

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»



На правах рукописи

Онищенко Артем Романович

**ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ В
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛОД-
НОВОРОЖДЕННЫЙ» В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ
СЕНСИБИЛИЗАЦИИ МАТЕРЕЙ АНТИГЕНАМИ ПЛОДА**

**4.2.1 – патология животных, морфология, физиология,
фармакология и токсикология**

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:

доктор биологических наук, доцент
Агарков Александр Викторович

Ставрополь – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ		СТР.
ВВЕДЕНИЕ.....		4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....		14
1.1. Специфика адаптивного потенциала новорожденных животных в ранний постнатальный период.....		14
1.2. Морфофункциональная характеристика фетоплацентарного комплекса у сельскохозяйственных животных.....		28
1.3. Роль факторов, влияющих на формирование иммунологической реактивности в функциональной системе «мать-плод-новорожденный».....		38
2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		49
2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....		49
2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....		58
2.2.1. Оценка иммунологической ареактивности поросят в зависимости от степени сенсibilизации свиноматок		59
2.2.2. Морфофункциональные изменения фетоплацентарного комплекса при сенсibilизации в период беременности.....		64
2.2.3. Оценка иммунореактивного и цитокинового профиля крови у новорожденных поросят в постнатальном онтогенезе при аллоимунизации.....		73
2.2.4. Оценка динамики становления иммунобиологического статуса свиноматок с высоким уровнем изоиммунных антител		84
2.2.5. Результаты изучения напряженности иммунитета у поросят от свиноматок различной степени сенсibilизации антигенами плода		89
3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		93
4. ВЫВОДЫ.....		96
5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....		98

6.	РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	100
7.	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	101
8.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103
9.	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Интенсификация животноводства на промышленной основе в настоящий момент требует разработки комплекса мероприятий превентивной диагностики и ветеринарной тактики, как комплекса мероприятий, являющихся важной составной частью в профилактике заболеваний различной этиологии и повышении ветеринарно-санитарного профиля предприятий агропромышленного комплекса (Pere, M., 2001; Жучаев, К. В., 2008; Thekkoot, D., Kemp, R., Rothschild, M., Plastow, G., Dekkers, J., 2016).

Важной составляющей продовольственной безопасности, согласно Указа Президента Российской Федерации от 21 января 2020 г. № 20 «Об утверждении Доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации», является сельское хозяйство, в частности – отрасль продуктивного животноводства, перед которой стоит задача выращивания здорового молодняка с высоким потенциалом жизнеспособности, а именно полноценного функционирования всех систем организма животного в основные периоды перинатального и постнатального развития (Дроздова, Л. И., Татарникова Н. А., 2003).

Современная отрасль свиноводства ставит перед ветеринарными работниками новые задачи по профилактике заболеваний животных различной этиологии. Существенной причиной, тормозящей разработку эффективных методов профилактики, является слабая изученность биологических основ иммунологической реактивности в онтогенезе, поэтому снижение перинатальной заболеваемости и смертности – основная задача современной ветеринарной науки (Киреева, Н. В., Козлова, В. А., 2000; Rossant, J. A., Cross, J. C., 2001).

В настоящее время установлено, что иммунологические патологии новорожденного животного обусловлены воздействиями экстремальных факторов в период внутриутробного развития (Kanitz, E., Otten, W., Tuchscherer, M., Manteuffel G., 2003; Дроздова, Л. И., 2004).

Многочисленными исследованиями (Koch, E., 1985; Фёдоров, Ю. Н., 2005; Калаева, Е. А., Артюхов, В. Г., Калаев, В. Н., 2016) доказано наличие иммунобиологических взаимосвязей между организмами матери и плода, которые носят приспособительный характер и обеспечивают создание оптимальных условий развития организма. В условиях патологии эти реакции оказываются недостаточными, поэтому процесс адаптации в основном обеспечивается материнским организмом.

Иммунологическая реактивность в постнатальный период считается основой физиологического состояния организма и отвечает на воздействия окружающей среды, активируя защитные механизмы. Это объясняется тем, что в период внутриутробного развития у плода дифференцируются важнейшие процессы жизнедеятельности, определяющие его переход после рождения в новое качественное состояние, которое можно рассматривать как своеобразный «критический» период развития (Колчина, А. Ф., 1999; Сидоркин, В. А., Гавриш, В. Г., Егунова, А. В., Убираев, С. П., 2008).

Следовательно, остается актуальной проблема изучения чувствительности плода на ранних стадиях онтогенеза к действию повреждающих агентов, которая объясняется его функциональной незрелостью, сниженной реактивностью и недостаточно развитыми механизмами адаптации при многоплодной беременности. Значительное расширение имеющихся знаний о функциональной системе «мать-плод-новорожденный», а также наличие широких возможностей по изучению функции систем в норме и патологии создали предпосылки для оценки ответных иммунологических реакций в зависимости от степени сенсibilизации материнского организма антигенами плода.

Объект исследования. В качестве объекта исследования были определены беременные свиньи крупной белой породы в зависимости от степени сенсibilизации их антигенами плода и полученное потомство.

Предмет исследования. Предметом исследования являлась повышенная специфическая чувствительность свиноматок при многоплодной

беременности и изменение цитокинового профиля под воздействием антигенов потомства.

Цель исследования. Изучить морфологические и функциональные изменения иммунологических реакций материнского организма под воздействием антигенов плода и разработать научно-обоснованные критерии оценки жизнеспособности аллоиммунизированного потомства в ранний постнатальный период.

Задачи исследования.

1. Изучить состояние иммунологической реактивности материнского организма по отношению к антигенам собственного потомства.

2. Установить характер проявления клеточных и гуморальных защитных реакций, а также статус морфофункционального развития новорожденных поросят в зависимости от степени сенсibilизации материнского организма.

3. Выяснить факторы, влияющие на формирование иммунологической реактивности новорожденных поросят.

4. Оценить иммунореактивный и цитокиновый профиль крови у новорожденных поросят в постнатальном онтогенезе при аллоиммунизации.

5. Разработать способы тестирования иммунологической толерантности и диагностики изоиммунизации у животных.

Гипотеза исследования.

Оценка степени сенсibilизации материнского организма антигенами потомства и его иммунологической реактивности позволяет прогнозировать уровень функциональной зрелости и жизнеспособность молодняка сельскохозяйственных животных.

Научная новизна исследования.

Концепция исследований, касающихся мониторинга фетоплацентарного комплекса в норме и при патологии у продуктивных животных разработана с учетом изменения физиологических показателей организма животного в виде алгоритма программы (свидетельство о государственной регистрации

программы для ЭВМ № 2022611421 от 25.01.2022 г.) и программного модуля прогнозирования жизнеспособности животных.

Впервые разработаны критерии для проведения оценки и мониторинга иммунологической реактивности функциональной системы «мать-плод-новорожденный» в зависимости от степени сенсibilизации матерей антигенами плода, с учетом приобретения материнским организмом специфической повышенной чувствительности (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611601 от 27.01.2022 г.) и апробирована оценка внутриутробного инфицирования с предотвращением ранних репродуктивных потерь у животных.

Для определения и оценки иммунологической реактивности организма животных был разработан алгоритм программы по определению и оценки иммунологической реактивности организма животных при аллогенной стимуляции эмбриональными антигенами (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611873 от 02.02.2022 г.).

Впервые апробирован способ тестирования иммунологической толерантности у животных (патент на изобретение РФ № 2743363 от 17.02.2021), который обеспечивает возможность повышения достоверности лабораторного исследования (неинвазивного пренатального скрининга изоиммунизационных эффектов у потомства), что позволяет сформировать группу животных с высоким риском развития иммунологической толерантности.

Предложен способ диагностики изоиммунизации животных (патент на изобретение РФ № 2749026 от 03.06.2021, Евразийский патент № 042483 от 17.02.2023 г.), направленный на более релевантное определение иммуногенности антигенов материнского организма в отношении аллоиммунизированных факторов у потомства, позволяющий в относительно короткие сроки определить уровень развития иммунологической толерантности.

Материалы диссертации вошли в разработку цифровых модулей для ветеринарных специалистов: «Оценка индексов формирования естественной резистентности организма под действием искусственного антигенного комплекса» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022612557 от 28.02.2022 г.); «Цифровой модуль для выявления цитокинов методом проточной флуориметрии» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022612656 от 28.02.2022 г.); «Цифровой модуль для определения фенотипа иммунокомпетентных клеток крови» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022612847 от 01.03.2022 г.); «Цифровой модуль для определения иммунохимических свойств субклеточных фракций и антигенов» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022613185 от 01.03.2022 г.); «Цифровой модуль для выявления цитокинов иммуноферментным методом» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022614232 от 17.03.2022 г.); «Цифровой модуль для определения уровня эффекторной продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 202261435721 от 21.03.2022 г.).

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные результаты позволили создать теоретические основы и методологические принципы оценки иммунологической реактивности новорожденных поросят на ранних сроках постнатального развития в зависимости от степени сенсibilизации свиноматок антигенами плода.

Рассматривая разработанные критерии оценки иммунологической реактивности новорожденных поросят, установлено влияние плацентарных условий развития в фетальный период на морфофункциональное развитие организма, которое указывает на важную роль сенсibilизации в возникновении патологических процессов.

Разработан способ по тестированию иммунологической толерантности у животных (патент на изобретение РФ № 2743363 от 17.02.2021 г., Евразийский патент № 042483 от 17.02.2023 г.), который используется для

выявления нарушений фетоплацентарного комплекса при массовом обследовании животных в условиях товарных хозяйств промышленного типа.

Разработан способ диагностики изоиммунизации животных (патент на изобретение РФ № 2749026 от 03.06.2021 г.), с определением научно-обоснованных методов оценки жизнеспособности новорожденных животных и мероприятий по повышению их сохранности.

Внедрены в работу научно-исследовательских учреждений и высших учебных заведений 9 свидетельств для программы ЭВМ: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611421 от 25.01.2022 г., свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611601 от 12.01.2022 г., свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611873 от 02.02.2022 г., свидетельство программы для ЭВМ № 2022612557 от 28.02.2022 г., свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022612656 от 28.02.2022 г., свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022612847 от 01.03.2022 г., свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022613185 от 01.03.2022 г., свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022614232 от 17.03.2022 г., свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 202261435721 от 21.03.2022 г.

Ценность полученных данных, с точки зрения теоретической и практической значимости, заключается в возможности их использования для прогнозирования продуктивных и племенных качеств молодняка в процессе интенсивной технологии выращивания и использования, что составляет основу превентивной профилактики болезней новорожденных поросят и повышения сохранности их здоровья.

Методология и методы исследования.

Основные принципы получения достоверной информации основывались на методах стандартизации и тщательного учета специальных условий проведения лабораторных исследований. Утвержденные принципы оценки иммунологической реактивности новорожденных поросят на ранних

сроках постнатального развития в зависимости от степени сенсibilизации свиноматок антигенами плода объективно отражают основную методологию диссертационной работы.

Спецификой диссертации является сравнение эффективности различных методов клинической иммунологии как экспериментальной области выполнения исследований при иммунологическом мониторинге.

Научные данные получены с использованием иммунологических, иммунобиологических, цитохимических, морфологических, биохимических, гематологических и функциональных методов исследования. Используемые аспекты научного поиска и статистического анализа обеспечили достоверность полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В процессе беременности отмечается сенсibilизация материнского организма антигенами плода, с характерным проявлением у значительной части потомства иммунологической ареактивности.

2. Состояние сенсibilизации свиноматок оказывает существенное влияние на процессы морфофункционального развития плода и становление иммунобиологического потенциала у новорожденного потомства.

3. Клеточный иммунный ответ после аллоиммунизации у новорожденных поросят от свиноматок, подверженных сенсibilизации, характеризовался значительным изменением иммунореактивного и цитокинового профиля крови увеличением процента IFN- γ -позитивных клеток в различных субпопуляциях Т-клеток (Th, Tm, Tcyto) и NK-клеток.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность полученных научных данных, основные положения, методы и методология исследований, выводы и практические рекомендации доложены и обсуждены на заседаниях учебно-методических комиссий факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Ставропольского ГАУ (2020-2022 гг.), на межкафедральных заседаниях профессорско-преподавательского состава Ставропольского ГАУ (2021-2023 гг.); на рассмотрении научно-

технического совета Управления ветеринарии Ставропольского края (2020-2022 гг.), на научно-производственных совещаниях руководителей и специалистов ветеринарных учреждений агропромышленного комплекса Ставропольского края (2020-2023 гг.). Объективность материалов диссертационной работы подтверждены использованием сертифицированного оборудования в научно-исследовательских лабораториях.

Результаты работы представлены в следующих научных конференциях: VIII Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в науке и образовании - Innovative technologies in science and education ITSE 2020» (19 по 30 августа 2020 г., в г. Ростов-на-Дону); 85-й научно-практическая конференция «Молодые аграрии Ставрополя» (23 апреля 2020 г., в г. Ставрополь); на 85-й международной научно-практической конференции Аграрная наука – Северо-Кавказскому федеральному округу «Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности» (15 мая 2020 г., в г. Ставрополь); на 86-й международной научно-практической конференции Аграрная наука – Северо-Кавказскому федеральному округу «Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности» (15 мая 2021 г., в г. Ставрополь). Всероссийская научно-практическая конференция для студентов, аспирантов и молодых ученых «Достижения молодых ученых в области ветеринарии и ветеринарно-санитарной экспертизы» (17–18 февраля 2022 г., в г. Ставрополь.)

Основные положения диссертационной работы реализованы в заявочной кампании по Гранту ректора ФГБОУ ВО Ставропольского государственного аграрного университета в области науки и инноваций молодых ученых (приказ № 01 от 11 января 2022 года, г. Ставрополь).

Результаты исследований поддержаны Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (Фондом содействия инновациям) по программам «УМНИК-17» на тему «Разработка информационной системы для мониторинга и прогнозирования

жизнеспособности новорожденных сельскохозяйственных животных» (договор № 12578ГУ/2017 от 18.04.2018 г.).

Апробация работы проведена на Всероссийском конкурсе на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых ВУЗов Министерства сельского хозяйства Российской Федерации в номинации «Ветеринарные науки»: победитель I этапа (Приказ Ректора ФГБОУ ВО Ставропольского государственного аграрного университета № 15-20/12-991 от 28 марта 2022 года, г. Ставрополь), победитель II этапа (ФГБОУ ВО Горский ГАУ, 13 апреля 2022 года, г. Владикавказ), призер 2 места в III этапе (Приказ № И-2022/194 от 23.06.2022 года, г. Москва).

Материалы проведенных исследований представлены в научно-практических методических рекомендациях: «Оценка иммунологических критериев ранней адаптации у новорожденного потомства животных» - утверждены комиссией научно-технического совета секции животноводства Министерства сельского хозяйства Ставропольского края (выписка из протокола №1 заседания комиссии научно-технического совета секции животноводства министерства сельского хозяйства Ставропольского края от 01 марта 2021 года).

Научные результаты исследований апробированы в условиях Московской испытательной лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная научно-методическая ветеринарная лаборатория» (ФГБУ ЦНМВЛ), Научном-диагностическом и лечебном ветеринарном центре Ставропольского ГАУ (НДиЛВЦ СтГАУ), ФГБУ «Кропоткинская краевая ветеринарная лаборатория», ветеринарных лабораторий подведомственных Управлению ветеринарии по Ставропольскому краю, ВНИИОК – филиал ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ», свиноводческого комплекса ООО «СВК», ООО «Агроальянс Инвест», ООО «ЭкоНива-АПК Холдинг», КФХ «Великородный», ООО «ВетПрофи», ветеринарных клиник «Колибри».

Личный вклад соискателя.

