

IL-2 - by 16.7%, TNF α - by 8.2%, with an increase in the expression of IL-4 - by 4.8%, IL-10 - by 6.1%. The use of a drug containing gm-csf in its composition in case of ovarian hypofunction with anaphrodisia provides a decrease in the relative level of expression of IL-1 β by 1.9 times, IL-2 – by 38.5%, TNF α - by 14.8%, with an increase in IL-4 – by 11.1%, IL-10 – by 39.1%, which ensures its high clinical efficacy – 86.7-90.0%.

Список литературы. 1. Нежданов, А. Г. Восстановление плодовитости коров при гипофункции яичников / А. Г. Нежданов, К. А. Лободин, Н. Е. Богданова // *Ветеринария*. – 2007. – №7. – С. 39–45. 2. Дорохова, Я. Д. Влияние препарата «Маримикс» на уровень кальция в крови коров с гипофункцией яичников / Я. Д. Дорохова, Н. Б. Баженова // *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии*. – 2016. – №1. – С. 120-122. 3. Гавриченко, Н. И. Постэстральные маточные кровотечения : метаболический профиль крови и эндокринный статус коров / Н. И. Гавриченко // *Вестні національної академії наук Білорусі. Сер. аграрних наук*. – 2006. – № 3. – С. 92–96. 4. Hunter, R.H.F. Pre-ovulatory arrests and peri-ovulatory redistribution of competent spermatozoa in the isthmus of the pig oviduct / R.H.F. Hunter // *J. Reprod. Fertil.* – 1984. – Vol. 72. – P. 203–211. 5. Роль метаболических гормонов в регуляции функции яичников у коров / В. А. Лебедев [и др.] // *Сельскохозяйственная биология*. – 2005. – № 2. – С. 14–21. 6. Нежданов, А. Г. Применение гонадотропных препаратов при дисфункции яичников у молочных коров / А. Г. Нежданов, К. А. Лободин, Н. Е. Богданова // *Вестник РАСХН*. – 2008. – №4. – С. 62–64. 7. Синёва, А. М. Дегидроэпиандростерон, тестостерон и 17 β -эстрадиол в крови молочных коров при послеродовой гипофункции яичников / А. М. Синёва, В. А. Лукина, М. И. Адодина // *Ветеринарный фармакологический вестник*. – 2019. - № 4 (9). – С. 77–90. – DOI: 10.17238/issn2541-8203.-2019.4.77. 8. Изменение показателей белкового, липидного и углеводного обменов у молочных коров после родов при становлении лактационной доминанты / В. А. Лукина [и др.] // *Ветеринарный фармакологический вестник*. – 2020. – № 1 (10). – С. 106–114. – DOI: 10.17238/issn2541-8203.-2020.1.106. 9. Steroidogenic, metabolic, and immunological markers in dairy cows diagnosed with cystic ovarian follicles at the beginning and middle of late lactation / F. S. Lima [et al.] // *Vet Sci.* – 2019. – Sep. 26. – 6. – P. 324. 10. Ovarian hypofunction and its relationship to serum and cytokine profile in cattle / V. Mikhalev [et al.] // *Advances in Animal and Veterinary Sciences*. - 2022. – Vol. 10 (1). – P. 20–26. – <http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2022/10.1.20.26>.

