512.
292. Rönnblom, L. The importance of the type I interferon system in autoimmunity/ L. Rönnblom // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2016. – No. 34 (4 Supple. 98). – P.21-24.
293. Şandru, C.D. The potential local pathogenic role of circulating immune complexes in contagious agalactia of sheep / C.D. Şandru, M. Niculae, G.F. Brudaşcă et al. // *Lucrari Stiintifice-Universitatea de Stiinte Agricole a Banatului Timisoara, Medicina Veterinara.* – 2019. – T. 52. – No. 4. – P. 101-107.
294. Sang, Y. Differential expression and activity of the porcine type I interferon family / Y Sang, R.R. Rowland, R.A. Hesse, F. Blecha // *Physiol Genomics.* – 2010. – Vol. 42. – P. 248–258.

295. Sassu, E.L. Update on *Actinobacillus pleuropneumoniae* - knowledge, gaps and challenges / E.L. Sassu, J.T. Bossé, T.J. Tobias et al. // *Transboundary and emerging diseases*. – 2018. – T. 65. – P. 72-90.
296. Schroder, K. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions / K. Schroder, P. J. Hertzog, T. Ravasi, D. A. Hume // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2004. – Vol. 75 (2). – P. 163-89.
297. Scollo, A. Evaluation of pain and stress in three-week old piglets in relation to route of vaccine administration / A. Scollo, S. Minervini, M. Galli et al. // *Livestock Science*. – 2020. – T. 233. – P. 103939-103944.
298. Seo, H.W. Clinical, virological, immunological and pathological evaluation of four porcine circovirus type 2 vaccines / H.W. Seo, K. Han, C. Park, C. Chae // *The Veterinary Journal*. – 2014. – Vol.200. – I.1. – P. 65-70.
299. Sen, G.C. Viruses and interferons / G.C. Sen // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2001. – No 55. – P. 255–281.
300. Shabunin, S.V. Porcine biferon-c applied together with medicinal prophylaxis in commercial pig breeding provides immunostimulation of sows and an increased viability of their piglets / S.V. Shabunin, A.G. Shakhov, G.A. Vostroilova et al. // *Agricultural Biology*. – 2018. – T.53. – Vol. 4. – P. 851-59.
301. Shabunin, S.V. Relationship between pro- and antioxidant status and cytokine profile in piglets under technological stress / S.V. Shabunin, A.G. Shakhov, L.Yu. Sashnina, G.A. Vostroilova, T.G. Ermolova and Yu.Yu. Vladimirova // *Russ. Agricult. Sci.* – 2020. – V. 46. – P.623–627. DOI: 10.3103/S1068367420060178
302. Shabunin, S.V. Therapeutic efficacy of a complex drug based on interferons in case of *actinobacillus pleuropneumonia* in piglets / S.V. Shabunin, A.G. Shakhov, L.Yu. Sashnina, Yu.Yu. Vladimirova, K.O. Kopytina // *BIO Web of Conferences* – 2021. – V.36. – P.06010. – 7 p. DOI: 10.1051/bioconf/20213606010
303. Shakhov, A. G. Correction of cellular immunity with biferon-C in piglets in case of specific prevention of circovirus and mycoplasmosis / A.G. Shakhov, S.V. Shabunin, M. Zheyne // *E3S Web of Conferences: International Scientific and*

- Practical Conference "Development of the Agro-Industrial Complex in the Context of Robotization and Digitalization of Production in Russia and Abroad" (DAIC 2020).– Yekaterinburg: EDP Sciences, 2020. – P. 02056.
304. Shakhov, A.G. Effect of biferon-s on protein metabolism, nonspecific resistance and productivity of piglets with growth and development restriction / A.G. Shakhov, L.Yu. Sashnina, K.V. Tarakanova, N.V. Karmanova, Yu.Yu. Vladimirova // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2021. – № 2 (15). – С.125-136. DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.2.125
305. Shmagel, K.V. Molecular bases of immune complex pathology / K.V. Shmagel, V.A. Chereshev // Biochemistry (Moscow). – 2009. – Т. 74. – Vol.5. – P. 469-479.
306. Sinkora, M. The ontogeny of the porcine immune system / M. Sinkora, J.E. Butler // Dev. Comp. Immunol. – 2009. – Vol. 33. – P. 273-283.
307. Skattum, L. Complement deficiency states and associated infections / L. Skattum, M. van Deuren, T.van der Poll, L.Truedsson // Molecular Immunology. – 2011. – Т. 48. –Vol.14. – P. 1643-55.
308. Soloveva, A.G. The study of pro- and antioxidant effects of inhaled nitric oxide / A.G. Soloveva, A.I. Dudar // Selected Papers of the International Scientific School "Paradigma" Winter-2016 (Varna, Bulgaria). Compiling Editor Dr.Sc., Prof. O.Ja. Kravets. Yelm, WA, USA. – 2016. – P. 117-120.
309. Stamatiades, E.G. Immune monitoring of trans-endothelial transport by kidney-resident macrophages / E.G. Stamatiades, M.E. Tremblay, M. Bohm et al. // Cell. – 2016. – Т. 166. – Vol. 4. – P. 991-1003.
310. Straw, B.E. Diseases of Swine / B.E. Straw, J.J Zimmerman, S.D'Allaire, D.J. Taylor // 9-th edition. Blackwell Publishing. The Iowa State University Press. Ames Iowa. U.S.A. – 2006. – P. 785-799.
311. Szalecki, M. Interactions between the growth hormone and cytokines—a review / M. Szalecki, A.Malinowska, M. Prokop-Piotrkowska, R. Janas // Advances in medical sciences. – 2018. – Т. 63. – Vol. 2. – P. 285-289.