Диссертация является результатом самостоятельных научных исследований автора в период с 2020-2023 гг. Представленные в диссертации современные и классические гематологические, иммунологические, гистологические, морфометрические методики исследования, проведены диссертантом самостоятельно. По теме диссертационной работы выявлена проблема, выполнены задачи исследований и проведена статистическая обработка полученных результатов. Доля участия соискателя при выполнении работы составляет 85%. Постановка цели и задач, определение методов и прогнозирование исследований осуществлялись совместно с научным руководителем доктором биологических наук А. В. Агарковым.

Публикация результатов исследований.

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 24 работах, из них 4 статьи в российских журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации («Вестник КрасГАУ», «Ветеринарная патология», «Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии») и 1 статья, индексируемая в международной базе научного цитирования Scopus («E3S Web of Conferences»).

Опубликованы 1 методические рекомендации, получено 3 патента на изобретение и 9 свидетельств о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 150 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами, 28 рисунками. Список литературы содержит 241 источника, в том числе 119 зарубежных авторов.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Специфика адаптивного потенциала новорожденных животных в ранний постнатальный период

На сегодняшний день в условиях развивающейся отрасли животноводства усиливается значение профилактических мероприятий и обеспечение ветеринарно-санитарной защиты животных от болезней. Оценка иммунного статуса животного имеет принципиальное значение для ветеринарной теории и практики. Не менее значимо совершенствование адаптационных механизмов, которые обеспечивают функциональную перестройку и оптимальный режим жизнедеятельности животных при определенных технологических условиях выращивания (Сиразиев, Р. З., 1990; Сидорова, И. С., Макаров, И. О., 2010; Агарков, А. В., Дмитриев, А. Ф., Агарков, Н. В., 2020).

Степень морфофункционального развития при рождении животного отличается в зависимости от породы, вида и индивидуальной особенности организма. Функциональный потенциал некоторых органов и систем новорожденного организма, по сравнению с взрослыми животными, обусловлен, как генетическими факторами, так и определенными условиями внутриутробного развития (Nunotani, T., Matsuura, S., Tamai, T., Tatsumi, N., Sagawa, N., Mori T., 1985; Зайцев, В. В., Сергеева, С. А., Зайцева, Е. С., 2006).

В настоящее время накопилось достаточное количество сведений, свидетельствующих о том, что рациональное кормление беременных, условия их содержания, различные заболевания, внутриутробное инфицирование оказывают существенное влияние на уровень морфофункциональной зрелости и жизнеспособности новорожденных животных (T.Malopolska, M., Tuz, R., Schwarz, T., Ekanayake, L., D'Ambrosio, J., Ahmadi, B., Nowicki, J., Tomaszewska, E., Grzesiak, M., Bartlewski, P., 2021).

В основе индивидуальной устойчивости новорожденных животных на ранних сроках постнатального развития лежит их морфофункциональная зрелость (Sakai, R., Watanabe, M., Maeda, A., Lo, P., Wang, H., Matsuura, R.,

Kodama, T., Eguchi, H., Ueno, T., Inoue, R., Nagashima, H., Okuyama, H., Miyagawa, S., 2018). Для оценки статуса физиологической зрелости предложен значительный комплекс показателей: масса тела, частота и сила сосания молозива, а также концентрация фетального гемоглобина общего белка и иммуноглобулинов в крови.

Естественная устойчивость организма к воздействию различных факторов у новорожденных животных находится в зависимости от интенсивности роста и развития в эмбриональном периоде (Mahan, D., Watts, M., St-Pierre, N., 2009). Ряд ученых считают (Баймишев, Х. Б., Криштофорова, Б. В., Лемещенко, В. В., Хрусталева, И. В., Стегней, Ж. Г., 2013), что при отборе животных для селекционно-племенных целей следует отдавать предпочтение особям с более высокими, чем в среднем по стаду, показателями удельного отношения живой массы при рождении к массе родительских пар и абсолютной энергии роста в момент беременности.

Под термином “беременность” принято считать особенное физиологическое состояние организма самки, которое возникает с начала оплодотворения, продолжается в процессе всего периода внутриутробного развития зародыша и прекращается рождением зрелого и сформированного плода (Pedersen, H., Li, R., Adamsen, J., Liu, Y., Schmidt, M., Purup, S., Callesen, H., 2014).

Исследователями (Sharma, A., Ford, S., Calvert, J., 2011) установлено, что при беременности качество и адаптационные возможности полученного потомства напрямую зависят от уровня устойчивости материнского организма, а характер функциональных взаимоотношений между плодом и материнским организмом формируется в процессе беременности.

Работы ученых (Werner, C., Schubbert, A., Schrödl, W., Krüger, M., Sundrum, A., 2014) свидетельствуют о том, что вне зависимости от стадии эмбрионального развития, состояние материнского организма имеет непосредственное влияние на плод. Данное влияние должно быть в равной мере велико как в период внедрения в стенку матки для дальнейшего развития

зародыша, так и в период развития сосудистой сети ворсин и превращением бессосудистых ворсин в ворсины, содержащие сосуды.

Основные параметры физиологических взаимоотношений между материнским организмом и плодом формируются в ранний фетальный период (Iraola, G., Perez, R., Betancor, L., Marandino, A., Morsella, C., Mendez, A., 2016). В случае если, материнский организм демонстрирует измененную, в большинстве случаев повышенную, чувствительность — это указывает на нарушение плацентарных условий развития и сопровождается рождением животных, которым свойственна низкая жизнеспособность (Couret, D., Prunier, A., Mounier, A., Thomas, F., Oswald, I., Merlot, E., 2009).

Ответная реакция у плода на воздействие патогенных факторов в большей степени формируется на начальной стадии внутриутробного развития организма, а также усиливается от интенсивности действующего агента. В соответствии со спецификой морфогенеза и свойственных ответных реакциях эмбриона и плода на действие патогенных факторов внешней среды в период внутриутробного развития у животных подразделяется на предимплантационный, эмбриональный и плодный. У каждого периода имеются общие и специфические черты в характере ответных реакций эмбриона и плода на патогенное воздействие (Tse, W., Town, S., Murdoch, G., Novak, S., Dyck, M., Putman, C., Foxcroft, G., Dixon W., 2008).

Полипотентность и высокая способность к регенерации на ранних стадиях онтогенеза характерна для большинства бластомеров эмбриона. Однако, вследствие эмбрионального развития, бластомеры, из которых состоит зародыш, со временем утрачивают свойство полипотентности и высокую регенеративность (Kruse, P. R., 1983; Смирнов, П. Н., Ефанова, Н. В., Осина, Л. М., Ухлова, А. В., Борисенко, Е. А., 2010).

Преимущественно индивидуальной особенностью предимплантационного периода развития принято считать недостаточную морфологическую связь между эмбрионом и органами репродуктивной системы материнского организма (Гасанов, А.С., Пахомов, Г.А., Смоленцев,

С.Ю., 2006), при этом не исключается наличие непосредственной тесной функциональной связи между развивающимся зародышем и материнским организмом.

По данным Карпуть, И. М., Бабина М. П., (1998) и Глуховец, Б. И., Глуховец, Н. Г., (2007), имеется представление об относительной устойчивости и стабильности зародыша в стадии предимплантационного развития к действию повреждающих факторов внешней среды. В результате этого с выраженными особенностями морулы и бластоцисты к полипотентности и регенерации, патогенные факторы различного характера либо не вызывают гибели зародыша, нарушая поэтапное развитие плода, либо, наоборот, приводят к внутриутробной патологии и гибели.

Изменение процессов эмбриогенеза несет в себе самый разнообразный характер, особенно во время критического периода развития, когда эмбрион максимально подвержен патогенному воздействию. Заключительный результат этих воздействий зависит от стадии развития зародыша в момент действия повреждающего фактора, так и от специфических свойств самого чужеродного агента (Mahan, D., Watts, M., St-Pierre, N., 2009; Трухачев, В. И., Скрипкин, В. С., Квочко, А. Н., Агарков, А. В., 2020).

После завершения процесса имплантации, в развитии эмбриона начинается один из ключевых периодов эмбриогенеза, включающий дифференциацию тканей и органов (Heijnen, C. J., Kavelaars, A. B., Bailieux, R. E., 1988; Gomez, G., Phillips, O., Goforth, R., 1998; Hunka, J., Riley, J., Debes, G., 2020). В частности, этот период у эмбриона и плода из-за патогенного действия факторов внешней среды, характеризуется первоочередным поражением тех органов и систем, которые в это время находились в процессе дифференцировки и ускоренного метаболизма (Nuntapaitoon, M., Suwimonteerabutr, J., Am-In, N., Tienthai, P., Chuesiri, P., Kedkovid, R., Tummaruk, P., 2019).

Процесс нарушения развития васкуляризации хориона под воздействием повреждающих агентов имеет важное значение. Плацентарную

недостаточность можно характеризовать таким параметром, как недостаточная васкуляризация хориона (Hussein, A., Bourne, F., 1984; Тихонов, В. Н., 2005). Беременность у животных заканчивается внутриутробной гибелью плода при выраженной недостаточности функции плаценты (Sauber, T., Stahly, T., Nonnecke, B., 1999; Агарков, А. В., Дмитриев, А. Ф., Квочко, А. Н., Скрипкин, В. С., Агарков, Н. В., 2019).

Под влиянием многочисленных внутренних и внешних факторов, а именно экстремальных, которые являются подавляющим большинством, формируется адаптационный статус у новорожденных животных (Scheerboom, J., Van Adrichem, P., Taverne, A., 1987).

Исследованиями российских и зарубежных ученых (Исмагилова, А. Ф., Базекин, Г. В., 2001; Тихонов, В. Н., 2005) доказано экспотенциальное влияние разнообразных экзогенных факторов непосредственно на процессы роста и развития организма с момента рождения, что является следствием повышенной функциональной нагрузки в период внутриутробного развития.

Образование жизненно необходимых функций у новорожденных животных обеспечивает и устанавливает основу к существованию, а также состоит в прямой зависимости как от морфофункциональной зрелости и от условий, в которые они попадают в первые часы и дни жизни (Gomez, G., Phillips, O., Goforth, R., 1998; Агарков, А. В., Дмитриев, А. Ф., Скрипкин, В. С., Раствоваров, Е. И., Агарков, Н. В., 2019).

Первой фазой неонатального развития именуется новорожденность, когда новорожденный приспособляется к новым условиям существования. Данную фазу считают самой критической, так как она характеризуется неустойчивостью основных функций организма и длится от 7 до 10 суток (Gu, S., Zang, X., Jiang, L., Gu, T., Meng, F., Huang, S., Cai, G., Li, Z., Wu, Z., 2022).

У животных в ранний постнатальный период механизм специфической и неспецифической иммунной защиты до конца не изучен. Одним из факторов неспецифической резистентности являются барьерные функции кожи и слизистых оболочек, количество фагоцитарной активности лейкоцитов,

комплемента, пропердина, лизоцима, которые организм новорожденного может формировать самостоятельно до питания секретом молочной железы, выработанной в первые дни после родов у матери. Однако во внешней среде данная особенность защиты не предохраняет от инфекционных возбудителей, с которыми сталкивается организм новорожденного (Емельяненко, П. А., 1987; Агарков, А. В., Дмитриев, А. Ф., Квочко, А. Н., Агарков, Н. В., 2020).

По мнению Oliver-Ferrando, S., Segales, J., Sibila, M., Diaz, I., (2018), важной причиной нарушения адаптивного потенциала в ранний пренатальный период является высокая функциональная нагрузка со стороны материнского организма, которая действует уже на сформированный фетоплацентарный комплекс, с характерным признаком компенсаторных реакций в виде функциональной трансформации.

Многочисленные наблюдения специалистов (Geisert, R., Zavy, M., Moffatt, R., Blair, R., Yellin, T., 1990), занимающихся проблемой оценки морфофизиологических характеристик функциональной системы «мать-плод», свидетельствуют о том, что периоду внутриутробного развития принадлежит важнейшая и решающая роль в характере ответных реакций эмбриона и плода на воздействие повреждающих агентов. В связи с этим проведение анализа о нарушениях эмбрионального развития необходимо начинать в первую очередь опираясь на особенности стадий эмбриогенеза.

Согласно полученным данным (Трухачёв, В. И., Огнева. О. А., 2001; Gerritsen, R., Soede, N., Langendijk, P., Taverne, M., Kemp B., 2008), к окончанию предимплантационного периода развития краткосрочный рост чувствительности зародыша, который обусловлен первым критическим периодом развития, когда идет формирование необходимых условий для осуществления основного этапа развития зародыша в целом, а также отдельных зачатков клеток и органов (Alminana, C., Heath, P., Wilkinson, S., Sanchez-Osorio, J., Cuello, C., Parrilla, I., Gil, M., Vazquez, J., Vazquez, J., Roca, J., Martinez, E., Fazeli, A., 2012).

Развитие активной клеточной и тканевой дифференцировки преобладает со значительным повышением обмена веществ, в критические периоды, которые свойственны зародышам рыб, амфибий, птиц, млекопитающих. Повышенная чувствительность эмбриона во время критического периода развития к патогенному действию является следствием резкого снижения способности зародыша к регенерации. В результате этого создается эмбриотоксический эффект, в следствии чего зародыш может погибнуть (Randall, G., 1982; Агарков, А. В., Дмитриев, А. Ф., Скрипкин, В. С., 2021). Поэтому данные особенности и объясняют высокую гибель эмбрионов у животных в предимплантационный период развития.

Отклонение от нормы в эмбриогенезе и однотипность действия разных повреждающих факторов хорошо проиллюстрирована экспериментальными исследованиями A., Brunse, A., Worsoe, P., Pors, S., Skovgaard, K., Sangild, P. (2019).

Сложное многослойное строение плаценты у животных препятствует переносу антител от матери плоду в период внутриутробного развития. Принимая во внимание то, что плацента имеет определенную проницаемость для антител и для большинства антигенов, которые, в свою очередь, могут вызвать редупликацию антител плодом, но новорожденные животные, как правило, агаммаглобулинемичны (Randall, G., Nielsen, K., 1980; Бакшеев, А. Ф., Ефанова, Н. В., Смирнов, П. Н., Дементьева, К. А., 2003). В частности, с молозивом они получают иммунологическую защиту против многочисленных антигенов внешней среды. Кишечник новорожденных животных в первые 24-36 часов жизни способен к неселективной абсорбции белков, в том числе и иммуноглобулинов. Содержание белков в молозиве имеет диапазон от 16 до 24%, иммунные глобулины составляют около 55% общих колостральных белков и 85-90% общих белков сыворотки молозива (Зудова, Т. А., Зудов, А. А., Серых, М. М., 1999). В последний период беременности основная часть γ -глобулинов молозива поступает из крови (Burchard, J., Randall, G., Downey, B., 1992; Терехов, В. И., Скориков, А. В., Псиола, В. Н., 2007). Гомологичные,

меченные ^{131}I γ -глобулины, введенные внутривенно беременным животным, обнаруживаются в преколюструге через 24 часа в повышенной концентрации. В период беременности содержание сывороточных белков в лактосекрете повышается по отношению к белкам, синтезируемым молочной железой. Основные белковые компоненты крови обнаруживаются в колюструге, но основная масса белков сыворотки молозива представлена β 2- и γ 1-глобулинами (Pan, L., Nian, H., Zhang, R., Liu, H., Li, C., Wei, H., Yi, R., Li, J., Li, X., Bao, J., 2022).

В материнском организме после родов непрерывно происходит формирование сывороточных белков в секрете молочной железы, однако в период образования молозива γ -глобулины концентрируются в 90 раз чаще, чем альбумин. Концентрация γ -глобулина в молозиве в пять раз выше, чем в сыворотке крови, тогда как количество альбумина составляет лишь 1/25 часть сыворотки. Количественное содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови в последнюю треть беременности понижается. Так содержание белка в сыворотке крови беременных животных перед родами понижается на 10-30%, что обусловлено выходом β 2- и γ 1-глобулинов и некоторого количества α -глобулинов, тогда как содержание альбумина β 1- и γ 2-глобулинов не изменяется (Butler, J., Sinkora, M., Wertz, N., Holtmeier, W., Lemke C., 2006; Sharma, A., Ford, S., Calvert, J., 2011).