References. 1. Nezhdanov, A. G. Vosstanovlenie plodovitosti korov pri gipofunktsii iaichnikov / A. G. Nezhdanov, K. A. Lobodin, N. E. Bogdanova // *Veterinariia*. – 2007. – №7. – S. 39–45. 2. Dorokhova, Ia. D. Vliianie preparata «Marimiks» na uroven kaltsiia v krvi korov s gipofunktsiei iaichnikov / Ia. D. Dorokhova, N. B. Bazhenova // *Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniia v veterinarii*. – 2016. – №1. – S. 120-122. 3. Gavrichenko, N. I. Postestralnye matochnye krovotecheniia : metabolicheskii profil krovi i endokrinni status korov / N. I. Gavrichenko // *Vesti natsyianalnai akademii navuk Belarusi. Ser. agrarnykh navuk*. – 2006. – № 3. – S. 92–96. 4. Hunter, R.H.F. Pre-ovulatory arrests and peri-ovulatory redistribution of competent spermatozoa in the isthmus of the pig oviduct / R.H.F. Hunter // *J. Reprod. Fertil.* – 1984. – Vol. 72. – P. 203–211. 5. Rol metabolicheskikh gormonov v reguliatsii funktsii iaichnikov u korov / V. A. Lebedev [i dr.] // *Selskokhoziaistvennaia biologiiia*. – 2005. – № 2. – S. 14–21. 6. Nezhdanov, A. G. Primenenie gonadotropnykh preparatov pri disfunktsii iaichnikov u molochnykh korov / A. G. Nezhdanov, K. A. Lobodin, N. E. Bogdanova // *Vestnik RASKhN*. – 2008. – №4. – S. 62–64. 7. Sineva, A. M. Degidroepiandrosteron, testosteron i 17 β -estradiol v krvi molochnykh korov pri poslerodovoi gipofunktsii iaichnikov / A. M. Sineva, V. A. Lukina, M. I. Adodina // *Veterinarnyi farmakologicheskii vestnik*. – 2019. - № 4 (9). – S. 77–90. – DOI: 10.17238/issn2541-8203.-2019.4.77. 8. Izmenenie pokazatelei belkovogo, lipidnogo i uglevodnogo obmenov u molochnykh korov posle rodov pri stanovlenii laktatsionnoi dominanty / V. A. Lukina [i dr.] // *Veterinarnyi farmakologicheskii vestnik*. – 2020. – № 1 (10). – S. 106–114. – DOI: 10.17238/issn2541-8203.-2020.1.106. 9. Steroidogenic, metabolic, and immunological markers in dairy cows diagnosed with cystic ovarian follicles at the beginning and middle of late lactation / F. S. Lima [et al.] // *Vet Sci.* – 2019. – Sep. 26. – 6. – P. 324. 10. Ovarian hypofunction and its relationship to serum and cytokine profile in cattle / V. Mikhalev [et al.] // *Advances in Animal and Veterinary Sciences*. - 2022. – Vol. 10 (1). – P. 20–26. – <http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2022/10.1.20.26>.

Поступила в редакцию 27.04.2023.

DOI 10.52368/2078-0109-2023-59-2-60-65
УДК 619:[577.175.14:616.34]:636.4

ВЛИЯНИЕ ВИДОСПЕЦИФИЧНОГО ПРЕПАРАТА «ПРОСТИМУЛ» НА УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА IL-1 НОВОРОЖДЕННЫХ ПОРОСЯТ, БОЛЬНЫХ КОЛИБАКТЕРИОЗОМ

*Стребкова В.В. ORCID ID 0000-0002-1694-0166, **Сыромятников М.Ю. ORCID ID 0000-0001-9028-0613,

*Пасько Н.В. ORCID ID 000-0003-0513-7252, *Хохлова Н.А. ORCID ID 0000-0001-6861-2554,

*Стрельников Н.А. ORCID ID 0000-0002-0781-7713, *Михайлов Е.В. ORCID ID 0000-0001-5457-1325

¹ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж, Российская Федерация

^{**}ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Российская Федерация

В статье представлены данные об уровне экспрессии провоспалительного цитокина интерлейкина-1 (IL-1) у поросят 3-5-дневного возраста с колибактериозом на фоне применения видоспецифичного препарата, содержащего рекомбинантный цитокин 1 типа, витамины А, Е и С «Простимул» в сравнении с анти-

бактериальным препаратом «Квинокол Плюс». Анализ полученных данных показал, что препарат «Простимул» подавляет экспрессию IL-1 β в 70 раз, а препарат «Квинокол Плюс» – в 6,5 раза. Этот факт говорит о перспективе применения препарата для снижения развития воспалительной реакции при колибактериозе новорожденных поросят. При анализе гематологических показателей крови выявлено снижение количества палочкоядерных нейтрофилов на фоне применения простимула и квинокола Плюс. Анализ лейкоцитарных индексов интоксикации крови указал, что на фоне применения препарата «Простимул» этот показатель снижается в 4,9 раза, а препарата «Квинокол Плюс» – в 5,6 раза соответственно. **Ключевые слова:** новорожденные поросята, интерлейкин-1 (IL-1), рекомбинантный цитокин, экспрессия, гены, колибактериоз, лейкоцитарные индексы.

EFFECT OF THE SPECIES-SPECIFIC DRUG PROSTIMUL ON THE LEVEL OF IL-1 GENE EXPRESSION IN NEWBORN PIGLETS WITH COLIBACTERIOSIS

*Strebkova V.V., **Syromyatnikov M.Yu., *Pasko N.V., *Khokhlova N.A., *Strelnikov N.A., *Mikhaylov E.V.

