

10.6598/2028.2021.182. 4. Цитогенетический анализ ядерных аномалий эритроцитов карпа обыкновенного (*Cyprinus carpio*) / Д. И. Шабанов [и др.] // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2021. – Т. 57, вып. 2. – С. 178–182. DOI 10.52368/2078-0109-2021-57-2-178-182. 5. Hinton, D. E. Integrative histopathological approaches to detecting effects / D. E. Hinton, D. L. Lauren // *Biological Indicators of Stress in Fish*. – 1990. – № 17. – P. 51–66. DOI 10.3140/RG.2.1.2306.9520. 6. Решетников, Ю. С. Аномалии в системе воспроизводства рыб при антропогенном воздействии / Ю. С. Решетников, Н. В. Акимова, О. А. Попова // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2000. – Т. 2, № 2. – 274–282. DOI 10.6512/58966-1990-5378. 7. Мишанин, Ю. Ф. *Ихтиопатология и ветеринарно-санитарная экспертиза рыбы: учебное пособие для студентов вузов, обучающихся по специальности «Технология рыбы и рыбных продуктов»* / Ю. Ф. Мишанин. – Санкт-Петербург; Москва; Краснодар: Лань, 2012. – 559 с. 8. Toxicological effects of dietary arsenic exposure in lake whitefish (*Coregonus clupeaformis*) / R. M. Pedlar [et al.] // *Aquatic Toxicology*. – 2002. – № 57 (3). – P. 167–189. DOI 10.22161/ijeab/2.2.53. 9. Agamy, E. Histopathological changes in the livers of rabbit fish (*Siganus canaliculatus*) following exposure to crude oil and dispersed oil / E. Agamy // *Toxicologic pathology*. – 2012. – № 40 (8). – P. 1128–1140. DOI: 10.15407/fsu2017.04.075

**References.** 1. Ivanov, V. P. *Ihtologiya. Osnovnoj kurs: uchebnoe posobie* / V. P. Ivanov, V. I. Egorova, T. S. Ershova. – 3-e izd., pererab. – SPb: Lan', 2017. – 360 s. 2. Hadi, A. A. Histopathological changes in gills, liver and kidney of fresh water fish, *Tilapia zillii*, exposed to aluminum / A. A. Hadi, S. F. Alwan // *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*. – 2012. – № 3 (11). – P. 2071–2081. 3. Kryuchkov, V. N. Osobennosti patologicheskoy morfologii pecheni ryb v sovremennykh usloviyah / V. N. Kryuchkov, A. V. Dubrovskaya, I. V. Fomin // *Vestnik Astrahanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. – 2006. – № 3 (32). – S. 94–100. DOI 10.6598/2028.2021.182. 4. Citogeneticheskij analiz yadernyh anomalij eritrocitov karpa obyknovennogo (*Cyprinus carpio*) / D. I. SHabanov [i dr.] // *Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya «Vitebskaya ordena «Znak Pocheta» gosudarstvennaya akademiya veterinarnoj mediciny»*. – 2021. – Т. 57, вып. 2. – С. 178–182. DOI 10.52368/2078-0109-2021-57-2-178-182. 5. Hinton, D. E. Integrative histopathological approaches to detecting effects / D. E. Hinton, D. L. Lauren // *Biological Indicators of Stress in Fish*. – 1990. – № 17. – P. 51–66. DOI 10.3140/RG.2.1.2306.9520. 6. Reshetnikov, YU. S. Anomalii v sisteme vosпроизводства ryb pri antropogennom vozdejstvii / YU. S. Reshetnikov, N. V. Akimova, O. A. Popova // *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*. – 2000. – Т. 2, № 2. – 274–282. DOI 10.6512/58966-1990-5378. 7. Mishanin, YU. F. *Ihtopatologya i veterinarno-sanitarnaya ekspertiza ryby: uchebnoe posobie dlya studentov vuzov, obuchayushchihsya po special'nosti «Tekhnologiya ryby i rybnyh produktov»* / YU. F. Mishanin. – Sankt-Peterburg; Moskva; Krasnodar: Lan', 2012. – 559 s. 8. Toxicological effects of dietary arsenic exposure in lake whitefish (*Coregonus clupeaformis*) / R. M. Pedlar [et al.] // *Aquatic Toxicology*. – 2002. – № 57 (3). – P. 167–189. DOI 10.22161/ijeab/2.2.53. 9. Agamy, E. Histopathological changes in the livers of rabbit fish (*Siganus canaliculatus*) following exposure to crude oil and dispersed oil / E. Agamy // *Toxicologic pathology*. – 2012. – № 40 (8). – P. 1128–1140. DOI: 10.15407/fsu2017.04.075

Поступила в редакцию 11.01.2022.