Самой главной функцией иммуноглобулинов всех классов принято считать защиту организма новорожденного от вредного воздействия чужеродных антигенов в большинстве случаев микробного и вирусного происхождения. Однако в зависимости от структуры и физико-химических свойств иммуноглобулинов можно дифференцировано охарактеризовать их функции. Так IgM-антитела, имея десять активных центров, эффективнее в реакциях фиксации комплимента, гемолиза и агглютинации (Иванова, Л. А., Мозговая, Е. В., 2003; Ефанова, Л. И., Сайдуллин, Е. Т., 2004). Нормальные антитела, представленные в основном IgM, наиболее приспособлены к распознаванию чужеродных соединений и их удалению путем фагоцитоза.

Главной функцией IgG-антител является предупреждение избыточного появления в организме антителообразующих клеток с одной иммунологической специфичностью (Vadas, M., Lopez, A., Gamble, J., Khew-Goodall, Y., Smith, W., Bernard, C., Cockerill, G., Cockerill, P., Shannon, F., Sun, Q., 1994). Кроме того, только эти антитела способны инактивировать вирусы и токсины в отсутствие комплимента и фагоцитоза (Гасанов, А.С., Пахомов Г.А., Смоленцев, С.Ю., 2006). За последнее время предметом особого обсуждения стали IgA-антитела. Локально продуцируемые IgA-антитела, благодаря секреторному компоненту, не подвергаются энзиматическому расщеплению и, фиксируясь на поверхности мембран клеток слизистой оболочки, служат важным защитным фактором против ряда бактериальных и вирусных инфекций (Sharma, A., Ford, S., Calvert, J., 2011; Баймишев, Х. Б., Криштофорова, Б. В., Лемещенко, В. В., Хрусталева, И. В., Стегней, Ж. Г., 2013).

Наиболее высокая концентрация пассивно приобретенных иммуноглобулинов определяется в течении первых 48 часов. Постепенную потерю пассивно приобретенных иммуноглобулинов и их активный синтез трудно учесть, так как эти процессы происходят одновременно. Выявлено что эмбрион не способен синтезировать антитела (Nguyen, T., Yuan, L., Azevedo, M., Jeong, K., Gonzalez, A., Saif, L., 2007).

Ранее считалось, что в сыворотке крови новорожденных животных до приема молозива иммуноглобулины отсутствуют. Однако за последние годы удалось установить наличие иммуноглобулинов двух основных классов (IgG, IgM) в сыворотке крови новорожденных (Kanitz, E., Otten, W., Tuchscherer, M., 2006; Козлов, Н. А., 2007). В работах, посвященных изучению иммунного ответа у новорожденных животных, отмечена их иммунологическая недостаточность. Одни исследователи это объясняют недоразвитием и слабой организованностью лимфоидной системы, отсутствием или незначительным количеством плазматических клеток и неблагоприятными условиями внутренней среды, другие полагают, что основными иммунологическим

тормозом у новорожденных животных являются пассивно приобретенные антитела (Hausman, G., 1987; Долгих, В., 2000).

Исследования Dimmock, C., Webster, W., Shiels, I., Edwards, C. (1982), Сельков, С. А., Павлов, О. В., Лалаян, Д. В. (2003) указывают на то, что слабый иммунный ответ у новорожденных животных не обусловлен поздним созреванием иммунокомпетентных клеток, а зависит от некоторых факторов, появляющихся при рождении.

В работах (Крапивина, Е. В., Фёдоров, Ю. Н., Иванов, В. П., 2001; Kanitz, E., Otten, W., Tuchscherer, M., 2006) отмечена иммунологическая недостаточность иммунного ответа у новорожденных животных.

Ограниченная способность новорожденных к образованию антител не зависит от зрелости лимфоидной ткани, так как лимфатические узлы новорожденных способны к первичному и вторичному иммунному ответу при переносе их взрослым животным (Егунова, А. В., 1997; Агарков, А. В., Онищенко, А. Р., 2020). Отсутствие или недостаточное количество плазматических клеток является важным моментом иммунологической компетенции. Ранее отмечено, что плазматические клетки у плода появляются через определенный период после их интраплацентарного заражения. Вероятно, непроницаемость плаценты для антигенов служит основным фактором, объясняющим отсутствие плазматических клеток у новорожденных. У безмикробных животных задерживается развитие лимфоидной системы и образование плазматических клеток (Дашукаева, К. Г., Нежданов, А. Г., Педро Б. А., 1994; Ogawa, S., Kimata, M., Ishii, K., Uemoto, Y., Satoh, M., 2021). Воздействие многочисленных антигенов внешней среды в ранний постнатальный период вызывает у новорожденных плазмоцитоз, однако антитела в высоких титрах не наблюдаются, так как в этот период начинает действовать тормозящий механизм пассивного иммунитета.

Тормозящее влияние пассивно введенных антител на выработку активного иммунитета у животных различного возраста отмечено многими исследователями, но этот механизм окончательно не ясен. Возможно,

иммунизирующая активность понижается вследствие адсорбции антигена антителами, где антиген не проникает в ткани организма и не стимулирует иммунную реакцию (Murtaugh, M., 1994; Platt-Samoraj, A., Szweda, W., Procajlo, Z., 2009). Лимитирующим фактором в синтезе белков сыворотки крови является общая концентрация белка (Matias, J., Berzosa, M., Pastor, Y., Irache, J., Gamazo, C., 2017). Аналогичное действие оказывают пассивно приобретенные от матерей γ -глобулины. Увеличение содержания γ -глобулинов сопровождается уменьшением количества альбумина и α -глобулинов (Kenmochi, T., Mullen, Y., Miyamoto, M., Stein, E., 1994; Стрельцов, В. А., 2008). Концентрация γ -глобулинов может регулироваться гомеостатическим механизмом по принципу системы обратной связи (Trachsel, C., Kuker, S., Nathues, H., Grahofner A., 2021). Известно, что резкое подавление синтеза IgM-антител удается введением IgG-антител той же специфичности. Это дает основания считать, что при образовании комплекса антиген-IgG-антитело нарушается контакт антигенных детерминант с клеточными рецепторами, обуславливающими синтез IgM-антител (Bandrick, M., Ariza-Nieto, C., Baidoo, S., Molitor, T., 2014). Авторами допускается наличие гомеостатического механизма, регулирующего общее содержание иммуноцитов в организме. По мнению (Бобрик, Д. И., Жуков, А. И., Соболюкова, А. П., 2006; Egli, P., Schüpbach-Regula, G., Nathues, H., Ulbrich, S., Grahofner, A., 2022), возможна различная концентрация иммуноглобулинов, действуя на соответствующие рецепторы, либо стимулирует лимфопоэтическую и антителообразующую активность, либо усиливает секрецию кортикостероидов, вызывающих уменьшение числа иммуноцитов.

Предполагается, что сроки иммунологической зрелости к различным антигенам зависят от спонтанных мутаций (Afele, S., Bryant-Greenwood, G., Chamley, W., Dax, E., 1979; Кузнецова, А. В., Аржанова, О. Н., 2005), но одинаковый ответ у многих видов животных на одни и те же антигены вызывает сомнение. Это, по всей видимости, обусловлено неодинаковой способностью различных антигенов проникать в клетки и стимулировать

иммунный механизм, или созревание иммунологической специфичности протекает неодновременно (Kranendonk, G., Mulder, E., Parvizi, N., Taverne, M., 2008).

Ступенчатое созревание иммунокомпетентности может зависеть от развития иммунологических систем, в частности энзимов, которые способны подготавливать антиген к переходу в форму, приемлемую для иммунологического аппарата (Werner, C., Schubbert, A., Schrod, W., Kruger, M., Sundrum, A., 2014). Несомненно одно, - пока плод не будет распознавать определенную субстанцию как антиген, иммунный ответ не наступит. По данным Declerck, I., Sarrazin, S., Dewulf, J., Maes, D. (2017), наличие пресуществующих нормальных антител является решающим фактором начала синтеза антител, так как они способствуют определению своего и чужого.

В настоящее время показано, что на поверхности Т-лимфоцитов имеются иммуноглобулиновые рецепторы, участвующие в антигенном распознавании. Piccardo, M. G. (1980), Шабунин, С. В., Алехин, Ю. Н., Нежданов, А. Г. (2015) полагают, что реакционноспособными участками на поверхности лимфоидных клеток могут быть молекулы IgM-антител. С помощью иммунофлюоресцентных исследований выявлены на поверхности лимфоцитов периферической крови IgM - у 30% клеток и IgG - у 10% (Jakovac-Strajn, B., Ihan, A., Kopitar, A., Malovrh, T., 2011).

Иммунологический ответ на большинство антигенов требует совместного участия Т- и В-лимфоцитов. При этом Т-лимфоциты функционируют как система, регистрирующая и фиксирующая память об антигене, в то время как В-лимфоциты обладают способностью к дифференциации, пролиферации и созреванию в плазматические клетки, синтезирующие антитела (Alvarez-Rodriguez, M., Atikuzzaman, M., 2019).

Изучение динамики количественного содержания иммуноглобулинов у животных различных видов в постнатальный период показало, что высокий уровень пассивно приобретенных антител начиная с двухдневного возраста постепенно понижается, достигая наименьшей концентрации к трех-

четырёхнедельному возрасту (Kanitz, E., Otten, W., Tuchscherer, M., 2006; Скрипкин, В. С., Агарков, А. В., Лесняк Т. А., 2018). Следовательно, аутосинтез иммуноглобулинов начинается в первые дни жизни и регулируется гомеостатическим механизмом. С увеличением содержания пассивно приобретенных иммуноглобулинов у новорожденных темпы катаболизма повышаются, а аутосинтез – понижается (Власов, С. А., 2000; Бузлама, В. С., Трутаев, И. В., Шабунин, С. В., 2007).

Пониженная концентрация иммуноглобулинов одного или нескольких классов, обусловленная, главным образом, нарушением механизма абсорбции кишечником новорожденных или значительным превышением темпов катаболизма над аутосинтезом и создает предрасположенность молодых животных к инфекционным заболеваниям. Очевидно, что разработка доступных методов диагностики гипогаммаглобулинемии у молодых животных и устранение ее пассивным введением препаратов, содержащих иммуноглобулины того или иного класса, является путем профилактики некоторых инфекционных заболеваний новорожденных животных (Cambra, J., Jauregi-Miguel, A., Alvarez-Rodriguez, M., Parrilla, I., Gil, M., Martinez, E., Cuello, S., Rodriguez-Martinez, H., Martinez, C., 2020).

Наличие специфических антител в преколостральной сыворотке новорожденных животных может свидетельствовать не только о реагировании плода на микроорганизмы, попадающие из материнского организма. Не исключается также возможность проникновения в кровь плода антител материнского происхождения (Глуховец, Б. И., Глуховец, Н. Г., 2002).

Таким образом, у новорожденных животных адаптивный потенциал приобретается пассивно благодаря своеобразной способности кишечника абсорбировать иммуноглобулины в интактном состоянии. Наряду с этим новорожденные животные и плоды способны к активному синтезу антител к некоторым антигенам (Агарков, А. В., Дмитриев, А. Ф., Квочко, А. Н., Агарков, Н. В., 2020; Trachsel, C., Kuker, S., Nathues, H., Grahofer A., 2021). Однако способность к активному иммунологическому ответу у молодых

животных значительно менее выражена, чем у взрослых. Основными причинами иммунологической некомпетентности в неонатальный период являются: высокий уровень пассивно приобретенных иммуноглобулинов, представляющих антитела к наиболее часто встречающимся антигенам; недоразвитие или слабая организованность лимфоидной системы, обусловленная отсутствием стимула в матке, а в ранний постнатальный период – абсорбцией большинства антигенов пассивно приобретенными антителами. С повышением содержания пассивно приобретенных иммуноглобулинов у новорожденных темпы аутосинтеза снижаются, тем самым происходит становление основных параметров адаптивного потенциала организма (Михин, Г. Г., 2010; Gourley, K., Calderon, H., Woodworth, J., DeRouche, J., Tokach, M., Dritz, S., Goodband, R., 2020).

1.2 Морфофункциональная характеристика фетоплацентарного комплекса у сельскохозяйственных животных

Снижение перинатальной заболеваемости и смертности – одна из основных задач современной ветеринарной медицины. В результате прогресса эмбриологии, физиологии и других биологических направлений исследований значительно расширились наши прежние представления об эмбрионе и плоде, а также о морфологии и функции плаценты (Павлов, О. В., Лалаян, Д. В., Ожиганова, И. Н., Сельков, С. А., 2002; Дмитриев, А. Ф., Агарков А. В., 2017).

Разработана теория функциональных особенностей фетоплацентарного комплекса, которая объединяет в целостно функционирующую систему плаценту и плод, которая значительно расширяет знания о плоде и плаценте, а также дает наличие широких возможностей по изучению функции этих систем в норме и патологии (Hanka, R., Lawn, L., Mills, I., Prior, D., Tweeddale, P., 1975; Агарков, А. В., Дмитриев, А. Ф., Квочко, А. Н., Агарков, Н. В., Онищенко, А. Р., 2020).

Основные работы таких ученых как Федюк, В. В., Косухин, И. М. (2003), Poonsuk, K., Zimmerman, J. (2018), создали предпосылки для последовательного изучения ответных реакций фетоплацентарной единицы на повреждающее воздействие многочисленных факторов внешней среды.

Большое физиологическое значение имеет изучение механизмов гомеостаза плода в различные периоды онтогенеза. В процессе эволюции организм животных приобрел удивительную способность поддерживать относительное постоянство внутренней среды, а именно активную реакцию крови и тканевых жидкостей (рН) в определенных границах, что обеспечивает ему нормальную жизнедеятельность (Navarro Alvarez, N., Zhu, A., Arellano, R., Randolph, M., Duggan, M., Scott Arn, J., Huang, C., Sachs, D., Vagefi, P., 2015). Регуляция кислотно-щелочного состояния крови плода определяется многими факторами. Наиболее совершенная регуляция рН крови и тканей плода принадлежит организму матери и плаценте – органу, принимающему активное

участие в процессе метаболизма (Seguel, M., Perez-Venegas, D., Gutierrez, J., 2019).

На ранних этапах онтогенеза у плода отсутствуют специфические реакции со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. Возникновение нервных центров и рефлекторных реакций, определяющих адаптационно-защитные реакции плода, происходит лишь в конце плодного периода. Ритм сердечных сокращений в раннем эмбриогенезе замедлен. Учащение сердцебиений и возрастание минутного объема сердца происходит только с момента установления плацентарного кровообращения. У плода ранних стадий развития также отсутствуют рефлексы, регулирующие функцию сердца и сосудов, что подтверждают исследования ученых (Шкляр, Д. П., 1999; Handel, S., Gonzalez, A., Hancock, K., Garcia, H., Roberts, J., Gilman, R., Tsang, V., 2004).

Установлено, что в фетальный период развития имеются определенные аномалии, которым свойственен однотипный характер, при условии, что повреждающие агенты оказывают свое действие в период онтогенеза, а именно в строго определенные дни. Основной из решающих причин, определяющих первый критический период развития, считается неполноценность при последующей имплантации зародыша или вовсе невозможности внедриться в стенку матки для дальнейшего развития (Семченко, В. В., Барашкова, С. А., Ноздрин, В. И., 2006; Poonsuk, K., Zimmerman, J., 2018).

Стоит отметить, что для определенных факторов, которые могут обладать выраженными эмбриотоксическими свойствами, внутри критических периодов развития имеются свои конкретные специфические этапы, когда действие повреждающего фактора у препарата выражено в предельной степени (Белкина, Н. Н., Павлушенко, А. А., Кривенко, К. А., 1992; Trachsel, C., Kuker, S., Nathues, H., Grahofner A., 2021).