All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Voronezh, Russian Federation
FSBEI HE "Voronezh State University", Voronezh, Russian Federation

The article presents the data on the expression level of the pro-inflammatory cytokine interleukin-1 (IL-1) in piglets 3-5 days of age diseased with colibacteriosis, against the background of the use of the species-specific drug Prostimul, containing recombinant type 1 cytokine, vitamins A, E and C, in comparison with antibacterial drug Quinocol Plus. The analysis of the obtained data has shown that the drug Prostimul suppresses the expression of IL-1 β by 70 times, and Quinocol Plus – by 6.5 times. This fact indicates the prospect of using the drug to reduce the development of an inflammatory reaction in case of colibacteriosis in newborn piglets. When analyzing hematological blood indicators, a decrease in the number of stab neutrophils was revealed against the background of the use of Prostimul and Quinocol Plus. The analysis of leukocyte indices of blood intoxication has indicated that against the background of the use of the drug Prostimul this indicator decreases by 4.9 times, and Quinocol Plus – by 5.6 times, respectively. **Keywords:** newborn piglets, interleukin-1 (IL-1), recombinant cytokine, expression, genes, colibacteriosis, leukocyte indices.

Введение. В свиноводстве наибольшее распространение приходится на желудочно-кишечные болезни, которые наносят очень значительные ущербы. В исследовании поросят-сосунков Дж. Свендсена примерно 50% смертельных случаев было связано с кишечной бактериальной инфекцией, которая в большинстве случаев была вызвана патогенными штаммами *Escherichia coli*, у 14% особей были грубые патологические наследственные нарушения. В оставшейся части летальных случаев этиология и патогенез в целом остались невыясненными, но было установлено, что определенную роль сыграли нарушения кормления [5, 6].

При изучении вторичных иммунодефицитов свиней Попов В.С. с коллегами в 2016 году показали следующее: «этиологическая структура желудочно-кишечных болезней поросят-сосунков представлена главным образом *Escherichia coli* в 41,7-59,7% и ассоциациями в различных сочетаниях» [7].

Тщательный уход за поросятами-сосунами в первые дни их жизни предусматривает достижение определенных целей, главные из которых – создание надежного иммунитета к инфекциям и высокой устойчивости к неблагоприятным условиям окружающей среды. Кроме того, целесообразно применение препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами [8].

В последние годы под пристальным вниманием находится сфера применения видоспецифических рекомбинантных интерферонов, а также препаратов, где они являются основой. Основной причиной тщательного изучения являются такие свойства, как противовирусное действие, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства [9].

Заслуживает внимания препарат «Простимул» (производитель ООО «Научно-Производственный центр «ПроБиоТех», Республика Беларусь). Он содержит видоспецифичный рекомбинантный цитокин 1 типа в комплексе с витаминами А, Е и С. Все это предназначено для стимуляции роста молодых животных, нормализации функций печени, а также применения после стресса, при нарушении обмена веществ разной этиологии и снижении продуктивности животных [10].

Цель исследований – изучить влияние видоспецифичного препарата «Простимул» на уровень экспрессии гена IL-1 новорожденных поросят, больных колибактериозом.

Материалы и методы исследований. Исследования проведены в 2022 году в промышленном свиноводческом хозяйстве Воронежской области на поросятах, полученных от свиноматок 3-5 опороса. Для опыта были подобраны поросята в возрасте 3-5 дней, больные колибактериозом. Было сформировано 4 группы по 5 особей. Первая группа – здоровые животные (фон, негативный контроль), вторая – поросята с колибактериозом (позитивный контроль), третья – животные с колибактериозом, которым вводили препарат «Простимул» внутримышечно в дозе 1,0 мл на 10 кг живой массы двукратно с интервалом 48 часов. Четвертая группа – поросята с колибактериозом, которым применяли комбинированный антибактериальный препарат «Квинокол Плюс», содержащий в своем составе энрофлоксацин и гентамицина сульфат, по схеме хозяйства.

При бактериологическом исследовании патологического материала (кишечное содержимое и паренхиматозные органы (печень с желчным пузырем, селезенка, почка, сердце)) от вынужденно убитых поросят ($n=4$) с желудочно-кишечной патологией была выделена энтеропатогенная *Escherichia coli* O41.