DOI 10.52368/2078-0109-58-1-109-113

УДК 619:612:017:578.245:636.4

#### ВЛИЯНИЕ ИНТЕРФЕРОНОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У НОВОРОЖДЕННЫХ ПОРОСЯТ

Шахов А.Г. ORCID ID 0000-0002-6177-8858, Сашнина Л.Ю. ORCID ID 000-0001-6477-6156,  
Востроилова Г.А. ORCID ID 0000-0002-2960-038X, Ермолова Т.Г. ORCID ID 0000-0002-3695-8494,  
Владимирова Ю.Ю. ORCID ID 0000-0001-8888-7264

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж, Российская Федерация

В статье представлены результаты изучения влияния биферона-С, содержащего альфа- и гамма-интерфероны свиные рекомбинантные, и простимула, имеющего в своем составе рекомбинантный цитокин I типа и витамины А, Е и С, на про- и антиоксидантный статус поросят в условиях промышленного свиноводческого комплекса. Установлено, что применение препаратов новорожденным пороссятам способствует снижению перекисидации липидов и эндогенной интоксикации, проявляющемуся уменьшением содержания малонового диальдегида, среднемолекулярных пептидов и показателей эндогенной интоксикации, а также уменьшению количества стабильных метаболитов оксида азота, принимающих участие в реакциях окислительного стресса, и повышению активности ферментов антиоксидантной защиты. Более существенное положительное влияние на систему ПОЛ-АОЗ у поросят оказал простимул, содержащий в своем составе кроме цитокина I типа витамины А, Е и С, которые повышают антиоксидантный статус организма, усиливая антиокислительную активность плазмы крови, предохраняя клетки иммунной системы от кислородзависимых типов апоптоза, а также потенцируют эффективность интерферонов. **Ключевые слова:** поросята, биферон-С, простимул, интерфероны, витамины, малоновый диальдегид, среднемолекулярные пептиды, эндогенная интоксикация, каталаза, глутатионпероксидаза, оксид азота.

## IMPACT OF INTERFERON-CONTAINING DRUGS ON PRO- AND ANTIOXIDANT STATUS IN NEWBORN PIGLETS

**Shakhov A.G., Sashnina L.Yu., Vostroilova G.A., Ermolova T.G., Vladimirova Yu.Yu.**  
FSBSI "All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy",  
Voronezh, Russian Federation

*The article presents the results of studies on the impact of biferon-S, containing recombinant porcine interferons alpha and gamma, and prostimul, which contains a recombinant type I cytokine and vitamins A, E and C, on the pro- and antioxidant status of piglets under conditions of an industrial pig breeding complex. It has been found that the use of drugs for the newborn piglets helps to reduce the lipid peroxidation and endogenous intoxication, manifested by a decrease in the number of malondialdehyde, peptides of medium molecular weight and indicators of endogenous intoxication. This also contributes to a decrease in the number of stable nitric oxide metabolites involved into the oxidative stress reactions and an increase in the activity of antioxidant enzymes. A more essential positive effect on the LPO-AOD system in piglets has been exerted by prostimul, which, in addition to the type I cytokine, contains vitamins A, E and C. They increase the antioxidant status of the body, enhancing the antioxidant activity of the blood plasma, protecting the cells of the immune system from oxygen-dependent types of apoptosis, they potentiate the efficacy of interferons as well.*  
**Keywords:** piglets, biferon-S, prostimul, interferons, vitamins, malondialdehyde, medium molecular weight peptides, endogenous intoxication, catalase, glutathione peroxidase, nitric oxide.

**Введение.** Рождение представляет собой значительный окислительный стресс для плода, а новорожденные подвержены повышенному риску оксидативного стресса из-за существующего у них нарушения динамического равновесия антиоксидантов, повышенной чувствительности ткани к перекисному повреждению [1].