В опытах на животных выявлены отклонения эмбриогенеза от нормы в виде суммарного выражения косвенного и прямого действия патогенного

фактора. Последний эффект является наиболее специфическим, поскольку он всегда свидетельствует о прямом (непосредственном) повреждении эмбриональных клеток. Однако в опытах, проводимых в условиях целостного организма, бывает очень трудно дифференцировать прямое эмбриотоксическое действие того или иного патогенного фактора от косвенного (Анохин, П. К., 1964; Баринова, И. В., Савельев, С. В., Котов, Ю. Б., 2015).

Преимущественно ответственный период плацентации и органогенеза начинается непосредственно в развитии эмбриона только после завершения имплантации. В данный период органы и системы эмбриона, находящиеся при процессе дифференцировки и повышенного обмена веществ, поражаются в первую очередь из-за патогенного действия. Критические периоды у различных закладок органов у зародыша отличаются, поэтому во временном диапазоне их развития не совпадают (Аршавский, И. А., 2002; Дмитриев, А. Ф., Агарков, А. В., Черных, О. Ю., 2018).

К критическому периоду развития одновременно с органогенезом, с точным утверждением относят процесс плацентации. Под влиянием понижения содержания кислорода, повышенной температурой, ионизирующего излучения, определенных фармакологических препаратов и многих других повреждающих агентов, которые действуют именно в период плацентации, происходит нарушение развития аллантаоиса и васкуляризации хориона, что обуславливает неполноценность последующих этапов внутриутробного развития (Байбиков, Т. З., Рахманов А. М., 2005; Pabst, R., 2020). Следует выделить, что зародышевые оболочки, а именно хорион в период плацентации и органогенеза, в значительной степени позже по времени включаются в патологический процесс, по сравнению с самим эмбрионом. В экстремальных условиях у зародыша в первую очередь происходит замедление и остановка развития, после этого непоследовательное разрастание одних и нарушение клеточного метаболизма других зачатков органов и тканей (Новиков, Б. В., Дмитриенко, В. В., 1993; Агарков, А. В.,

Дмитриев, А. Ф., Квочко, А. Н., Агарков Н. В., 2021). По этой причине наблюдается дезинтеграция зародыша, при котором идет его превращение в бесформенное скопление большого количества клеток. Данные наблюдения указывают на то, что на ранних стадиях индивидуального развития организма у зародыша отсутствуют определенные специфические реакции (Razdan, P., Tummaruk, P., Kindahl, H., Rodriguez-Martinez, H., Hulten, F., Einarsson, S., 2004).

Морфофункциональное состояние фетоплацентарного комплекса зависит от статуса организма беременного животного в целом и деятельности его важнейших органов и систем. В исследованиях (Couret, D., Jamin, A., Kuntz-Simon, G., Prunier, A., Merlot, E., 2009) было показано, что во время беременности у животных возникает сложная система взаимосвязи материнского организма и плода, которая не ограничивается плацентой, хотя этот орган и занимает в ней центральное место. Наряду с плацентой в эту систему включаются многочисленные рецепторные аппараты матки и плода, возбуждение которых вызывает возникновение ответных рефлекторных реакций, способствующих регуляции обмена веществ между матерью и плодом. В пользу этой теории говорят наблюдения Matías, J., Berzosa, M., Pastor, Y., Irache, J., Gamazo, C. (2017), согласно которым различные стрессовые ситуации приводят к повышению проницаемости плацентарного барьера у подопытных животных.

Большого внимания заслуживают также исследования, показывающие роль состояния плода в изменениях проницаемости плаценты. На проницаемость плаценты известное влияние оказывают эстрогены, ацетилхолин, гистамин, серотонин и некоторые другие биологически активные соединения. Выраженные изменения проницаемости плаценты наблюдали (Dziaba, K., Gerlach, G., Petzoldt, Li., 1986;) в опытах с декортикацией головного мозга беременных животных. Эти наблюдения указывают на большую роль центральной нервной системы матери в регуляции барьерных функций плаценты.

Доказана возможность гематогенного пути проникновения бактерий, грибов и их токсинов в плод из желудочно-кишечного тракта матери, а также изучены механизмы проникновения кокковой микрофлоры и грибов через плацентарный барьер и возникающие при этом, изменения в плоде и плаценте (Ефанова, Н. В., Смирнов, П. Н., 2012; Pabst, R., 2020).

Исследователи (Колчина, А. Ф., 1999; Karussis, D., Petrou, P., 2018) подчеркивают, что у плода на ранних стадиях эмбриогенеза в ответ на проникновение и внедрение возбудителей инфекции появляются только неспецифические реакции, которые в свою очередь выражаются в нарушениях систем кровообращения, некробиотических и дегенеративно-дистрофических процессов. При инфекционном процессе неспецифические реакции приобретают определенную специфичность только в конце внутриутробного периода (Hussein, A., Bourne, F., 1984; Агарков, А. В., Дмитриев, А. Ф., Скрипкин, В. С., Оробец, В. А., Онищенко А. Р., 2021).

Однако при изменении плацентарного барьера, а также в результате действия метаболитов бактерий, происходит нарушение питания плода или его гибель (Oliviero, C., Junnikkala, S., Peltoniemi, O., 2019). Если плод вынашивается, то рождаются животные с признаками пониженной жизнеспособности. Также имеет место значительное воспаление плаценты, т.к. инфекционные агенты проникают через плацентарный барьер и амниотические воды, а плод заглатывает эти воды и происходит его инфицирование (Нежданов, А. Г., 2004; Emmans, G. F., Didham, J. D., 2008;).

Установлено, что плацента остается непроницаемой, но в результате нарушения специфической реактивности-антитела различной концентрации из организма матери могут определяться в организме плода. Нарушения плацентарного барьера влекут за собой изменения процессов питания плода, а это сказывается на развитии и жизнеспособности новорожденных животных. (Foxcroft, G., Vinsky, M., Paradis, F., Tse, W., Town, S., Putman, C., Dyck, M., Dixon, W., 2007).

Особый научный интерес представляет факт отсутствия у плода на ранних стадиях развития способности к локализации воспалительного процесса. Распространенность инфекции обусловлена недостаточностью тканевых барьеров, сдерживающих интразональность инфекционного действия (Алехин, Ю. Н., 2013; Bhattarai, S., Framstad, T., Nielsen, J., 2019;).

В плодный период развития отсутствуют специфические реакции со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем (Терехов, В. И., Тельнов, С. Н., 2001; Петрякин, Ф. П., 2013). Возникновение нервных центров и рефлекторных реакций, определяющих адаптационно-защитные реакции плода, происходит лишь в конце плодного периода. Ритм сердечных сокращений в раннем эмбриогенезе замедлен. Учащение сердцебиений и возрастание минутного объема сердца происходит только с момента установления плацентарного кровообращения. У плода ранних стадий развития отсутствуют также рефлексы, регулирующие функцию сердца и сосудов (Klobasa, F., Butler, J., 1987; Исмагилова, А. Ф., Базекин, Г. В., 2001).

Однако наиболее специфичным для доказательства непосредственного действия патогенных агентов на плод следует считать тератогенный эффект. Это связано с тем, что гибель эмбриона редко бывает обусловлена аномалиями развития и в основном зависит от изменений в материнском организме или от массивного поражения всей фетоплацентарной системы. При этом пороки развития эмбриона практически постоянно зависят от непосредственного действия чужеродного агента на эмбриональные ткани и органы. (Hussein, A., Bourne, F., 1984; Klobasa, F., Butler, J., 1987).

Эмбриональный период развития именуется фетальным или плодным, а начинается он только после завершения процессов плацентации и органогенеза. Проявление эмбриотоксического действия и тератогенного эффекта в данном периоде развития практически не происходит. Исключением является только отклонение от нормы в развитии половых органов у плодов женского пола, возникающие под воздействием

лекарственных препаратов андрогенного действия (Zheng, T., Crews, J., McGill, J., Dhume, K., 2017).

Изменение кровообращения в маточных сосудах и интервиллезных пространствах связано с изменением в состоянии плода, а именно восприятием определённых рецепторов сосудистой системы эндометрия и матки. С этих участков в соответствующие нервные центры поступают импульсы и сигналы, откуда по эфферентным путям разносятся по различным органам, реагирующим на появившиеся изменения. В частности, проводится сложный и комплексный контроль за жизненные функции плода со стороны материнского организма (Kaeoket, K., Persson, E., Dalin, A., 2003).

Клинические и экспериментальные испытания свидетельствуют о том, что плод быстро развивает ответные реакции в ответ на изменения со стороны организма матери, которые выражаются в акцелерации или децелерации сердечных сокращений либо двигательной активности (Останин, А. А., Кустов, С. М., Тыринова, Т. В., Тихонова, М. А., Хонина, Н. А., Пасман, Н. М., Черных, Е. Р., 2010).

Учеными (Chianini, F., Majó, N., Segalés, J., Dominguez, J., Domingo, M., 2001; Исаева, А. Г., Донник, И. М., 2004) определено, что у плода имеются следующие приспособительные реакции: ускорение сердечного ритма, учащение внутриутробных движений и повышение активности общих движений. Физиологическая роль внутриутробных движений плода сводится к улучшению циркуляции крови в его организме. Однако важнейшим фактором адаптации плода к изменившимся условиям среды является повышение активности общих двигательных реакций, которые приводят к повышению артериального давления и увеличению скорости кровотока. Вследствие этого увеличивается кровообращение в плаценте, усиливается оксигенация крови плода и возрастает обмен веществ между двумя организмами (Che, L., Yang, Z., Xu, M., Xu, S., Che, L., Lin, Y., Fang, Z., Feng, B., Li, J., Chen, D., Wu, D., 2017).

Помимо этих механизмов адаптации, у плода имеются и другие приспособительные реакции, позволяющие ему адаптироваться к условиям внутриутробного существования. Как известно, плод весьма чувствителен к гипоксии. Возникшая острая и особенно хроническая гипоксия могут привести к стойким патологическим изменениям в организме плода, особенно в его центральной нервной системе. В этом отношении большую адаптационную роль играют увеличение количества гемоглобина и эритроцитов, повышенное сродство фетального гемоглобина к кислороду и ускорение циркуляции крови в плацентарном круге кровообращения (Markowska-Daniel, I., Pomorska-Mol, M., Pejsak, Z., 2010).

Большое физиологическое значение имеет изучение механизмов гомеостаза плода в различные периоды онтогенеза. В процессе эволюции организм животных и человека приобрел удивительную способность поддерживать активную реакцию крови и тканевых жидкостей (рН) в определенных границах, что обеспечивает ему нормальную жизнедеятельность (Mahan, D., Vallet, J., 1997; Дроздова, Л. И., 2010). Регуляция кислотно-щелочного состояния крови плода определяется многими факторами. Наиболее совершенная регуляция рН крови и тканей плода принадлежит организму матери и плаценте – органу, принимающему активное участие в процессе метаболизма (Curtis, J., Bourne, F., 1971; Кузнецов, Н. И., Есаулова, Л. А., 2004). Наряду с этим, важная роль в гомеостазе принадлежит и самому плоду. Современными эмбриофизиологическими исследованиями показана важная роль мезэнцефалического ядра тройничного нерва в поддержании постоянства внутренней среды организма (Тютюнник, В. Л., Бурлев, В. А., Зайдиева, З. С., 2003). Соответственно, когда идет приближение срока родов, у плода увеличивается метаболическое смещение кислотно-щелочного баланса в сторону повышения кислотности, которое при неосложненном течении беременности не выходит за границы физиологические нормы. (Кириллов, Н. К., Алексеев, И. А., Анин, А. Н., 2005; Matte, J., Audet, I., 2020).

Во время родов метаболический ацидоз появляется по причине затрудненного маточно-плацентарного кровообращения. Данные преобразования кислотно-щелочного состояния оказывают содействие в выраженной активации мезэнцефалического ядра, ретикулярной формации и других центров биорегуляции гомеостаза и вызывают резкое повышение возбудимости всех центральных структур регуляции дыхательной системы плода, так же включая бульбарный дыхательный центр. В частности, так формируются важнейшие предпосылки к первым внеутробным дыхательным движениям. (Анастасьева, В. Г., 1997; Родин, П. В., Авдеенко, В. С., 2015)

Все излагаемые в данном случае процессы необходимо считать адаптационными, которые будут способствовать осуществлению наиболее полного приспособления организма плода к меняющимся условиям его внутриутробного существования при условии физиологически протекающей беременности в норме (Tuchscherer, M., Kanitz, E., Otten, W., Tuchscherer, A., 2002). Ввиду развития патологических состояний - резервных возможностей этих механизмов в действительности недостаточно и наблюдается нарушение адаптации и образование патологического состояния, которое в большинстве случаев проявляется симптомами гипоксии плода (Kaeoket, K., Persson, E., Dalin, A., 2003).

Большое значение в формировании ответных реакций плода принадлежит специфическим рецепторам, которые начинают формироваться уже на ранних стадиях эмбриогенеза, обычно после окончания процессов органогенеза (Bertoldo, M., Grupen, C., Thomson, P., Evans, G., Holyoake, P., 2009).

Таким образом, обобщение большого числа экспериментальных исследований и клинических наблюдений позволяет сделать важное заключение о ведущем значении в реакции организма эмбриона и плода, а также стадий внутриутробного развития в период патогенного действия факторов внешней среды (Matte, J., Audet, I., 2020).

В ранние периоды индивидуального развития организма у эмбриона практически отсутствуют механизмы адаптации и специфические реакции в ответ на действие чужеродных агентов. Соответственно, по мере формирования важнейших органов и систем плода и образования функций плаценты, возникают морфологические и функциональные предпосылки для формирования ответных реакций, индивидуальных для организма новорожденного животного (Dalin, A., Kaеoket, K., Persson, E., 2004).

1.3 Роль факторов, влияющих на формирование иммунологической реактивности в функциональной системе «мать-плод-новорожденный»

Исследователями (Anthony, R. V., Limesand, S. W., Jeckel K. M., 2001) установлено, что оценка иммунологической реактивности организма животного в норме и патологии - необходимое условие для решения задач иммунопрофилактики интенсивного животноводства. В связи с этим, поиск наиболее эффективных и информативных методов диагностики различных отклонений в иммунной системе на ранних этапах индивидуального развития, а также расширение знаний о вариантах нормы и патологии имеют важное практическое и теоретическое значение.

Особенностью иммунологической реактивности функциональной системы «мать-плод» является способность реагировать на антигенные воздействия, как своеобразным образованием специфических антител, так и клеточными иммунологическими реакциями (Криштофорова, Б. В., Саенко, Н. В., 2018). Поэтому в решении вопроса повышения сохранности поголовья новорожденных животных существенный вклад может внести изучение иммунобиологических взаимоотношений в функциональной системе «мать-плод-новорожденный» (Сельков, С. А., Павлов, О. В., Селютин, А. В., 2000; Дорош, М. В., 2002).

Учитывая важную роль материнского организма и формирование устойчивости новорожденных животных, профилактику болезней молодняка и повышение сохранности поголовья необходимо проводить с учетом иммунологических взаимоотношений в функциональной системе «мать-плод-новорожденный» (Hedemann, M., Flummer, C., Kristensen, N., Theil, P., 2012).

Состояние иммунологической реактивности материнского организма оказывает прямое влияние на процессы, которые затрагивают рост и развитие плода, а также становление иммунобиологического потенциала у новорожденного организма (Georgieva, R., 1984; Безмен, В. А., 2002; Липатова, О., 2007;). Поэтому причиной значительного процента патологии

беременности, а связанна с внутриутробным инфицированием, характеризуется фетальной смертностью и рождением нежизнеспособного приплода (Yabiki, T., Namoika, S., 1976; Гафаров, X., Романов Е., 2004).