Цельная кровь была отобрана в вакуумные пробирки с добавлением ЭДТА К3 для предотвращения свертывания крови. РНК из крови выделяли с помощью набора «РНК-ЭКСТРАН» (Синтол, Москва). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MMLV RT (Евроген, Россия). ПЦР в режиме «реального» времени проводили на амплификаторе Rotor-Gene Q (QIAGEN, Germany). Реакционная смесь содержала специфические праймеры и интеркалирующий краситель SYBR Green I. Программа амплификации разработана опытным путем, исходя из свойств реагентов и стадий амплификации.

Лейкоцитарную формулу определяли путем подсчета форменных элементов белой крови в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе с помощью счетчика клеток [11].

Полученные данные обрабатывали с использованием стандартных статистических методов с помощью критерия Стьюдента [12]. Обсуждаются статистически достоверные различия при $p \leq 0,05$. Для построения графиков данные обрабатывались с помощью программ Excel 2010.

Результаты исследований. Было проведено изучение экспрессии генов провоспалительных интерлейкинов 1α и 1β в крови здоровых поросят, поросят с колибактериозом до применения препаратов, на фоне применения препаратов «Простимул» и «Квинокол Плюс».

На рисунке 1 представлена диаграмма, отражающая уровень экспрессии гена ИЛ-1 α поросят в разных физиологических состояниях.

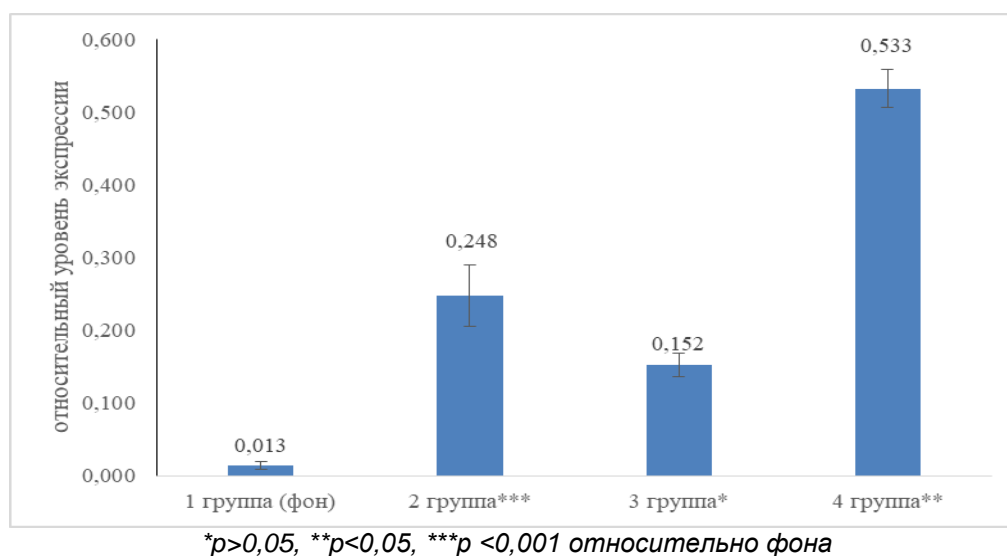


Рисунок 1 - Уровень экспрессии гена ИЛ-1 α

Изучение экспрессии ИЛ-1 α показало, что у поросят с колибактериозом она выросла в 19 раз по сравнению со здоровыми животными. Применение простимула никакого статистически значимого эффекта не имело, тогда как применение антибактериального препарата «Квинокол Плюс» увеличивало экспрессию данного интерлейкина в 2 раза.

ИЛ-1 α не секретируется клетками, а существует главным образом в мембраносвязанной форме. Данный белок появляется в системе кровотока после некроза клеток и рассматривается как связное звено между повреждением тканей и ранней фазой стерильного воспаления, он индуцирует «воспалительный» ответ, который заключается в образовании ИЛ-1 β и других «провоспалительных» цитокинов [13]. ИЛ-1 α усиливает пролиферацию только преактивированных антигеном лимфоцитов. Иными словами, выступает вторичным сигналом процесса стимуляции пролиферации лимфоцитов [1]. Известен иммуномодулирующий эффект антибактериальных препаратов, они могут влиять на фагоцитоз, релаксацию, высвобождение эндотоксина и цитокинопродукцию. Хорошо известно, что препараты, разрушающие клеточную стенку, провоцируют выделение содержимого клеток микроорганизмов в кровь, которые действуют как индукторы воспаления [4]. По нашему мнению, некроз клеток бактерий под влиянием антибиотика увеличил экспрессию ИЛ-1 α .