В промышленных свиноводческих хозяйствах у поросят в ранний период постнатального онтогенеза регистрируют повышенное содержание в крови малонового диальдегида и среднемолекулярных пептидов, свидетельствующее об активации свободнорадикального перекисного окисления липидов и высокой степени прогрессирования эндогенной интоксикации [2].

К процессам перекисного окисления липидов прямое отношение имеет эндогенная интоксикация, сопутствующая многим заболеваниям и патологическим состояниям, универсальным биохимическим маркером которой являются среднемолекулярные пептиды (СМП), представленные промежуточными и конечными продуктами нормального и нарушенного белкового и липидного обмена [2].

С процессами ПОЛ в тесной связи находится оксид азота (NO\*) - участвующий во многих физиологических процессах организма, играющий существенную роль в регуляции клеточного и тканевого метаболизма при различных патологических состояниях, выступая в одних случаях в роли прооксиданта, в других – представляет собой механизм эндогенной системы антиоксидантной защиты [3].

Интенсификация процессов перекисного окисления липидов сопровождается угнетением факторов неспецифической иммунологической сопротивляемости организма [4, 5].

В связи с этим в системе профилактических мероприятий в промышленных свиноводческих хозяйствах необходимо предусмотреть применение препаратов, обладающих антиоксидантным и иммуномодулирующим действием, с целью уменьшения последствий разных стрессов и устранения иммунодефицитов [6].

В последние годы разработан широкий спектр препаратов, главными компонентами которых являются рекомбинантные видоспецифичные интерфероны, которые обеспечивают выраженный иммуномодулирующий и антистрессовый эффект [7, 8].

**Цель исследования** – изучить влияние биферона-С и простимула, содержащих интерфероны свиные рекомбинантные, на про- и антиоксидантный статус у поросят в ранний постнатальный период.

**Материалы и методы исследований.** Исследования проведены в промышленном свиноводческом хозяйстве ООО «Золотая Нива» Тамбовской области. Для опыта подобраны 3 группы новорожденных поросят.

До применения препаратов от 6 поросят каждой группы была взята кровь для изучения про- и антиоксидантного статуса.

Поросятам первой опытной группы (n=40) в возрасте 3 дней применяли внутримышечно биферон-С в дозе 0,15 мл на животное двукратно с интервалом 24 часа, второй (n=38) - простимул в дозе 0,1 мл/кг однократно. Поросят третьей контрольной группы (n=39) препаратами не обрабатывали. В возрасте 21 дня от 6 поросят каждой группы повторно брали кровь для исследований, которые проводили на базе лабораторий НИЦ ФГБНУ «ВНИВИПФиТ».

Содержание малонового диальдегида (МДА), среднемолекулярные пептиды (СМП), активность каталазы (АК) и глутатионпероксидазы (ГПО) и индекс эндогенной интоксикации (ИЭИ) определяли в соответствии с «Методическими положениями» [9] и с использованием методик [10]. Лейкоцитарный индекс интоксикации Рейса и уровень интоксикации рассчитывали по [11].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v6.1, оценку достоверности - по критерию Стьюдента.

Биферон-С (производитель ООО Научно-производственный центр «ПроБиоТех», Республика Беларусь) содержит смесь белков альфа и гамма-интерферонов свинных рекомбинантных с суммарной антивирусной активностью не менее  $1,0 \cdot 10^6$  ТЦД50/см<sup>3</sup>. Препарат наряду с антивирусной активностью повышает иммунный статус животных, проявляет антистрессовый эффект.

Простимул (производитель ООО Научно-производственный центр «ПроБиоТех», Республика Беларусь) в качестве действующего вещества содержит рекомбинантный цитокин I типа активностью не менее  $4 \text{ Lg ТЦД50/см}^3$  и витамины А, Е, С.

**Результаты исследований.** При фоновых исследованиях существенных различий в тестируемых показателях системы ПОЛ-АОЗ, оксида азота, эндогенной интоксикации у подопытных поросят не регистрировали. В то же время было установлено повышение интенсивности процессов пероксидации, о чем свидетельствовал более высокий уровень малонового диальдегида, который превышал референтные величины, характерные для клинически здоровых животных данного возраста [9].

Применение новорожденным пороссятам биферона-С и простимула способствовало предотвращению избыточного накопления продуктов пероксидации липидов и эндогенной интоксикации у поросят.