Представление о том, что иммунологические реакции при эволюционном процессе возникли как механизм, поддерживающий целостность сложного многоклеточного организма, доказывались исследованиями неоднократно (Крапивина, Е. В., Иванов, В. П., 2001; Merlot, E., Couret, D., Otten, W., 2008).

На разных стадиях фетального периода развития происходит появление специфических антигенных субстанций. По мере дифференцировки тканей их состав существенно меняется, поэтому происходит изменение основных стимулов индивидуальной чувствительности (Joling, P., Mok, K., de Vries Reilingh, G., Wever, P., Cornelis, R., Oskam, J., Henken, A., 1993).

Оценка иммунологической реактивности функциональной системы «мать-плод-новорожденный» содержит в себе научный и практический интерес (Михайленко, А. А., Федотова, Т. А., 2000).

Выявление новорожденных животных, содержащих антитела к антигенам инфекционных заболеваний, может свидетельствовать либо о нарушении плацентарных условий развития с последующей трансплацентарной передачей материнских антител, либо об инфицировании плода (Lauridsen, C., Schonherz, A., Hojsgaard, S., 2021). Нарушения равновесия в системе «мать-плод-новорожденный» наблюдается весьма часто и не безпоследственны для постнатального онтогенеза. Изменения в постнатальном онтогенезе специфичны для данной формы патологии и могут проявляться от периода новорожденности до полового созревания (Peltoniemi, O., Bjorkman, S., Oliviero, C., 2016).

Основные параметры иммунологической реактивности, как главного фактора иммунитета, формируется при обратной связи материнского организма и плода в период беременности. Нарушение плацентарных условий развития и рождение животных с признаками пониженного адаптивного

потенциала обусловлено повышенной чувствительности материнского организма к фетальным антигенам (Merlot, E., Couret, D., Otten, W., 2008; Агарков, А. В., Дмитриев, А. Ф., Квочко, А. Н., Агарков, Н. В., 2021).

На сегодняшний день имеется достаточное количество фактов, которые свидетельствуют о нарушениях и отклонениях определенных параметров гомеостаза материнского организма, что в дальнейшем также сказывается и на организме плода, в виде отклонений определенных параметров гомеостаза (Талаев, В. Ю., Заиченко, И. Е., Бабайкина, О. Н. Ломунова, М. А., Талаева, Е. Б., 2005).

Исследователями (Нежданов, А. Г., Михалёв, В. И., Климов, Н. Т., Смирнова, Е. В., 2014; Alvarez-Rodriguez, M., Atikuzzaman, M., 2019) установлено то, что именно материнскому организму принадлежат компенсаторные явления нарушенных функций, но плод также имеет способность в определенной степени участвовать в данных реакциях. Ткани лимфоидной и кроветворной системы, а также железы внутренней секреции имеют некоторую функциональную зависимость от гомологичных систем плода при выполнении гомеостатических функций.

Такая зависимость информирует о повышении функциональной активности систем плода при нарушении аналогичных систем материнского организма. Следовательно, будет происходить нарушение нормального процесса развития структурных образований, собирающихся в единую систему для обеспечения адаптивного существования. В конечном итоге системогенез у плода должен развиваться с наибольшей интенсивностью, что нельзя сказать и об обратном, где плод будет отставать в своем развитии.

При нарушении функции плацентарного барьера изменяется характер иммунобиологических взаимоотношений в системе «мать-плод» и организм самки иммунизируется антигенами фетального происхождения (Mueller, R., Janda, J., Jensen-Jarolim, E., Rhyner, C., Marti, E., 2016). Изоантитела матери, попадая в кровообращение плода, могут негативно повлиять на его состояние и развитие. Вероятность плацентарного перехода материнских изоантител

(антител) к плоду намного выше у животных с патологией фетоплацентарного комплекса (Султанов, С. Н., 2004; Dalin, A., Kaеoket, K., Persson, E., 2004; Дмитриев, А. Ф., Агарков, А. В., 2019).

У млекопитающих предимплантационный период развития зародыша имеет характерные особенности иммунологической реактивности в функциональной системе «мать-плод-новорожденный», что создает возможным сопоставление результатов научных исследований, полученных в клинике и эксперименте, по определению оценки нарушений на всех стадиях эмбриогенеза (Шахов, А. Г., Ануфриев, А. И., Масьянов, Ю. Н., Першина С. И., 2003).

Для бластомеров эмбриона ранних стадий онтогенеза характерны признаки полипотентности и высокая способность к регенерации (Степанова, Е. О., Николаева, М. А., Бабаян, А. А., Смольникова, В. Ю., Ванько, Л. В., Кречетова, Л. В., 2013). В опытах на животных было установлено, что изолированные на двухклеточной стадии бластомеры мыши обладали в дальнейшем способностью развиваться *in vitro* до бластоцисты, состоящей из трофобласта и эмбриобласта. В то же время из бластомеров, изолированных на стадии четырех и восьми, развивались неполноценные бластоциты, состоящие только из клеток трофобласта (Kielland, C., Rootwelt, V., Reksen, O., Framstad, T., 2015).

Эти данные указывают на то, что в период эмбрионального развития бластомеры, из которых состоит зародыш, со временем утратят высокие регенеративные свойства и признаки полипотентности (Игнатко, И. В., Карданова, М. А., Толкач, Ю. И., Федюнина, И. А., 2015). Так учеными (Волкова, Л. С., Мастернак, Т. Б., Богданова, Н. Б., Скворцов, В. Ю., 1970; Merlot, E., Couret, D., Otten, W., 2008) было установлено, что на ранних стадиях эмбриогенеза плода выявлена ответная реакция на внедрение возбудителей инфекции, возникающие в виде неспецифических реакций, которые проявляются в нарушении некробиотических и дистрофических процессов, а также сбоях в системе кровообращения. Внутриутробный период, а именно

его окончание, содержит иммунологический характер, так как в данный момент времени идет проявление неспецифических реакций на внедрение инфекционных агентов (Судаков, К.В., 2008).

Во второй половине беременности идет снижение чувствительности плода к повреждающим факторам, что обусловлено основным формированием и развитием важнейших систем и органов. Развитие и становление главных функций плода в процессе эмбриогенеза, которые и определяют важнейшие параметры при адаптации к меняющимся условиям в утробе материнского организма, приобретают способность дифференцированно реагировать на воздействие патогенов и на действие факторов внешней среды (Гороховский, Н. Л., 1984; Zhao, Y., Flowers, W., Saraiva, A., Yeum, K., Kim, S., 2013).

Исследователи (Васильев, Ю. Г., 2007; Sharma, A., Ford, S., Calvert, J., 2011) считают изучение воздействия повреждающего агента на материнский организм актуальной и довольно сложной проблематикой. Особенно следует отметить, что в понимании иммунологических реакций важную роль играет изучение особенностей специфического и неспецифического иммунного ответа повреждающего фактора. Так, выявленные проблемы в нарушениях иммунологической реактивности плода, под влиянием различных патогенных факторов, связывают с возможностью перехода через трансплацентарный барьер повреждающих факторов, которые возникают в материнском организме. Наибольшее значение в разрешении этих вопросов приобретают аспекты иммунологического конфликта в материнском организме, который находится в тесном взаимодействии с существованием и функционированием фетоплацентарной системы (Georgieva, R., 1984; Шахов, А. Г., Бузлама, В. С., Аргунов, М. Н., 2001).

Иммунный ответ в функциональной системе «мать-плод-новорожденный» сильно зависит от генетических факторов и факторов окружающей среды, которые воздействуют на материнский организм, что

приводит к значительным вариациям, особенно при изучении аутбредных видов животных (Balzani, A., Cordell, H., Sutcliffe, E., Edwards, S., 2016).

Иммунная реактивность в исследованиях на беременных животных не должна концентрироваться на отдельных иммунных параметрах, поскольку иммунологическая система представляет собой комплекс друг друга обуславливающих клеточных взаимодействий, обеспечивающих различные пути противодействия чужеродным агентам (Cencic, A., La Bonnardiere, C., 2002). Следует отдавать предпочтение многопараметрическому анализу иммунной системы, из-за уравновешенного специфического индуцированного иммунного ответа и супрессорного звена на антигены плода в процессе беременности, что характеризует основные функции гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа (Segerson, E., Beetham, P., 2000).

Иммунологическая память является одним из наименее изученных звеньев иммунологической реактивности, которая признается центральным звеном в генерации как гуморального, так и клеточно-опосредованного иммунного ответа, с активацией всего спектра генерации Т-клеток (Bandrick, M., Pieters, M., Pijoan, C., Molitor, T., 2008).

Известно, что активация Т-клеток инициируется взаимодействием комплекса TCR-CD3 с процессированным антигенным пептидом, связанным с молекулой МНС класса I (CD8+клетки) или класса II (CD4+клетки) на поверхности антигенпрезентирующей клетки. Однако при взаимодействии Т-клетки с обработанным антигеном организуется каскад действий, который активирует Т-клетку для вступления в клеточный цикл, пролиферацию и развитие в клон клеток-потомков, которые дифференцируются в клетки памяти или эффекторные Т-клетки (Clowes, E., Aherne, F., Foxcroft, G., Varacos, V., 2003).

Т-клетки памяти образуются в результате взаимодействия с антигеном и остаются в течение длительного времени, оставаясь неактивными по своей природе, однако реагируя с большей реактивностью на последующую провокацию тем же антигеном, вызывая вторичный ответ. Клетки памяти на

стадии клеточного цикла требуют более низкого уровня активации. Перспективным направлением в этой области может привести к целому ряду новых научных открытий, которые позволят разработать эффективные методы оценки специфической повышенной чувствительности организма на различных этапах индивидуального развития (Wulster-Radcliffe, M., Seals, R., Lewis, G., 2003).

Доза антигена определяет приспособленность Т-клеток памяти, что служит обеспечением оптимальной антигенной стимуляции для создания эффективных популяций Т-клеток памяти (Saalmüller, A., Werner, T., Fachinger, V., 2002).

Проницаемость фетоплацентарного комплекса является постоянно изменяющейся величиной, что связано это с определенными факторами. Для каждого периода внутриутробного развития характерна разная степень проницаемости плаценты, так как постоянно идет процесс изменения морфофункциональных показателей данного органа. В физиологических условиях можно наблюдать проявление барьерных функций плаценты (Tingstedt, J., Tornehave, D., Lind, P., Nielsen, J., 2003). Сенсибилизация материнского организма является самым определяющим патогенным фактором, который оказывает непосредственное воздействие, вследствие чего барьерная функция плаценты нарушается, и она становится проницаемой (Racicot, K., Kwon, J., Aldo, P., Silasi, M., Mor, G., 2014).

По данным исследователей (Vallet, J., Calderón-Díaz, J., Stalder, K., Phillips, C., Cushman, R., Miles, J., Rempel, L., Rohrer, G., Lents, C., Freking, B., Nonneman, D., 2016), плацентарный барьер подразумевает расстояние между наружной поверхностью цитоплазматической мембраны синцития ворсины и внутренней поверхностью капилляра плода. Эндотелий плодовых капилляров и эпителиальный покров ворсин относятся к морфологическим субстратам фетоплацентарного комплекса. В систему кровотока материнского организма попадают синтезы и ферментативные расщепления определенных соединений. Проницаемость фетоплацентарного комплекса и его барьерные

механизмы в эпителиальном покрове ворсин характеризуются функциональной активностью микроструктур данного органа (McPherson, R., Ji, F., Wu, G., Blanton, J., Kim, S., 2004).

У клеток цитотрофобласта отсутствует сплошной слой, поэтому в некоторых участках синцитий соприкасается с базальной мембраной, что создает все необходимые условия для проникновения различных патогенов от материнского организма к плоду, минуя цитотрофобласт (Filant, J., Spencer, T., 2014).

Процессы обмена между плодом и материнским организмом в значительной степени определяются иммунорегулирующей функцией плаценты. Однако состояние этого органа зависит от статуса организма беременного животного в целом и деятельности его важнейших органов и систем (Adkins, B., Leclerc, C., Marshall-Clarke, S., 2004).

При иммунологической патологии у беременных животных и осложненных экстрагенетальных заболеваниях отмечены выраженные патологические изменения в плаценте, которые приводят к нарушениям ее барьерной функции и отражаются на обменных процессах фетоплацентарного комплекса. Результатом этих изменений является развитие пренатальной патологии (Белоусова, Н. Е., 2009; Vidarimath, M., Tayade, C., 2017).

По мнению ученых (Croy, B., Esadeg, S., Chantakru, S., Neuvel, M., Paffaro, V., He, H., Black, G., Ashkar, A., Kiso, Y., Zhang, J., 2003), материнская иммунная система распознает плод как аллотрансплантат, поэтому иммунологическая реактивность значительно влияет на течение и исход беременности. Действительно, при изучении самопроизвольного выкидыша, стало очевидным, что иммунологическое распознавание беременности необходимо для успешного вынашивания плода. Большое количество активированных рецепторов прогестерона, экспрессирующих Т-клетки, присутствуют в периферической крови у клинически здоровых беременных животных, а при наличии прогестерона - эти клетки секретируют иммуномодулирующий белок, называемый прогестерон-индуцированным

(Bovey, K., Widowski, T., Dewey, C., Devillers, N., Farmer, C., Lessard, M., Torrey, S., 2014).

В предимплантационном периоде эмбрион связывается с материнской иммунной системой через прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF), содержащий внеклеточные везикулы. Высокая экспрессия в децидуальной оболочке может быть одной из причин низкой цитотоксической активности децидуальных NK-клеток. Ученые (Ferrari, C., Sbardella, P., Bernardi, M., Coutinho, M., Vaz, I., Wentz, I., Bortolozzo, F., 2014) утверждают, что полуаллогенный плод не отторгается матерью, потому что фетальные антигены скрыты или замаскированы и иммунная система матери не распознает присутствие плода.

Исследованиями авторов (Saalmüller, A., Kuebart, G., Hollemweguer, E., Chen, Z., Nielsen, J., Zuckermann, F., Haverson, K., 2001) было научно доказано выявление антиплацентарных и антиотцовских антител в сыворотке крови у животных различных кратностей плодоношений, предполагая, что беременность распознается материнской иммунной системы, а иммунная реакция не наносит вреда плоду.

Распознавание фетальных антигенов и последующая активация иммунной системы материнского организма не только безвредна, но и необходима для нормального течения беременности. В качестве примера доказано, что комбинации штаммов у мышей, склонных к аборту, беременность можно спасти неспецифической иммуностимуляцией беременных самок или путем иммунизации матерей клетками селезенки штамма отца (Devillers, N., Farmer, C., Le Dividich, J., Prunier, A., 2007).

Исследования Nuntapaitoon, M., Muns, R., Theil, P., Tummaruk P. (2018) показывают, что высокий уровень сходства между материнскими и отцовскими типами HLA-антигенов может быть фактором риска невынашивания беременности. Распознавание фетальных антигенов имеет решающее значение для иммунной системы материнского организма, чтобы инициировать ряд событий, которые в конечном итоге создадут

благоприятную иммунологическую среду для эмбриона и развивающегося плода.

Ранние исследования Couret, D., Jamin, A., Kuntz-Simon, G., Prunier, A., Merlot, E. (2009) показали, что трофобласт устойчив к уничтожению как НК-клетками, так и Т-клетками, однако при определенных условиях клетки становились цитотоксическими. Предполагается, что неспособность лизировать клетки-мишени возникает не из-за врожденного дефекта механизма уничтожения, а скорее из-за неспособности лимфоцитов распознавать антигены, выработанные трофобластом. Трофобласт ворсинок хориона, который является основной формой трофобласта при контакте с матерью, лишен HLA антигенов (Quesnel, H., 2011). С другой стороны, экстраворсинчатые клетки цитотрофобласта реагируют с антителами к каркасным антигенам (Amdí, C., Krogh, U., Flummer, C., Oksbjerg, N., Hansen, C., Theil, P., 2013).