На рисунке 2 представлена диаграмма, отражающая уровень экспрессии гена ИЛ-1 β у поросят в разных физиологических состояниях. Изучение экспрессии ИЛ-1 β показало высокий ее уровень у поросят с колибактериозом, снижение в группах поросят на фоне применения препаратов «Простимул» и «Квинокол Плюс» в 70 раз и в 6,5 раза соответственно.

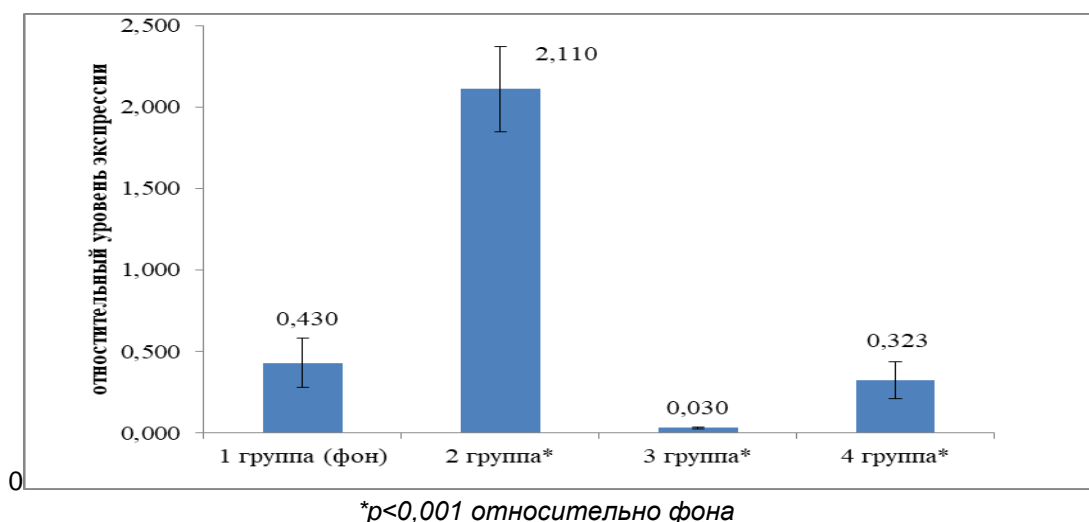


Рисунок 2 - Уровень экспрессии гена ИЛ-1β

Высокий уровень цитокинов, прежде всего провоспалительных, является неблагоприятным фактором, отражающим степень активности и тяжести патологического процесса [2].

IL-1β является главным медиатором развития местной воспалительной реакции, в том числе за счет своего важного свойства - пирогенности. IL-1β ответственен за активацию прокоагулянтной активности крови, синтез провоспалительных цитокинов, повышение уровня экспрессии на поверхности эндотелия адгезионных молекул, которые обеспечивают прикрепление нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, стимулируя выход нейтрофилов в очаг воспаления [1].

Подавление биологических эффектов IL-1 с использованием генно-инженерных биологических препаратов рассматривается как перспективный подход в комплексной терапии. Следовательно, снижение экспрессии IL-1 с провоспалительными свойствами является благоприятным для организма. На наш взгляд, применение препарата «Простимул» тормозит развитие неблагоприятных факторов острого воспалительного процесса.

Оценка гематологического профиля играет важную роль в изучении неспецифической резистентности животных. Установлено, что применение рекомбинантного интерферона и антибиотика снизило общее количество лейкоцитов.

Определение лейкоцитарной формулы показало лейкоцитарный сдвиг влево у особей с желудочно-кишечной патологией, т.е. количество незрелых форм нейтрофилов увеличилось в 4,5 раза, вместе с тем количество сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов практически не изменилось. В группе здоровых животных и на фоне применения препаратов «Простимул» и «Квинокол Плюс» лейкоцитарная формула была идентичной (таблица 1).

Прослеживается корреляция между количеством нейтрофилов и экспрессией IL-1. Применение препаратов снизило количество нейтрофилов и уменьшило интенсивность экспрессии интерлейкина, правильность исследования подтверждается мировыми данными [3].

Таблица 1 - Лейкоцитарный профиль крови поросят на фоне применения препаратов «Простимул» и «Квинокол плюс»

Группы животных	Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	Кол-во лейкоцитов, %			
		Палочкоядерные нейтрофилы	Сегментоядерные нейтрофилы	Моноциты	Лимфоциты
1 группа (фон)	8,5±0,33	4,5±1,29	44,75±2,50	2,25±0,50	48,5±1,73
2 группа	20,4±1,29	20,2±2,49*	49,4±3,51	5,2±0,84	25,2±3,90
3 группа	11,3±0,32	1±0*	50,25±2,06	7,25±0,96	40,5±2,08
4 группа	9,6±0,12	1±0*	47,5±1,73	7,5±0,58	43±2,16

Примечание. * $p < 0,01$ относительно фона.

Расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) показал, что в группе животных с желудочно-кишечной патологией он вырос в 2,5 раза по сравнению с группой здоровых животных, а применение препарата «Простимул» снизило этот показатель в 4,9 раза, препарата «Квинокол Плюс» - в 5,6 раза. Что, по нашему мнению, указывает на положительное действие препаратов.

Индекс иммунореактивности (ИИР) у больных животных снизился в 4,9 раза по сравнению со здоровыми животными. На фоне применения препаратов «Простимул» и «Квинокол Плюс» этот показатель достоверно не менялся (таблица 2).

Индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам (ИСЛМ) у поросят с желудочно-кишечной патологией снизился в 4,5 раза, и применение препаратов достоверно не изменило его значение.

Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ) снизился в 2,7 раза у поросят с желудочно-кишечной патологией, по сравнению с группой здоровых животных, что, возможно, свидетельствует об отсутствии аутоиммунного компонента в развитии интоксикации животных. Применение препаратов «Простимул» и «Квинокол Плюс» повысило уровень этого показателя до значений у здоровых поросят.

Расчет ядерного индекса (ЯИ), который говорит о тяжести состояния, показал, что применение препарата «Простимул» снижает значение ЯИ в 40 раз, а препарата «Квинокол» – в 20 раз соответственно (таблица 2).

Таблица 2 - Лейкоцитарные индексы крови поросят здоровых, с желудочно-кишечной патологией и на фоне лечения препаратами «Простимул» и «Квинокол Плюс»

Группы животных	Лейкоцитарные индексы				
	ЯИ	ЛИИ	ИИР	ИСЛМ	ЛГИ
1 группа (фон)	0,1±0,03	1,06±0,03	24,6±0,29	22,3±4,67	9,86±0,59
2 группа	0,41±0,07*	2,68±0,52*	5,06±1,37*	4,98±1,29*	3,63±0,72*
3 группа	0,01±0,001*	0,55±0,04*	6,08±0,99**	5,93±0,97**	7,83±0,61*
4 группа	0,02±0,001*	0,48±0,04*	5,88±0,62**	5,74±0,61**	8,88±0,76*

*Примечание. * $p < 0,01$, ** $p > 0,05$ относительно фона.*

Заключение. Таким образом, применение препарата «Простимул» не оказывало влияния на экспрессию IL-1 α в крови поросят с колибактериозом, а применение препарата «Квинокол Плюс» стимулировало экспрессию данного цитокина в 2 раза. В связи с тем, что IL-1 α большей частью находится в межмембранном пространстве, применение антибактериального средства, по нашему мнению, активирует проявление нежелательных реакций при остром воспалении. Однако препарат «Простимул» подавляет экспрессию IL-1 β в 70 раз, что, на наш взгляд, связано с ингибированием выработки IL-1 β и торможением воспалительного процесса. Этот факт говорит о перспективе применения комплексной терапии антибактериального препарата совместно с видоспецифичным цитокином для снижения развития тяжелых воспалительных реакций при колибактериозе у новорожденных поросят. Изучение гематологических показателей крови показало сходное действие двух исследуемых препаратов. Снижение количества палочкоядерных нейтрофилов на фоне применения препаратов «Простимул» и «Квинокол Плюс» показало купирование воспалительного процесса. Анализ лейкоцитарных индексов крови показал благоприятное действие обоих препаратов путем снижения показателей интоксикации, отсутствия хронизации инфекционного процесса, снижения развития аутоиммунных реакций. По нашему мнению, применение препарата на основе видоспецифичных рекомбинантных цитокинов и комплекса витаминов «Простимул», с точки зрения действия на гематологические показатели крови, не уступает антибактериальному препарату «Квинокол Плюс» и превосходит его с иммунологической точки зрения, снижая экспрессию провоспалительного цитокина IL-1 β , тем самым оказывая благоприятное действие на организм новорожденных поросят.