Под их влиянием содержание малонового диальдегида, являющегося показателем активности процессов ПОЛ, снизилось по сравнению с фоном в 2 и 2,3 раза и было ниже, чем в контроле на 46,5 и 53,5% (таблица).

**Таблица - Показатели ПОЛ-АОЗ, эндогенной интоксикации и оксида азота у поросят**

Показатели	Фон	Группы животных		
		биферон- С	простимул	контроль
МДА, мкМ/л	3,07±0,192	1,51±0,182 <sup>x</sup>	1,31±0,064 <sup>x</sup>	2,82±0,26
Каталаза, мкМ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /(л×мин)	53,6±1,41	55,7±1,20 <sup>x</sup>	60,3±1,62 <sup>x</sup>	66,1±2,11
ГПО, мМ GSH/(л×мин)	12,2±1,14	15,8±0,59	16,9±0,66	15,7±0,86
NO <sup>+</sup> , мкМ/л	43,1±3,56	37,2±1,18 <sup>x</sup>	35,6±1,04	41,6±3,54 <sup>x</sup>
СМП	1,32±0,07	0,85±0,155 <sup>x</sup>	0,76±0,05 <sup>x</sup>	1,16±0,02
ИЭИ	43,5±1,93	26,4±0,31 <sup>x</sup>	23,7±0,37 <sup>x</sup>	29,3±0,65
ЛИИР	2,36±0,18	0,52±0,03	0,47±0,02 <sup>x</sup>	0,54±0,018
УИ	1,76±0,12	0,5±0,036 <sup>x</sup>	0,43±0,04 <sup>x</sup>	0,78±0,053

Примечания: <sup>\*</sup> $P < 0,05 - 0,0001$  относительно показателей фона; <sup>x</sup> $P < 0,05 - 0,0001$  относительно показателей контрольной группы.

При общей тенденции снижения у поросят в период адаптации к новым условиям количества среднемoleкулярных пептидов и индекса эндогенной интоксикации в первой и второй опытной группах – в 1,6 и 1,7 раза и в 1,7 и 1,8 раза, в контроле - на 13,8 и на 48,5%, у животных, обработанных бифероном-С и простимулом, данные показатели были ниже на 26,7 и 9,9% и на 34,5 и 19,1% относительно таковых у животных группы контроля (таблица).

Аналогичная динамика отмечена в лейкоцитарном индексе интоксикации Рейса и уровне интоксикации, которые снизились у поросят в первой и второй опытной группах в 4,5 и 3,5 раза и в 5,0 и 4,1 раза, в контроле - в 4,4 и 2,3 раза; при этом у животных, обработанных бифероном-С и простимулом, они были меньше контрольных значений на 3,7 и 35,9 и на 13,0% и 44,9% соответственно (таблица).

Сравнивая показатели, характеризующие активность процессов ПОЛ и эндогенной интоксикации у животных опытных групп, следует отметить, что они были ниже у поросят, обработанных простимулом: содержание МДА на 13,2%, среднемoleкулярных пептидов – на 10,6%, индекс эндогенной интоксикации – на 10,2%, лейкоцитарный индекс интоксикации Рейса - на 9,6% и уровень интоксикации – на 14,0%.

Количество стабильных метаболитов оксида азота, принимающих участие в реакциях окислительного стресса и механизмах антиоксидантной защиты [3], снизилось у всех поросят сравниваемых групп, хотя и в разной степени: в первой и второй опытной группах – на 13,7 и 17,4% и в контроле – на 3,5%, при этом их содержание у животных, обработанных бифероном-С и простимулом, было ниже контрольного значения на 10,6 и 14,4% соответственно. Анализ количества стабильных метаболитов оксида азота у поросят опытных групп позволяет заключить, что оно было ниже у животных, обработанных простимулом (на 4,5%).

У всех поросят отмечена тенденция компенсаторного повышения активности каталазы, обеспечивающей разложение перекиси водорода на воду и молекулярный кислород и характеризующей антиперекисную защиту, у поросят первой опытной группы – на 3,9%, второй опытной - на 12,5% и в контроле – на 23,3%. При этом у животных, обработанных бифероном-С и простимулом, она была ниже на 15,7 и 8,8%, чем у поросят контрольной группы, что связано, по всей видимости, с повышенным уровнем малонового диальдегида у последних на 86,8% и в 2,2 раза соответственно.