Индуцированный прогестероном блокирующий фактор (PIBF) опосредует иммунологические эффекты прогестерона. В присутствии прогестерона PR-положительные лимфоциты беременных продуцируют белок называемый прогестерон-индуцированным блокирующим фактором (PIBF), который опосредует некоторые из иммунологических эффектов прогестерона (Ferrari, C., Sbardella, P., Bernardi, M., Coutinho, M., Vaz, I., Wentz, I., Bortolozzo, F., 2014).

Взаимосвязь плода в эмбриональный период связывается с материнской иммунной системой через внеклеточные везикулы. Более ранние данные свидетельствуют о том, что эмбрион сигнализирует материнской иммунной системе. Таким образом, есть доказательства того, что эмбрион высвобождает сигналы, которые изменяют иммунные функции матери, однако с самых ранних стадий беременности этот механизм недостаточно тщательно исследован (Bovey, K., Widowski, T., Dewey, C., Devillers, N., Farmer, C., Lessard, M., Torrey, S., 2014).

Внеклеточные везикулы продуцируются всеми типами клеток, и поскольку они транспортируют различных видов молекул из одной клетки в другую, их можно рассматривать как средства межклеточной связи в роли кандидатов для передачи сигналов от эмбриона к матери. Эти данные, в сопоставлении с предыдущими данными *in vivo*, позволяют предположить, что производство PIBF является характерной чертой нормальной беременности, и что определение концентрации PIBF в моче или сыворотке беременных могут быть использованы для диагностики состояний, угрожающих преждевременным прерыванием беременности. В совокупности эти данные указывают на то, что распознавание фетальных антигенов инициирует изменения в работе иммунной системы матери (Talker, S., Käser, T., Reutner, K., Sedlak, C., Mair, K., Koinig, H., Graage, R., Viehmann, M., Klingler, E., Ladinig, A., Ritzmann, M., Saalmüller, A., Gerner, W., 2013).

Имеющиеся данные ученых (Kaeoket, K., Persson, E., Dalin, A., 2003) и результаты проведенных ими опытов подтвердили важность изучаемой проблематики для области животноводства. Именно механизм взаимосвязи плода с материнской иммунной системой является основой для изучения становления организма в целом. Свидетельствующие ответные сигналы между организмом матери и плода говорят нам о непрерывной и постоянно меняющейся иммунологической реактивности.

В связи с этим, установление лимитирующих факторов, влияющих на формирование иммунологической реактивности в функциональной системе «мать-плод-новорожденный», остается перспективным направлением для расширения имеющихся сведений и получения новых данных по иммунологическому контролю у сельскохозяйственных животных.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Научные исследования по диссертационной работе проводились с 2020-2023 гг. в соответствии с утверждённым планом НИР и НИОКР ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» на период 2021-2026 гг. (приказ № 321 от 28.01.2021 г.).

Опытная часть исследований проводились в условиях промышленных свиноводческих хозяйств Ставропольского края: ООО «СВК», КФХ Великородный. Методика исследований отрабатывалась в сертифицированных научно-испытательных лабораториях Ставропольского, Краснодарского края и Московской области – ФГБУ Центральная научно-методическая ветеринарная лаборатория, ГБУ Кропоткинская краевая ветеринарная лаборатория, лаборатория иммуногенетики и ДНК-технологий ВНИИОК – филиал ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ», лаборатория биохимического и гематологического анализа крови Научно-диагностического и лечебного ветеринарного центра ФГБОУ ВО Ставропольского ГАУ (рисунок 1).

Объектом исследования служили экспериментальные животные: свиноматки в количестве 40 голов и полученное потомство - поросята в количестве 200 голов (возрастом 1-180 дней жизни) породы крупная белая, самец производитель (хряков) в количестве 10 голов.



Рисунок 1 – Схема исследований

Оценка иммунологической ареактивности поросят в зависимости от степени сенсibilизации материнского организма проводилась за счет выявления состояния повышенной чувствительности материнского организма к антигенам плода реакцией эритрогемолiza в присутствии специфических белков новорожденного организма. Выполняли исследование крови с

дополнительным проведением биологического теста, в качестве которого использовали реакцию эритрогемолиза, а по показателям СОЭ и гемолиза – более 20% исследуемых животных относят к особям с повышенной иммунологической толерантностью среди однородной выборки.

Предлагаемая методика диагностики изоиммунизации включает в себя схему, базирующуюся на принципах:

- введения различным группам беременных животных доз антигена через определенные интервалы, отличающихся числом инъекций антигена, и, соответственно, суммарной нагрузкой антигена на одно животное;

- последующего одномоментного тестирования индивидуальных образцов сывороток, определения уровня изоиммунизации у материнского организма и новорожденного животного путем оценки параметров эритрогемолиза и скорости оседания эритроцитов;

- определение предельно допустимой антигенной нагрузки на животное для предотвращения изоиммунизации и степень иммунологической толерантности.

Оценка динамики становления иммунобиологического статуса у потомства полученного от материнского организма с высоким уровнем изоиммунных антител в отношении изоантигенов, а также исследование изоиммунизационных отношений материнского организма, плода и новорожденного с проекцией в условиях многоплодной беременности у свиней проводилась с учетом следующих параметров: уровню иммуноглобулинов (А, G, М); динамическому изменению количества эритроцитов (RBC), гемоглобина (HGB), лейкоцитов (WBC), общего белка и показателей естественной резистентности (фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН%); бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови (БАСК% и ЛАСК%); гемолитической активности комплемента (ГАК), спонтанной и стимулированной НСТ-теста, содержанию Т- и В-лимфоцитов в периферической крови с помощью Е- и ЕАС-роzetkoобразования), циркулирующих иммунных комплексов (И.П. Кондрахин и соавт., 2004).

Применение метода фотоэлектроколориметрии заключалось в определении количества эритроцитов и концентрации гемоглобина. Аппарат Панченкова послужил основой для установления скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Камера Горяева позволила определить число лейкоцитов. Определение белковых фракций исследовали с помощью автоматической системы электрофореза CAPILLARYS 2 Flex Piercing.

Фагоцитарную активность нейтрофилов исследовали по отношению к лабораторному штамму *Staphylococcus aureus* (лабораторный штамм №209 на физиологическом растворе в концентрации 1×10^6 клеток/мл). Оценка бактерицидной активности сыворотки крови определялась модифицированным методом (Созыкин В.Л., Бухарин О.В. 1999), объектом фагоцитоза которого использовали также золотистый стафилококк данного штамма. В качестве индикатора активности лизоцима, при оценке лизоцимной активности сыворотки крови, служила культура *Micrococcus lysodeikticus*-2665.

Принцип розеткообразования разных типов лимфоцитов лежит в основе мониторинга клеточных популяций, а именно их количественного состава. Т-клеточную популяцию количественно характеризует именно реакция спонтанного розеткообразования (Е-розетки), а В-клеточную - «комплементарное» розеткообразование (ЕАС-розетки), которую определяли по методу С. Mendes (2003).

Метод иммуноферментного анализа (ИФА) проводили с использованием спектрофотометра «Униплан-ТМ» и диагностического набора «ID Screen® APP Screening Indirect» (Франция).

Исследование рецепторов/маркеров лимфоцитов выполняли для изучения иммунологической реактивности у опытных и контрольных животных. Анализ рецепторов лимфоцитов проводился методом двойной иммунофлюоресценции используя панель моноклональных антител, отмеченных фикоэритрином (Цитофлуориметр BD FACSCalibur (BD Biosciences, США). Популяции лимфоцитов были идентифицированы

следующими комбинациями: метки – CD45/CD1, содержание лимфоцитов CD19 и рецепторов – CD3/CD56. Опытные группы состояли из животных с повышенной изоантигенной нагрузкой.

Исследование крови на содержание рецепторов CD+ проводили стандартными методами через 1, 2, 6, 8, 12 недель. Применяли метод двухцветной проточной цитометрии. Полученные данные были обработаны с помощью непараметрического анализа (t - критерий Стьюдента). Основные параметры антигенного взаимоотношения в функциональной системе «мать-плод-новорожденный» определяли в реакциях связывания комплемента преципитации в геле и основанных на феномене гемагглютинации.

Все исследования выполнены с использованием в качестве источника антител сыворотки крови материнского организма в отношении сывороток крови их потомства. Полученное потомство по принципу аналогов были разбиты на группы. В первую опытную группу вошло 10 свиноматок и 80 поросят, а контрольная группа состояла из 10 свиноматок и 80 поросят.

Для изучения морфофункционального состояния органов новорожденных поросят, полученных от свиноматок, подверженных изоиммунизации в период беременности исследовались внутренние органы новорожденных поросят (n=30). Материалом для исследований послужили образцы легких, кишечника, почек, тимуса, исследовался только свежий материал. Отбор проб размером 0,5 см³ для гистологического исследования осуществляли после вынужденного убоя. Фиксация материала проводилась нейтральным 10%-ным водным раствором формалина.

После заливки парафиновых блоков готовили гистологические срезы (толщина 4-6 мкм) и окрашивали их гематоксилином и эозином (В. В. Семченко с соавторами 2006 года), а также окраской по Маллори (Ф. Маллори 1900 года). Микроскопию выполняли на световом микроскопе Olympus BX45 (Япония) при увеличении объектива x4, x10, x20, x40, x100, x200, x400.

Материалом для оценки степени изоиммунизации материнского организма послужили плаценты 20 свиноматок, которые отбирали сразу после родов с фиксацией в 10%-м водном растворе нейтрального формалина. После фиксации осуществляли проводку через спирты возрастающей концентрации (70⁰, 96⁰), ксилол и ксилол-парафин. После заливки и формирования парафиновых блоков готовили гистологические срезы (толщиной 4-6 мкм.) и окрашивали их гематоксилином и эозином (В. В. Семченко с соавторами 2006 года), а также окраской по Маллори (модификация методики окраски – Ф. Маллори 2015 года).

Оценку полученных цифровых морфологических данных выполняли при помощи профессиональных лицензированных программ «ВидеоТестМастер Морфология 4.0» для Windows.

Оценка иммунного и цитокинового профиля крови у новорожденных поросят (n=60) в критические периоды развития, а именно в пренатальный и неонатальный, которые были подвержены изоантигенной нагрузке в утробе матери, основана на технологии рекомбинантных белков.

Цитокиновый профиль включал: 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), который определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с последующим учётом результатов на спектрофотометре «Униплан-ТМ» в соответствии с утвержденными наставлениями к диагностическим наборам. В диссертационном исследовании изучены комплексные свиные рекомбинантные цитокины I типа- альфа и II типа- гамма, и смесь альфа- и гамма- интерферонов.

Цитокиновый профиль крови оценивали следующим образом: стабилизированную гепарином кровь собирали у опытных и контрольных поросят. Затем проводили разбавление стабилизированной крови 1:1 PBS в течение 2 ч после отбора проб и добавляли в пробирку Leucosep™, содержащую 60 % градиента плотности FICOLL-PAQUE™ Plus, для

выделения мононуклеарного профиля клеток периферической крови. Оставшиеся эритроциты, которые часто присутствуют после выделения в крови новорожденных свиней, лизировали буфером Gibco™ АСК. Клетки помещали в 96-луночные планшеты с $0,5 \times 10^6$ клеток/лунку в среде RPMI 1640 (Gibco®) с 10% фетальной сывороткой. Через 1 ч инкубации клетки стимулировали теми же агонистами TLR, что и в адьюванте с изоантигенами: агонистом TLR 1/2 (10 мкг/мл Pam3Cys L2000 из микроколлекции EMC), агонистом TLR 7/8 (5 мкг/мл R848, Resiquimod от InvivoGen), агонист TLR 9 (5 мкг/мл последовательности CpG ODN-типа A D32, 5'-ggTGCGTCGACGCAGggggg-3', от Eurofins Genomics.), смесь агонистов TLR 1/2, 7/8 и 9 (с 10 мкг/мл, 5 мкг/мл и 5 мкг/мл соответственно), смесь агонистов TLR 1/2 и 9 (10 мкг/мл и 5 мкг/мл соответственно) или клетки оставляли не стимулированными в качестве отрицательного контроля. Для критериальной оценки цитокинового профиля иммунологической реактивности были использованы одиночные агонисты TLR следующих комбинаций: TLR 1/2 + TLR 7/8 + TLR 9 и TLR 1/2 + TLR 9.

Для внутриклеточного окрашивания клеток мононуклеарного ряда, их повторно стимулировали с помощью изоантигенов. В течение последних 4 часов стимуляции добавляли брефельдин А (BD Bioscience) в каждую лунку, чтобы ингибировать высвобождение и обеспечить внутриклеточное обнаружение цитокинов. В качестве положительного контроля использовали супернатат для активации лейкоцитов (содержащий иономицин и форбол-12-мирикат-13-ацетат (PMA) с BD GolgiPlug™ (BD Biosciences) в соответствии с инструкциями производителя, а в качестве отрицательного контроля образцы не стимулировали брефельдином А.

Все свиньи, за исключением контрольной группы, получили первичную изоиммунизацию в возрасте 3 дней с последующей повторной изоиммунизацией в возрасте 21 день. Неизоиммунизированным животным вводили внутримышечно 1,0 мл PBS. Изоантигены (1,0 мл) вводили внутримышечно в медиальную сторону правой тазовой конечности в виде накладывания

пластыря. Пластыри удаляли через 24 часа. Образцы крови, стабилизированные гепарином (примерно 15 мл), были получены на 1, 3, 7 и 21 день для анализа IFN- γ ELISpot или проточной цитометрии (FCM).

После изоиммунизации место инъекции контролировали в течение 4 дней на предмет местной реакции. При изоиммунной реакции мы оценивали покраснение и отек кожи по разработанной нами шкале от 0 до 3 (без изменений) для каждой тазовой конечности (максимальная общая оценка 6).

Специфические IgG-изоантитела в образцах сыворотки оценивали с помощью непрямого иммуноферментного анализа антител (Ingezim PRRS 2.0) в соответствии с инструкциями производителя. Отношение образца к положительному результату считалось при равном или превышающим 0,4 считалось положительным.

Специфический клеточный иммунный ответ оценивали с помощью набора для твердофазного иммунного анализа (анализ ELISpot) (Porcine IFN- γ ELISpot PLUS (ALP) от Mabtech). Затем определяли процент внутриклеточных клеток, окрашивающих TNF или IFN- γ , в субпопуляциях Т-клеток и НК-клетках. На 21 сутки жизни у неиммунизированных поросят отобранную кровь анализировали на относительное соотношение субпопуляций Т-клеток, НК-клеток и В-клеток в общей популяции моноклеарного ряда.

Определение продукции цитокинов субпопуляциями Т-клеток и НК-клеток проводили с использованием 4-этапного протокола окрашивания с использованием 6 цветов. Сначала клетки инкубировали с красителем BD Horizon™ Fixable Viability Stain 450 (FVS450 от BD Biosciences) в соответствии с инструкциями производителя. Затем клетки инкубировали с непосредственно мечеными PE-Cy™7 мышинными антигенами CD3 ϵ (клон BB23-8E6-8C8 от BD Biosciences) (клон PG164A, WSU, Pullman, WA, USA). После поверхностного окрашивания клеток фиксировали в 4% параформальдегиде и после промывки 0,1% сапонином (Panreac Applichem) их инкубировали с непосредственно меченым Alexa Fluor 647® против человеческого TNF- α (клон MAb11 от BioLegend), PE мышинным против -

свиного IFN- γ (клон P2G10 от BD Biosciences) в 0,3% сапонины с последующей промывкой еще 0,1% сапонины.

Маркер для В-клеток. (клон P2G10 от BD Biosciences) в 0,3% сапонины, с последующей промывкой еще 0,1% сапонины, в качестве дополнительной поверхности, добавляли непосредственно меченые Alexa Fluor 647® изоантитела CD21 (клон BB6-11C9.6 от SouthernBiotech).