Conclusion. Thus, the use of Prostimul did not affect the expression of IL-1 α in the blood of piglets with colibacteriosis, and the use of Quinocol Plus stimulated the expression of this cytokine by 2 times. Due to the fact that IL-1 α is mostly located in the intermembrane space, the use of an antibacterial agent, in our opinion, activates the manifestation of undesirable reactions in case of acute inflammation. However, Prostimul suppresses the expression of IL-1 β by 70 times, which, in our opinion, is associated with inhibition of the production of IL-1 β and inhibition of the inflammatory process. This fact indicates the prospect of using the complex therapy of an antibacterial drug together with a species-specific cytokine to reduce the development of severe inflammatory reactions in case of colibacteriosis in newborn piglets. The study of hematological blood indicators showed a similar effect of the two studied drugs. A decrease in the number of stab neutrophils against the background of the use of the drugs Prostimul and Quinocol Plus showed relief of the inflammatory process. The analysis of blood leukocyte indices showed a favorable effect of

both drugs by reducing the indicators of intoxication, the absence of the infectious process chronicity, and reducing the development of autoimmune reactions. In our opinion, the use of the drug based on species-specific recombinant cytokines and a complex of vitamins Prostimul, in terms of its effect on hematological blood indicators, is not inferior to the antibacterial drug Quinocol Plus and surpasses it from an immunological point of view, reducing the expression of the pro-inflammatory cytokine IL-1 β , thereby having a beneficial effect on the body of newborn piglets.

Список литературы. 1. Сташкевич, Д. С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения : учебное пособие / Д. С. Сташкевич, Ю. Ю. Филиппова, А. Л. Бурмистрова. – Челябинск : Цицеро, 2016. – 82 с. 2. Потапович, М. И. «Белковая ветеринария» как альтернатива антибиотикам. Лечебно-профилактические ветеринарные препараты на основе рекомбинантных белков / М. И. Потапович, В. А. Прокулевич // Вестник БГУ. Серия 2, Химия. Биология. География. – 2016. – № 3. – С. 68–72. 3. Kaneko, N., Kurata, M., Yamamoto, T. et al. The role of interleukin-1 in general pathology / N. Kaneko [et al] // *InflammRegener.* – 2019. – Vol. 39. – P. 12. – <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0101-5>. 4. Влияние антибиотиков на цитокинопродукцию мононуклеарной фракцией клеток периферической крови пациентов с ХГПН / Е.Н. Карева [и др.] // ЭКУ. – 2010. – №2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-antibiotikov-na-tsitokinoproduksiyu-mononuklearnoy-fraktsiyey-kletok-perifericheskoy-krovi-patsientov-s-hpn> (дата обращения: 03.04.2023). 5. Prewaning mortality in pigs. 4 Diseases of the gastrointestinal tract in pigs / J. Svendsen [et al] // *Nord Vet Med.* – 1975. – Vol. 27(2). – P. 85–101. – PMID: 1094407. 6. Viral and bacterial investigations on the aetiology of recurrent pig neonatal diarrhoea cases in Spain / S. Mesonero-Escuredo [et al] // *Porcine Health Manag.* – 2018. – Vol. 5, № 4. – P. 5. – doi: 10.1186/s40813-018-0083-8. 7. Вторичные иммунодефициты свиней: клинико-иммунологическая характеристика и принципы иммунокоррекции / В. С. Попов [и др.] // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии ветеринарной медицины. – 2016. – №3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vtorichnye-immunodefitsity-sviney-kliniko-immunologicheskaya-kharakteristika-i-printsipy-immunokorreksii>. 8. Энговатов, В. Ф. Новый антимикробный пробиотический препарат / В. Ф. Энговатов, Г. М. Шулаев, В. Н. Добынин // Вестник российских университетов. Математика. – 2010. – №1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-antimikrobnyy-probioticheskii-preparat> (дата обращения: 29.07.2022). 9. Прокулевич, В. А. Ветеринарные препараты на основе интерферона / В. А. Прокулевич, М. И. Потапович // Вестник БГУ. Серия 2. – 2011. – № 3. – С. 51–54. 10. Влияние простимула на иммунный статус, продуктивность и сохранность отставших в росте поросят / А. Г. Шахов [и др.] // Ученые записки учреждения образования Витебская академия государственной академии ветеринарной медицины. – 2021. – Т. 57. – № 2. – С. 133–137. – DOI 10.52368/2078-0109-2021-57-2-133-137. 11. Методические рекомендации по оценке и коррекции иммунного статуса животных / А. Г. Шахов [и др.]. – Воронеж, 2005. – 115 с. 12. Кобзарь, А. И. Прикладная математическая статистика / А. И. Кобзарь. – М. : Физматлит, 2006. – 816 с. 13. Насонов, Е. Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека / Е. Л. Насонов, М. С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-interleykina-1-v-razvitii-zabolevaniy-cheloveka> (дата обращения: 14.08.2022).