Активность глутатионпероксидазы, катализирующей превращение перекиси водорода и органические перекиси до гидросоединений, у всех подопытных поросят повысилась - в первой опытной группе на 29,5%, второй опытной – на 38,5%, и контроле – на 28,7%. При этом у животных, обработанных простимулом, она была выше, чем в контроле на 7,6%.

Таким образом, в конце эксперимента у поросят опытных групп произошло снижение интенсификации ПОЛ и оптимизация системы АОЗ, о чем свидетельствует стабилизация количества малонового диальдегида и активности ферментов АОЗ на уровне референтных значений [9].

Известно, что постнатальный период характеризуется высокой интенсивностью процессов перекисного окисления липидов в организме на фоне пониженного антиоксидантного статуса, что обусловлено не полностью функционально развитой антиоксидантной системой новорожденных [1]. Повышение уровня каталазы и глутатионпероксидазы у новорожденных поросят, по-видимому, связано с активацией системы антиоксидантной защиты и адекватной динамикой метаболических процессов в организме в период адаптации его к новым условиям, которые под влиянием обоих препаратов были более выраженными. Отмеченное снижение содержания стабильных метаболитов оксида азота вызвано повышенным его расходом на ограничение интенсивности процессов перекисного окисления липидов и эндогенной интоксикации, что у животных опытных групп проявлялось более выраженным снижением уровня МДА, количества среднемолекулярных пептидов и индекса эндогенной интоксикации.

Выявленные изменения у поросят под действием биферона-С обусловлены взаимосвязью процессов перекисного окисления липидов и системы интерферонов. Усиленное образование продуктов перекисного окисления липидов в ранний постнатальный период, связанное с особенностями энергетического обмена, основу которого составляют липиды, способствует снижению уровня и инактивации эндогенного  $\gamma$ -интерферона [12]. Введение биферона-С, содержащего  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерфероны, позволяет поддерживать оптимальный уровень  $\gamma$ -интерферона в организме и оказывая опосредованное влияние на уровень продуктов ПОЛ, способствует поддержанию баланса между процессами перекисного окисления липидов и антиоксидантной системой, обеспечивая переход течения процессов на оптимальный уровень.

Сравнивая показатели про- и антиоксидантного статуса у поросят опытных групп, следует отметить, что более выраженное положительное влияние на них оказал простимул, о чем свидетельствует более существенное снижение содержания малонового диальдегида, среднемолекулярных пептидов, индексов эндогенной интоксикации, оптимизации активности каталазы и глутатионпероксидазы. Это обусловлено наличием в составе простимула не только альфа- и бетаинтерферонов, но и витаминов А, Е и С.

Витамин А защищает липиды низкой плотности клеточных мембран от окислительного стресса, индуцированного синглетным кислородом, обладает способностью нейтрализовывать свободные радикалы, что связано с наличием в их структуре ненасыщенных (двойных) связей и представляет альтернативный путь для процесса перекисного окисления липидов. Механизм антиоксидантного действия базируется на улавливании свободных радикалов [13].

Витамин Е, являясь антиоксидантом, ингибирует инициацию процессов ПОЛ, препятствует образованию гидропероксидов, блокирует цепную реакцию процесса перекисного окисления липидов, а также нейтрализует широкий круг оксидантов, включая синглетный кислород, пероксильные и алкоксильные радикалы. Как структурный элемент клеточных мембран, регулирует синтез и распад фосфолипидов в условиях клеточной активации или при возникновении каких-либо патологических состояний косвенно способствует транспорту кислорода к тканям. Кроме антирадикального действия,  $\alpha$ -токоферол имеет наибольшую способность стабилизировать мембраны и образовывать комплексы с жирными кислотами, приводящие к повышению стойкости мембран к свободным радикалам [9].

Витамин С как восстанавливающий и антиоксидантный агент взаимодействует с супероксидным и гидроксильным радикалами, синглетным кислородом и различными гидропероксидами, повышая антиокислительную активность плазмы крови. Кроме того, выполняет биологические функции восстановителя и кофермента некоторых метаболических процессов, усиливает детоксикационную и белковообразовательную функцию печени, участвует в регуляции иммунологических реакций, потенцирует эффективность интерферонов [9].