Цитокиновый профиль анализировали на FACSVERSE™ (BD Biosciences) с использованием программного обеспечения BD FACSSuite™. Данные проточной цитометрии анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo™ версии 10.0.

После этого клетки классифицировали по экспрессии следующих комбинаций поверхностных маркеров (Gerner et al., 2015 ; Sinkora et al., 2013): Т-клетки (CD3 +), Т-хелперные (Th) клетки (CD3 + CD4 +), Ag-опытные Т-клетки (Tm) (CD3 + CD4 + CD8 α +), цитотоксические Т-клетки (Tcyto) (CD3 + CD4 - CD8 α +), NK-клетки (CD3 - CD8 α +) и В-клетки (CD3 - CD21 +).

Долю различных субпопуляций измеряли в процентах (относительный уровень) в живой популяции мононуклеаров периферической крови. Для клеток Th, Tm, Tcyto и NK мы определяли процентное содержание TNF или IFN- γ положительных клеток.

Полученные научные данные обрабатывались с помощью компьютерных программ «Statistica 6.0» (Stat Soft Inc., США) и Microsoft Excel (в виде средней арифметической величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$)). Сравнения полученных цифровых данных из совокупностей проводили путем оценки нормального распределения проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях Агарков А.В., Дмитриев А.Ф., Квочко А.Н., Агарков Н.В., Онищенко А.Р. (2020), Агарков А.В., Дмитриев А.Ф., Квочко А.Н., Михайленко В.В., Агарков Н.В., Онищенко А.Р. (2020), Агарков А.В., Дмитриев А.Ф., Квочко А.Н., Грудева Е.А., Агарков Н.В., Онищенко А.Р. (2020), Агарков А.В., Онищенко А.Р. (2020), Агарков А.В., Дмитриев А.Ф., Агарков Н.В., Онищенко А.Р., Бондаренко В.В. (2021), Агарков А.В., Дмитриев А.Ф., Скрипкин В.С., Оробец В.А., Онищенко А.Р. (2021), Дмитриев А.Ф., Агарков А.В., Агарков Н.В., Онищенко А.Р. (2021), Агарков А.В., Агарков Н.В., Онищенко А.Р., Бондаренко В.В. (2022), Дмитриев А.Ф., Агарков А.В., Агарков Н.В., Онищенко А.Р., Онищенко О.Н. (2022), Агарков А.В., Агарков Н.В., Онищенко А.Р. (2022), Дмитриев А.Ф., Агарков А.В., Агарков Н.В., Онищенко А.Р. (2023).

Все соавторы дали полное согласие на совместное использование полученных результатов проведенных исследований.

2.2.1. Оценка иммунологической ареактивности поросят в зависимости от степени сенсибилизации свиноматок

При оценке механизмов изоиммунизации в системе «мать-плод-новорожденный», ее специфических свойств, под непосредственным влиянием естественных антигенных стимулов, проводили определение уровня антигенной нагрузки у свиноматок (n=20) во время беременности и оценивали эффект изоиммунизации у полученного потомства (n=40) в постнатальном периоде развития.

В опытную группу входили поросята с повышенной антигенной нагрузкой (гипериммунизацией) (n=20). В контрольную группу входили животные, подвергнутые традиционной схеме вакцинации, используемой хозяйством (n=20).

Для исследования рецепторов/маркеров лимфоцитов опытных и контрольных животных отбирали кровь для проточной цитометрии. Анализ рецепторов лимфоцитов проводился методом двойной иммунофлюоресценции используя панель моноклональных антител, отмеченных фикоэритрином. Популяции лимфоцитов были идентифицированы следующими комбинациями: метки: CD45/CD14, содержание лимфоцитов CD19 и рецепторов CD3/CD56.

Исследование крови на содержание рецепторов CD⁺ проводили стандартными методами через 1, 2, 6, 8, 12 недель, применяли метод двухцветной проточной цитометрии. Полученные данные были обработаны с помощью непараметрического анализа.

Основные параметры антигенного взаимоотношения в функциональной системе «мать-плод-новорожденный» определяли в реакциях связывания комплемента, преципитации в геле и основанных на феномене гемагглютинации.

Все исследования выполнены с использованием в качестве источника антител сыворотки крови материнского организма в отношении сывороток крови их потомства.

Полученное потомство по принципу аналогов были разбиты на две группы. В первую группу вошло 10 особей с низкими титрами комплементсвязывающих изоантител сыворотки их крови (1:5-1:80). Вторую группу составили 10 поросят, в сыворотке крови которых были обнаружены антитела в больших титрах (1:40-1:80), которая служила контролем.

Первые три дня после иммунизации проводили измерение температуры тела с помощью электронной термометрии, в последующем наблюдение за животными продолжали в течение 5 месяцев. У свиной всех приведенных групп в течение первых 2-3 дней после вакцинации наблюдали повышение температуры тела на 0,2-0,4 °С, то есть в пределах, допускаемых наставлениями по применению препаратов.

Изменение иммунологической реактивности у беременных животных характеризовалось образованием максимального разведения иммунного комплекса (Аг+Ат) (таблица 1). Гипериммунная сыворотка образовывала с изоантигенами иммунный комплекс, который связывал весь введенный в реакцию комплемент при разведении сыворотки 1:10-1:20.

Таблица 1 – Серологическое сравнение изоантигенов у супоросных свиноматок разной кратности опоросов с помощью антисыворотки

Группа животных n=40	Титр антител	
	в РСК	в НРФА
Опыт	1:20-1:40	1:32-1:64
Контроль	1:640-1:280	1:10-1:24

Разница в реагировании с антигеном была существенна в опытных группах особей с наименьшей кратностью плодоношений (2-3 опорос) к группам 5-7 опорос. На основании приведенных данных мы полагаем, что перекрестные реакции при малом разведении свидетельствуют о наличии изоиммунизационного эффекта, но в то же время большая разница в реагировании (1:640-1:280 и 1:20-1:40 в РСК и 1:32-1:64) указывает на существенные изоантигенные нагрузки у потомства.

Контролируя действие аутоантител выявленных у потомства, мы исследовали сыворотки крови подопытных поросят в РДСК с материнским

антигеном в течение 4 месяцев через каждые 30 дней. Результаты исследований представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Результаты исследования сывороток крови поросят опытной группы в РДСК

№ животного	После рождения	Через 30 дней	Через 60 дней	Через 90 дней	Через 105 дней
182	1:320	1:160	1:80	1:10	–
174	1:80	1:80	1:40	1:5	–
245	1:640	1:160	1:80	1:20	–
277	1:640	1:160	1:80	1:20	–
198	1:640	1:80	1:40	1:20	–
184	1:80	1:80	1:40	1:20	–
201	1:160	1:80	1:40	1:5	–
195	1:580	1:160	1:40	1:5	–
137	1:580	1:320	1:80	1:20	–
140	1:320	1:320	1:160	1:80	1:80

Таблица 3 – Результаты исследования сывороток крови поросят контрольной группы в РДСК

№ животного	После рождения	Через 30 дней	Через 60 дней	Через 90 дней	Через 105 дней
273	1:5	–	–	–	–
269	–	–	–	–	–
551	–	–	–	–	–
279	–	1:10	–	–	–
283	–	–	–	–	–
300	–	–	–	–	–
304	–	1:6	–	–	–
257	–	–	–	–	–
251	–	–	–	–	–
276	–	–	–	–	–

У всех поросят опытной группы были обнаружены титры комплементсвязывающих антител, некоторые из них достигали высоких значений (1:640). Постепенное снижение антител отмечалось на протяжении 90 дней, однако не исчезли в течение всего периода наблюдения за исключением 4-го месяца, а именно на 105 день. По результатам исследований все 10 поросят опытной группы были отнесены к животным с признаками изоиммунизации в фетальный период (таблица 2).

Исходя из данных таблицы 3, у 90% поросят контрольной группы комплементсвязывающие антитела отсутствовали при рождении, однако через 30 дней у 2-х поросят в сыворотке крови обнаружены антитела. У одного поросенка все же имелось наличие титров антител сразу после рождения, однако в период с 30 по 105 день в сыворотке крови они уже не обнаружены. У двух поросят, которые среагировали по РДСК на 30 день положительно, уже через 60 дней титры антител обнаружены не были. В сыворотке крови особей контрольной группы изоантитела в диагностических титрах на протяжении всего периода наблюдения практически не обнаружены.

В последующих опытах было установлено, что свиноматки до беременности или в ранние ее сроки передают состояние специфически сниженной реактивности потомству, при чем этого не наблюдалось у поросят полученных от самок, которые не имели изоиммунный эффект. На основании всех этих данных был сделан вывод, что состояние специфически сниженной реактивности, возникающее у свиноматок после введения им живых вакцин, обусловлено наличием блокирующего фактора при неизменной реактивности популяции иммунокомпетентных клеток (рисунок 2).

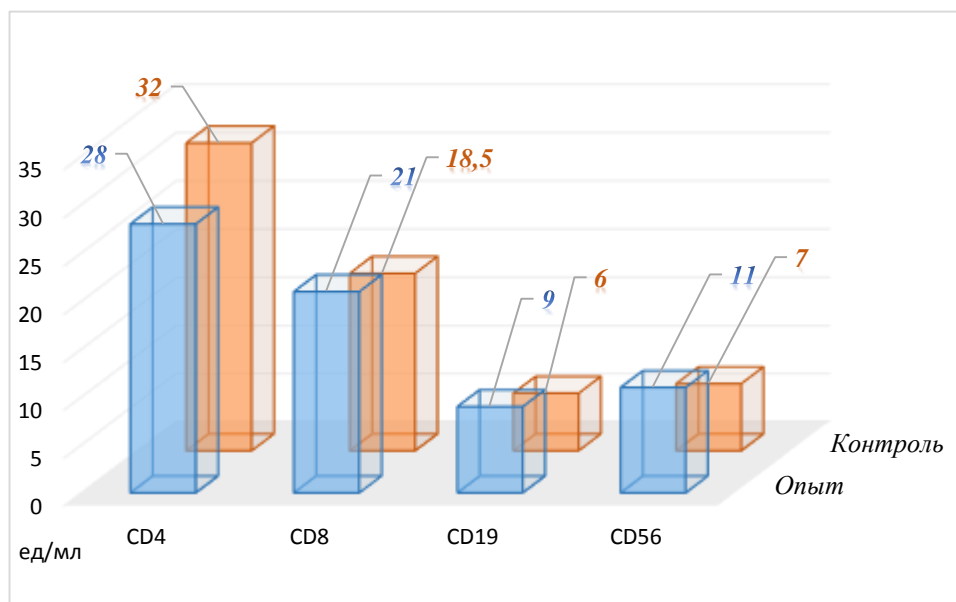


Рисунок 2 – Лимфоцитарные маркеры опытных и контрольных групп особей

Цитохимический анализ клеток крови новорождённых опытных групп характеризовался сниженной активностью. По уровню маркеров лимфоцитов

в контрольной и опытной группах наблюдались существенные различия ($P < 0,05$). Выявлено различие с тенденцией динамического увеличения CD4 ($P < 0,05$). При этом обнаружено значительное снижение соотношения CD4/CD8, характеризующее клеточно-опосредованное подавление иммунитета. Полученные данные дают основания считать, что состояние специфической ареактивности у животных в этих случаях определяется, по крайней мере частично, присутствием в их организме гуморальных блокирующих факторов – изоантител.

У новорождённых контрольной группы результаты цитохимических исследований лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови могут свидетельствовать об энергоёмкости, которая способствовала поддержанию высоких энерготрат в раннем неонатальном периоде на процессы адаптации.

Отсутствие титров комплементсвязывающих изоантител у потомства свидетельствует о полноценном развитии фетоплацентарного комплекса во время беременности. При этом низкие титры и длительно персестирующие изоантитела является причинным фактором нарушения условий плацентации и проявления эффекта изоиммунизации у плода.

Изменение иммунологических взаимоотношений функциональной системы «мать-плод» в процессе изоиммунизации является критерием состояния специфической иммунологической ареактивности у новорожденных поросят.

2.2.2. Морфофункциональные изменения фетоплацентарного комплекса при сенсибилизации в период беременности

Проведение сравнительной морфофункциональной оценки патологических изменений органов поросят и плацент свиноматок при выявленном эффекте сенсибилизации у полученного потомства проводились в лаборатории гистологии Научно-диагностического и лечебного ветеринарного центра ФГБОУ Ставропольского ГАУ.

Изоиммунизация свиноматок во время беременности проявляется характерным клинико-морфологическим комплексом, отличающимся от других инфекционных и незаразных заболеваний. Наиболее характерными патоморфологическими признаками являются гипоплазия и задержка дифференцировки. У полученного потомства от свиноматок, подверженных сенсибилизации, наблюдались дистрофические изменения в органах дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной систем и органах иммуногенеза.

В опытную группу входили свиноматки с выявленными признаками сенсибилизации – наличие изоантител (n=10). В контрольную входили свиноматки, у которых не установлен эффект сенсибилизации (n=10).

Морфофункциональная оценка патологических изменений органов новорожденных поросят, полученных от свиноматок, сенсибилизированных антигенами плода в период беременности, осуществлялось на опытной (n=10) и контрольной группе поросят, полученных от свиноматок, у которых не установлен эффект сенсибилизации (n=10).

У опытных животных после рождения наблюдались макроскопических изменения в органах дыхательной системы. В легких при гистологическом исследовании обнаружены кистозноподобные расширения внутريدольковых структур бронхов, а также эмфизематозные изменения в виде вздутия всей доли с ишемическим повреждением сосудов (рисунок 3).

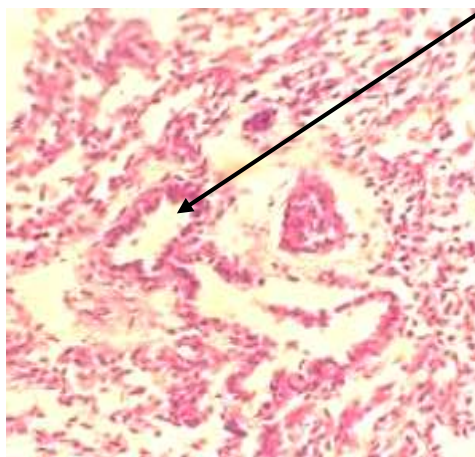


Рисунок 3 – Эмфизематозные изменения в виде вздутия всей дольки с ишемическим повреждением сосудов опытной группы поросят (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 40$).

Также выявили нарушение в системе местной мукоцилиарной защиты функции бронхиального аппарата, проявившееся в значительном уменьшении количества бокаловидных клеток и усиленным отеком альвеолярной ткани.

К моменту рождения у плода поросят легкие в структурном отношении являются вполне сформированными. Однако элементы, ответственные за устойчивость органа против неблагоприятных воздействий – мукоцилиарная система, иммунокомпетентные элементы, надмембранные и мембранные структуры, не достигают полной дифференцировки, это происходит только к 3-4 месячному возрасту. Скорость и степень развития, а также дифференцировки тканевых элементов легких поросят возможно во многом зависят от полноценности иммунобиологической взаимосвязи в функциональной системе «мать-плод-новорожденный». От свиноматок, перенесших изоиммунизацию во время беременности, рождаются поросята с признаками пневмопатии и предрасположенностью к заболеванию бронхитами и бронхопневмониями.

В дистальном отделе тонкого кишечника наблюдаются патологоанатомические и гистоморфологические изменения желудочно-кишечного тракта. Изменения в желудке и толстом отделе кишечника наблюдались у единичных поросят с опытной группы. Морфологических различий в двенадцатиперстной кишке не наблюдалось, как у опытной, так и

контрольной группы. Гипофункция железистых клеток обнаружена у поросят, подвергнутых изоиммунизации. Наибольшие изменения были выражены в среднем отделе тонкого кишечника, а именно в тощей кишке. Они характеризовались дистрофическими изменениями каемчатого эпителия верхушек и нижнебоковых поверхностей некоторых ворсинок, серозной, а иногда и круглоклеточной инфильтрацией их соединительнотканной стромы (рисунок 4).