312. Tambuyzer, B.R. Interferon- γ modulates the functional profile of in-vitro-cultured porcine microglia / B.R. Tambuyzer, C. Casteleyn, S. Van Cruchten et al. // *Neuroreport*. – 2012. – Vol. 23 (9). – P. 519-24.
313. Temple, D. Welfare Benefits of Intradermal Vaccination of Piglets / D. Temple, M. Jiménez, D. Escribano et al. // *Animals*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1898-1910.
314. Vazquez, M.I. B cells responses and cytokine production are regulated by their immune microenvironment / M.I. Vazquez, J. Catalan-Dibene, A. Zlotnik // *Cytokine*. – 2015. – I. 74. – V. 2. – P. 318-326.
315. Von Borell, E. Stress, behaviour and reproductive performance in female cattle and pigs / E. Von Borell, H. Dobson, A. Prunier // *Hormones and Behavior*. – 2007. – T. 52. – №. 1. – C. 130-138.
316. Wan, Y. Fever of recombinant human interferon-alpha is mediated by opioid domain interaction with opioid receptor inducing prostaglandin E2 / Y. Wan, W. Xu, X.Sun // *J. Neuroimmunol*. – 2004. – Vol. 156(1-2). – P.107-112.
317. Zhang, H. Enhanced protective immunity to CSFV E2 subunit vaccine by using IFN- γ as immunoadjuvant in weaning piglets / H. Zhang, W. Wen, Z. Zhao et al. // *Vaccine*. – 2018. – V. 36. – I. 48. – P. 7353-7360.
318. Zharkova, M. S. Application of Antimicrobial Peptides of the Innate Immune System in Combination With Conventional Antibiotics-A Novel Way to Combat Antibiotic Resistance? / M.S. Zharkova, D.S. Orlov, O.Y. Golubeva et al. // *Front Cell Infect Microbiol* – 2019. – T. 9. – P.128.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной и
воспитательной работе
ФГБОУ ВО Курская ГСХА
кандидат экономических наук, доцент
А.В. Малахов

« 31 » января 2022г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Владимировой Юлии Юрьевны по диссертационной работе на тему «Иммунный статус и цитокиновый профиль у поросят в критические периоды выращивания и их коррекция», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются, как справочный материал, для лекций и лабораторно-практических занятий по ветеринарной иммунологии, будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры.

Профессор кафедры «Ветеринарно - санитарной экспертизы и биотехнологии», доктор ветеринарных наук (06.02.02 – ветеринарная микробиология, микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология)

О.М.Швец

Подпись Т.Т. <u>Швец О.М.</u>
Удостоверение
Специалист ОК <u>Швец О.М.</u>
" 31 " <u>января</u> 20 <u>22</u>

Утверждаю
 Проректор по учебной работе
 ФГБОУ ВО «Белгородский
 государственный аграрный
 университет имени В.Я. Горина»
 Кластер Н.И. _____
 2022г.



Карта обратной связи

Результаты научных исследований Владимировой Юлии Юрьевны по диссертационной работе на тему «Иммунный статус и цитокиновый профиль у поросят в критические периоды выращивания и их коррекция», приняты к внедрению в учебный процесс на кафедре морфологии, физиологии, инфекционной и инвазионной патологии факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина». Материалы научных исследований активно используются для проведения практических занятий и чтения лекций для студентов.

Заведующая кафедрой морфологии, физиологии, инфекционной и инвазионной патологии факультета ветеринарной медицины
 ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ

Кандидат биологических наук, доцент
 Водяницкая Светлана Николаевна



Декан факультета ветеринарной медицины
 ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ

Кандидат ветеринарных наук, доцент
 Дронов Владислав Васильевич



УТВЕРЖДАЮ

Врио проректора по научной работе
ФГОУ ВО Воронежского ГАУ
доктор экономических наук, профессор
Л.А. Запорожцева

« 18 » января 2022г.

**КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ**

Результаты научных исследований Владимировой Юлии Юрьевны по диссертационной работе на тему «Иммунный статус и цитокиновый профиль у поросят в критические периоды выращивания и их коррекция», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются, как справочный материал, для лекций и лабораторно-практических занятий по ветеринарной иммунологии, будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры.

Зав. кафедрой
Ветеринарно-санитарной экспертизы,
эпизоотологии и паразитологии

С.Н. Семёнов

УТВЕРЖДАЮ:

Генеральный директор
ООО «Золотая Нива»
Знаменского района
Тамбовской области



Грициенко А.В.

23 декабря 2021 г.

Справка о внедрении результатов научных исследований

Результаты научных исследований соискательницы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» Владимировой Юлии Юрьевны по изучению влияния биферона-С на иммунный статус и цитокиновый профиль у поросят при технологическом стрессе, связанном с ранним отъёмом и переводом их на дорашивание и откорм, лечебной эффективности препарата нового поколения на основе технологий рекомбинантных белков ципропига при респираторной патологии поросят имеют важное практическое значение и используются в ООО «Золотая Нива» Знаменского района Тамбовской области при проведении профилактических и лечебных мероприятий.

Главный ветеринарный врач
ООО «Золотая Нива» Гогун А.А.