**Заключение.** Проведенными исследованиями установлено, что применение биферона-С и простимула новорожденным поросятам способствует снижению интенсивности процессов перекисной окисления липидов, проявляющемуся уменьшением содержания малонового диальдегида, среднемолекулярных пептидов и показателей эндогенной интоксикации, являющихся одной из причин, приводящих к супрессии факторов неспецифической иммунологической резистентности организма, а также повышению активности ферментов антиоксидантной защиты.

Более существенное положительное влияние на про- и антиоксидантный статус животных оказал простимул, содержащий в своем составе кроме рекомбинантного цитокина I типа витамины А, Е и

С, которые обладают антиоксидантными свойствами, потенцируют эффективность интерферонов и повышают неспецифическую гуморальную защиту организма.

**Conclusion.** The studies have shown that the application of biferon-S and prostimul to newborn piglets promotes a decrease in the intensity of lipid peroxidation processes, manifested by a decrease in the level of malondialdehyde, medium molecular weight peptides and indicators of endogenous intoxication. They are a cause leading to the suppression of factors of the nonspecific immunological resistance in the body, as well as an increase in the activity of antioxidant enzymes.

The more significant positive effect on the pro- and antioxidant status of animals was exerted by prostimul, that in addition to the recombinant cytokine type I, contains vitamins A, E and C, which have antioxidant properties, potentiate the efficacy of interferons and increase the body's nonspecific humoral defense.

**Список литературы.** 1. Merenstein, G. B. *Handbook of Neonatal Intensive Care* / G. B. Merenstein, S. L. Gardner. – 6-th ed. – St. Louis. : Mosby Inc, 2006. – 1040 p. ; 2. Антиоксидантный статус, показатели оксида азота и эндогенной интоксикации у поросят-нормотрофиков в ранний постнатальный период / А. Г. Шахов [и др.] // *Ветеринария Кубани*. – 2019. – № 5. – С. 12–14. ; 3. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А. Г. Соловьева [и др.] // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2016. – № 1 (53). – С. 228–233. ; 4. Рецкий, М. И. Значение антиоксидантного статуса в адаптивной гетерогенности и иммунологической резистентности животных / М. И. Рецкий, В. С. Бузлама, А. Г. Шахов // *Ветеринарная патология*. – 2003. – № 2 (6). – С. 63–65. ; 5. Оксидантно-антиоксидантный статус, уровень оксида азота и репродуктивные показатели свиноматок при назначении фармакологических средств / Ю. Н. Бригадиров [и др.] // *Ветеринарный фармакологический вестник*. – 2019. – № 1(6). – С. 111–116. DOI: 10.17238/issn2541-8203.2019.1.111; 6. Смоленцев, С. Ю. Влияние иммуностимуляторов на формирование иммунитета у свиноматок и поросят / С. Ю. Смоленцев, А. Л. Рожнецов, Ю. А. Александров // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана*. – 2012. – Т. 210. – С. 215–220. ; 7. Прокулевич, В. А. Ветеринарные препараты на основе интерферона / В. А. Прокулевич, М. И. Потапович // *Вестник БГУ*. – Серия 2 : Химия. Биология. География. – 2011. – № 3. – С. 51–54. ; 8. 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. DOI: 10.17238/issn2541-8203.2019.2.29 ; 9. Методические положения по изучению процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма / М. И. Рецкий [и др.]. – Воронеж : ГНУ ВНИВИПФУТ, 2010. – 61 с. ; 10. Гребнева, О. Л. Способ подсчета показателей веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы крови / О. Л. Гребнева, Е. А. Ткачук, В. О. Чубейко // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2006. – № 6. – С. 17–19. ; 11. Жуков, А. П. Возрастные изменения референтных интегральных гематологических индексов неспецифической реактивности у здоровых лошадей / А. П. Жуков, М. М. Жамбулов, А. П. Датский // *Известия оренбургского государственного аграрного университета*. – 2017. – № 2 (6). – С. 110–113. ; 12. Малиновская, В. В. Онтогенез системы интерферона и проблемы терапии в неонатальном периоде / В. В. Малиновская // *Интерферон-2011 : сборник научных статей / ред. Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский*. – Москва, 2012. – С. 35–50. ; 13. Шашкина, М. Я. Роль каротиноидов в профилактике наиболее распространенных заболеваний / М. Я. Шашкина, П. Н. Шашкин, А. В. Сергеев // *Российский биотерпевтический журнал*. – 2010. – № 1, т. 9. – С. 77–86.