References. 1. Stashkevich, D. S. Aktualnye voprosy immunologii: sistema tsitokinov, biologicheskoe znachenie, geneticheskii polimorfizm, metody opredeleniya : uchebnoe posobie / D. S. Stashkevich, Yu. Yu. Filippova, A. L. Burmistrova. – Cheliabinsk : Tsitsero, 2016. – 82 s. 2. Potapovich, M. I. «Belkovaia veterinariia» kak alternativa antibiotikam. Lechebno-profilakticheskie veterinarnye preparaty na osnove rekombinantnykh belkov / M. I. Potapovich, V. A. Prokulevich // *Vestnik BGU. Serii 2, Khimii. Biologii. Geografiia.* – 2016. – № 3. – S. 68–72. 3. Kaneko, N., Kurata, M., Yamamoto, T. et al. The role of interleukin-1 in general pathology / N. Kaneko [et al] // *InflammRegener.* – 2019. – Vol. 39. – P. 12. – <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0101-5>. 4. Vliianie antibiotikov na tsitokinoproduksiyu mononuklearnoi fraktsiyey kletok perifericheskoi krovi patsientov s KhPN / E.N. Kareva [i dr.] // *EKU.* – 2010. – №2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-antibiotikov-na-tsitokinoproduksiyu-mononuklearnoy-fraktsiyey-kletok-perifericheskoy-krovi-patsientov-s-hpn> (data obrashcheniya: 03.04.2023). 5. Prewaning mortality in pigs. 4 Diseases of the gastrointestinal tract in pigs / J. Svendsen [et al] // *Nord Vet Med.* – 1975. – Vol. 27(2). – P. 85–101. – PMID: 1094407. 6. Viral and bacterial investigations on the aetiology of recurrent pig neonatal diarrhoea cases in Spain / S. Mesonero-Escuredo [et al] // *Porcine Health Manag.* – 2018. – Vol. 5, № 4. – R. 5. – doi: 10.1186/s40813-018-0083-8. 7. Vtorichnye immunodefitsity svinei: kliniko-immunologicheskaya kharakteristika i printsipy immunokorreksii / V. S. Popov [i dr.] // *Vestnik Kurskoi gos-udarstvennoi selskokhoziaistvennoi akademii.* – 2016. – №3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vtorichnye-immunodefitsity-sviney-kliniko-immunologicheskaya-kharakteristika-i-printsipy-immunokorreksii>. 8. Engovatov, V. F. Novyi antimikrobnii probioticheskii preparat / V. F. Engovatov, G. M. Shulaev, V. N. Dobynin // *Vestnik rossiiskikh universitetov. Matematika.* – 2010. – №1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-antimikrobnyy-probioticheskii-preparat> (data obrashcheniya: 29.07.2022). 9. Prokulevich, V. A. Veterinarnye preparaty na osnove interferona / V. A. Prokulevich, M. I. Potapovich // *Vestnik BGU. Serii 2.* – 2011. – № 3. – S. 51–54. 10. Vliianie prostimula na immunnyi status, produktivnost i sokhrannost otstavshikh v roste porosiati / A. G. Shakhov [i dr.] // *Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniia Vitebskaia ordena «Znak Pocheta» gosudarstvennaia akademiia veterinarnoi meditsiny.* – 2021. – T. 57. – № 2. – S. 133–137. – DOI 10.52368/2078-0109-2021-57-2-133-137. 11. Metodicheskie rekomendatsii po otsenke i korreksii immunnogo statusa zhivotnykh / A. G. Shakhov [i dr.]. – Voronezh, 2005. – 115 s. 12. Kobzar, A. I. *Prikladnaia matematicheskaiia statistika* / A. I. Kobzar. – M. : Fizmatlit, 2006. – 816 s. 13. Nasonov, E. L. Rol interleykina 1 v razvitii zabolevanii cheloveka / E. L. Nasonov, M. S. Eliseev // *Nauchno-prakticheskaiia revmatologiya.* – 2016. – №1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-interleykina-1-v-razvitii-zabolevaniy-cheloveka> (data obrashcheniya: 14.08.2022).

Поступила в редакцию 27.04.2023.