**References.** 1. Merenstein, G. B. *Handbook of Neonatal Intensive Care* / G. B. Merenstein, S. L. Gardner. – 6-th ed. – St. Louis. : Mosby Inc, 2006. – 1040 p. ; 2. Antioksidantnyj status, pokazateli oksida azota i endogennoj intoksikacii u porosyat-normotrofikov v rannij postnatal'nyj period / A. G. SHahov [i dr.] // *Veterinariya Kubani*. – 2019. – № 5. – С. 12–14. ; 3. Rol' oksida azota v processah svobodnoradikal'nogo okisleniya / A. G. Solov'eva [i dr.] // *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. – 2016. – № 1 (53). – С. 228–233. ; 4. Reckij, M. I. Znachenie antioksidantnogo statusa v adaptivnoj geterogennosti i immunologicheskoj rezistentnosti zhivotnyh / M. I. Reckij, V. S. Buzlama, A. G. SHahov // *Veterinarnaya patologiya*. – 2003. – № 2 (6). – С. 63–65. ; 5. Oksidantno-antioksidantnyj status, uroven' oksida azota i reproduktivnye pokazateli svinomatok pri naznachenii farmakologicheskikh sredstv / YU. N. Brigadirov [i dr.] // *Veterinarnyj farmakologicheskij vestnik*. – 2019. – № 1(6). – С. 111–116. DOI: 10.17238/issn2541-8203.2019.1.111; 6. Smolencev, S. YU. Vliyanie immunostimulyatorov na formirovanie immuniteta u svinomatok i porosyat / S. YU. Smolencev, A. L. Rozhencov, YU. A. Aleksandrov // *Uchenye zapiski Kazanskoj gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N. E. Baumana*. – 2012. – Т. 210. – С. 215–220. ; 7. Prokulevich, V. A. Veterinarnye preparaty na osnove interferona / V. A. Prokulevich, M. I. Potapovich // *Vestnik BGU*. – Seriya 2 : Himiya. Biologiya. Georgafiya. – 2011. – № 3. – С. 51–54. ; 8. CHeskidova, L. V. Perspektivnye napravleniya sozdaniya lekarstvennyh sredstv novogo pokoleniya dlya zhivotnyh s primeneniem biotekhnologij (obzor) / L. V. CHeskidova, I. V. Bryuhova, N. A. Grigor'eva // *Veterinarnyj farmakologicheskij vestnik*. – 2019. – № 2 (7). – С. 29–38. DOI: 10.17238/issn2541-8203.2019.2.29 ; 9. Metodicheskie polozheniya po izucheniyu processov svobodnoradikal'nogo okisleniya i sistemy antioksidantnoj zashchity organizma / M. I. Reckij [i dr.]. – Voronezh : GNU VNIVIPFIT, 2010. – 61 s. ; 10. Grebneva, O. L. Sposob podscheta pokazatelej veshchestv nizkoj i srednej molekulyarnoj massy plazmy krvi / O. L. Grebneva, E. A. Tkachuk, V. O. CHubejko // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. – 2006. – № 6. – С. 17–19. ; 11. ZHukov, A. P. Vozrastnye izmeneniya referentnyh integral'nyh gematologicheskikh indeksov nespecificheskoj reaktivnosti u zdorovyh loshadej / A. P. ZHukov, M. M. ZHambulov, A. P. Datskij // *Izvestiya orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo uni-versiteta*. – 2017. – № 2 (6). – С. 110–113. ; 12. Malinovskaya, V. V. Ontogenez sistemy interferona i problemy terapii v neonatal'nom periode / V. V. Malinovskaya // *Interferon-2011 : sbornik nauchnyh statej / red. F. I. Ershov, A. N. Narovlyanskij*. – Moskva, 2012. – С. 35–50. ; 13. SHashkina, M. YA. Rol' karotinoidov v profilaktike naibolee rasprostranennyh zabojevanij / M. YA. SHashkina, P. N. SHashkin, A. V. Sergeev // *Rossijskij bioterpevticheskij zhurnal*. – 2010. – № 1, t. 9. – С. 77–86.

Поступила в редакцию 11.01.2022.