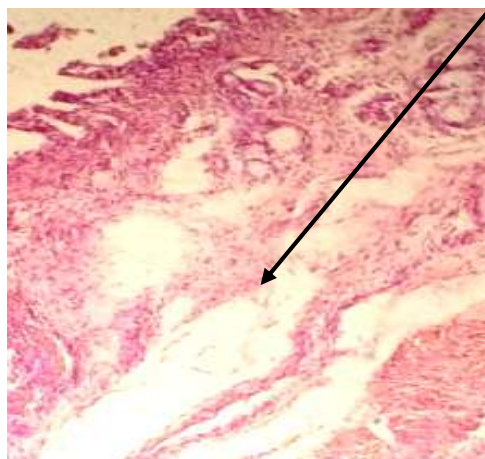


Рисунок 4 – Дистрофические изменения каемчатого эпителия тощей кишки опытной группы поросят (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 40$).

Анализ результатов гистоморфологических исследований желудочно-кишечного тракта показал, что появление диареи после рождения опытных групп поросят возможно связано с дистрофическими изменениями эпителиального (всасывательного) слоя ворсинок. Основные изменения характеризовались десквамацией эпителия, атрофии и разрушении ворсинок слизистой оболочки тонкого отдела кишечника. Все это значительно уменьшает всасывательную поверхность и усугубляет дистрофические изменения эпителиального слоя слизистой оболочки кишечника.

Гистологическая структура плаценты из опытной группы свиноматок по отношению к контрольной имеет проявления воспалительных реакций и изменения в виде некротических участков (рисунок 5).

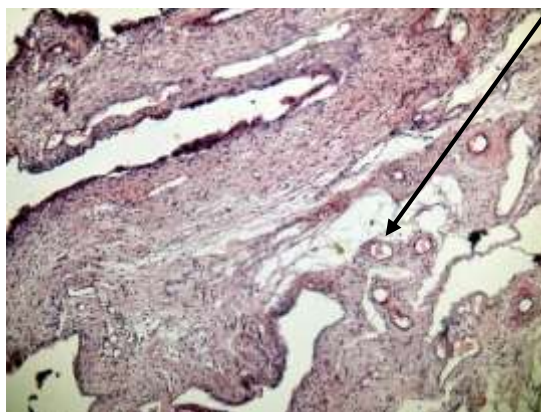


Рисунок 5 – Плацента опытной группы свиноматок. Очаговая атрофия, разрыхление стромальной основы, (окраска гематоксилин – эозином, ув. $\times 100$).

Наблюдается уменьшение диаметра кровеносных сосудов в наибольшей части плаценты. Поврежденные стенки сосудов провоцирует процесс тромбообразования на данных участках. Выявлены существенные лимфоидно-лимфоцитарные инфильтраты (рисунок 6).

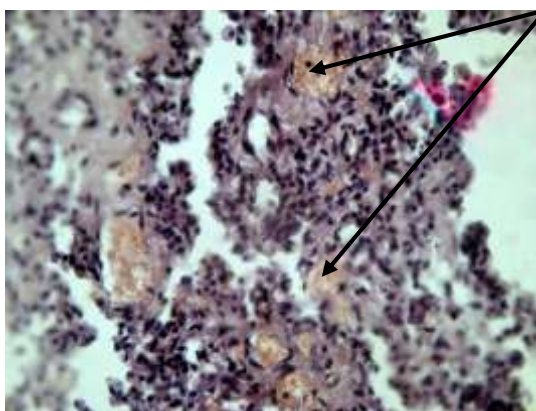


Рисунок 6 – Поствоспалительные лимфоидно-лимфоцитарные инфильтраты плаценты опытных групп свиноматок (окраска гематоксилин – эозином, ув. $\times 400$).

Данные изменения являются паталогическим процессом, указывающим на прямую связь в нарушении морфофункционального строения плаценты свиноматок с признаками изоиммунизации в фетоплацентарной системе, что ведет к серьезным изменениям функционального строения в функциональной системе «мать-плод-новорожденный».

В плодной части плаценты отмечаются очаговые нарушения гемодинамических характеристик сосудов, которые проявляются массивными кровоизлияниями (рисунок 7).

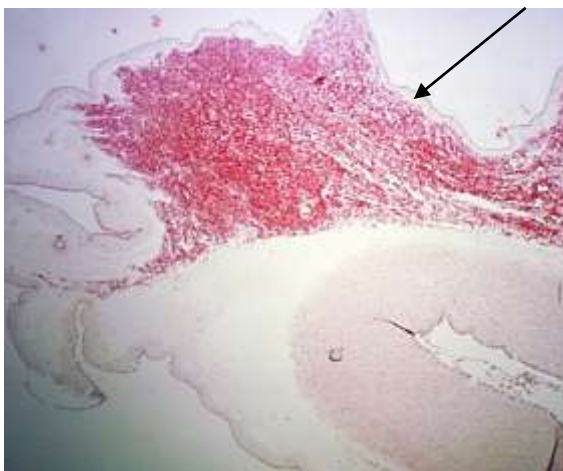


Рисунок 7 – Обширный экстравазат в стенке хориона плаценты свиноматки опытной группы (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 40$).

В опытных группах животных стенка хориона характеризовалась присутствием очаговых некрозов ворсин с наличием инфарктов, которые являются признаком нарушений материнского кровообращения, что в последствии является триггерным механизмом развития гипоксии у плода.

На сегодняшний день имеются многочисленные противоречивые сведения ученых (Care, A., Ross, R., Pickard, D., Weatherley, A., Garel, J., Manning, R., Allgrove, J., Papapoulos, S., O'Riordan, J., 1982) о регуляции обмена кальцием между материнским организмом и развивающимся плодом. Одни авторы (Care, A., 1997) связывают отложения кальция в тканях плаценты с нормативными физиологическими константами при построении скелета плода или показателем возрастной инволюцией. Другие исследователи (Wadsworth, J., Kronfeld, D., Ramberg, C., 1982) считают этот процесс глубоким дистрофическим изменением и относят к патологическим физико-химическим изменениям тканей плаценты с ощелачиванием окружающей среды.

При микроскопическом анализе отмечены многочисленные фокусы отложения солей кальция в тканях хориона. В одном случае, это были четко сформированные, в виде обособленных образований, кисты (рисунок 8 – А),

которые, по нашему мнению, являются нормой, так как служит депо для обмена и поступления кальция в ткани плода (рисунок 8 – Б).

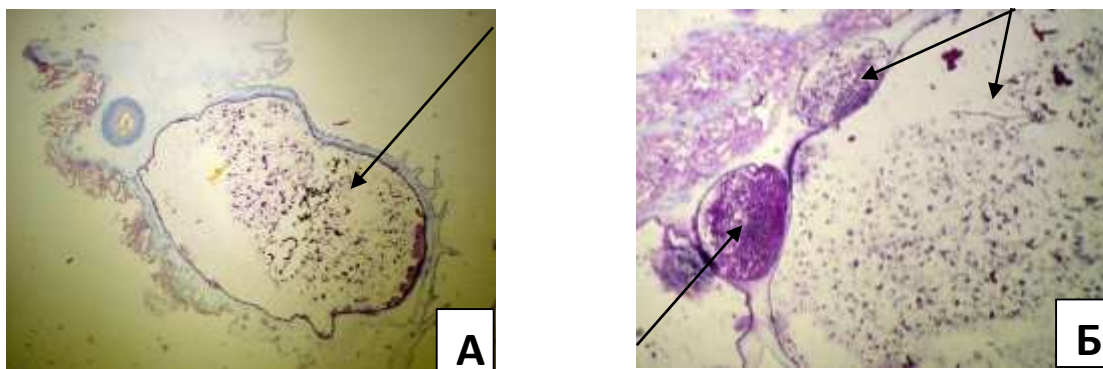


Рисунок 8 - А, Б. Кисты петрификатов в строме хориона плаценты свиноматок опытной группы (окраска по Маллори, ув. $\times 40$). А – хорион плода от свиньи № 5364; Б – хорион плода от свиньи № 5241.

При этом присутствовали очаги диффузного расположения солей кальция в виде конгломератов (рисунок 9 – А), вплоть до тотального замещения стромы хориона, что явилось причиной развития некротического процесса ворсин (рисунок 9 – Б), то есть имеет место патологический процесс петрификации тканей, который приводит к нарушению обменных процессов между матерью и плодом.

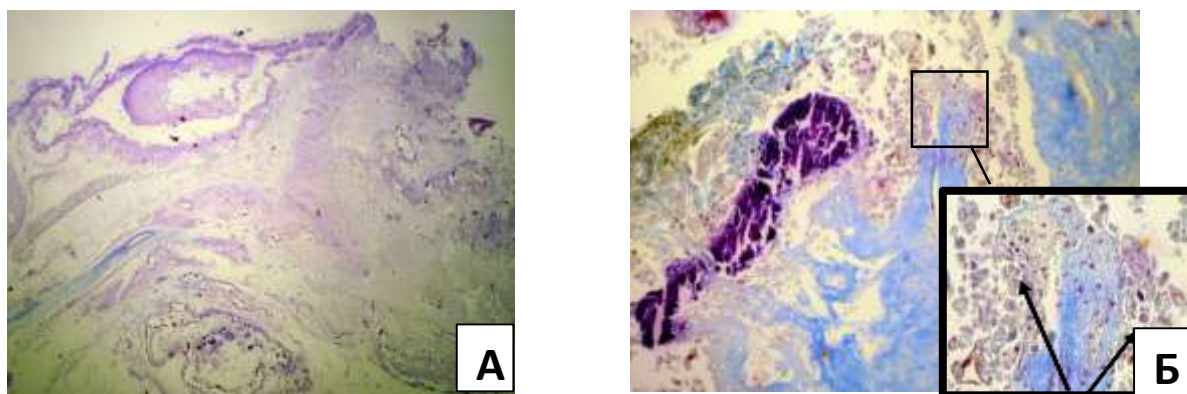


Рисунок 9 – А, Б. Диффузная локализация петрификатов в строме хориона с некрозом ворсинок от свиноматок опытной группы (окраска по Маллори, ув. $\times 200$). А – хорион от свиньи № 5392. Б – хорион от свиньи № 5274.

Кроме альтеративно-некротических процессов, в хорионе были отмечены также признаки процессов адаптации и компенсации. Так в некоторых случаях визуализировались области характерные для пролиферации синцитиотрофобласта с формированием синцитиальных почеч,

признаки компенсаторного ангиоматоза и отложения фибрина в межворсинчатых пространствах. Данные изменения отражают компенсаторно-приспособительные реакции организма на тканевом уровне при патологических состояниях в системе «мать-плацента-плод» при поздних сроках (во второй половине) беременности (рисунок 10).

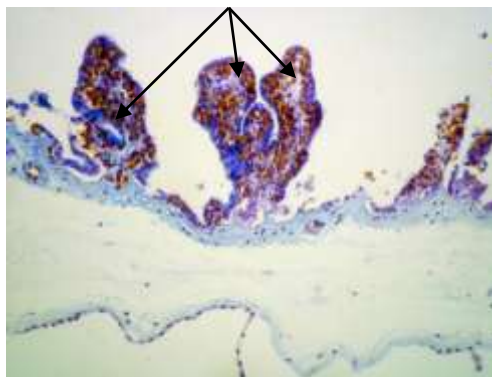


Рисунок 10 – Гиперплазия капилляров терминальных ворсин хориона плода от свиноматки опытной группы (окраска по Маллори, ув. $\times 200$).

Сформированные адаптивные процессы в опытной группе проявились также реактивными изменениями в тканях трофобласта. Обнаружены существенные изменения при формировании фетоплацентарного комплекса в виде порока развития (рисунок 11), связанного с нарушением структуры плодных оболочек в процессе формирования плаценты, а именно – эмбриональная эвентрация пупочного канатика хориона, которая характеризуется врождённым дефектом передней брюшной стенки плода. При данном изменении петли кишечника, выходят за пределы брюшной полости в просвет пуповины. Вместе с этим регистрируется ущемление петель кишечника, что привело к гиперемии сосудов и развитию застойного инфаркта (рисунок 11 – В). Данный порок развития приводит к мертворождению или рождению нежизнеспособного плода.

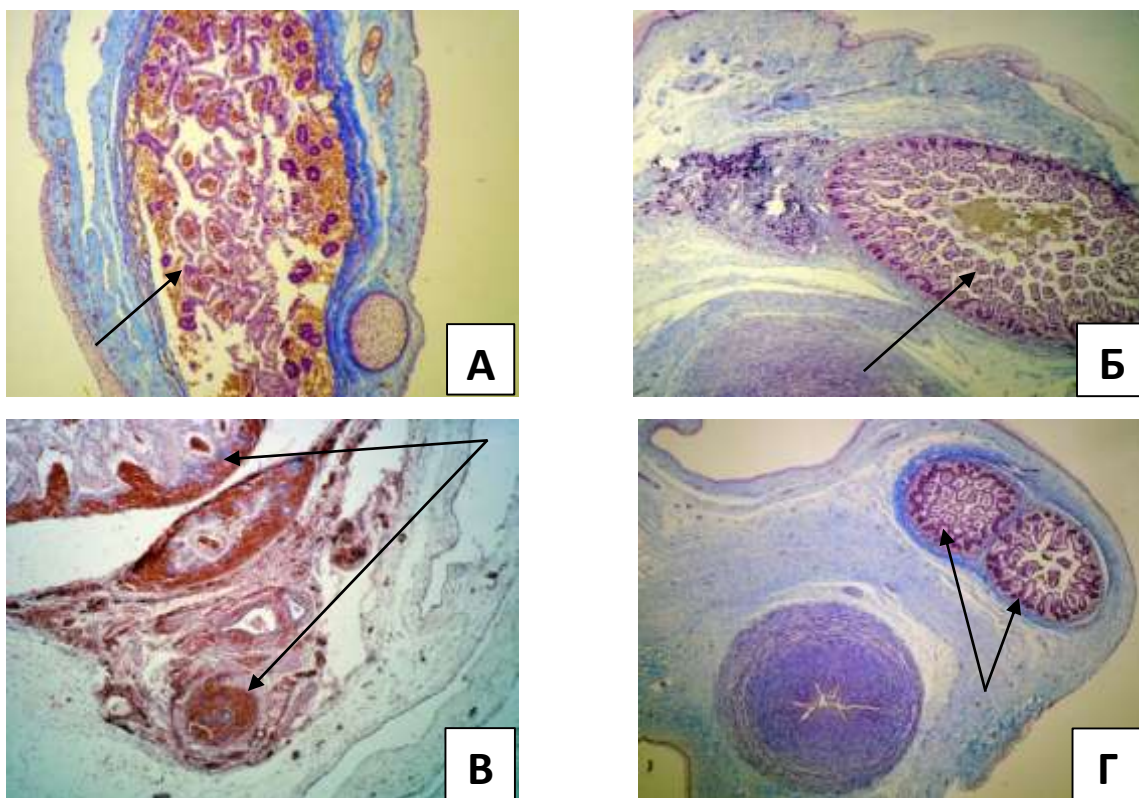


Рисунок 11 – А, Б, В, Г. Эмбриональная эвентрация пупочного канатика хориона плода. А – хорион плода от свиньи № 5213 (окраска по Маллори, ув.×100). Б, Г – хорион плода от свиньи № 5346 (окраска по Маллори, ув.×40). В – хорион плода от свиньи № 5274 (окраска по Маллори, ув.×100).

В печени новорожденных опытной группы выявлены островки экстрамедуллярного кроветворения, что является признаком незрелости организма (рисунок 12 – А).

Наличие в щитовидной железе фолликулов, заполненных коллоидом, вплоть до формирования кистозных расширений, характеризует низкие обменные процессы, возможно связанные с нарушением терморегуляции новорожденного организма (рисунок 12 – Б).

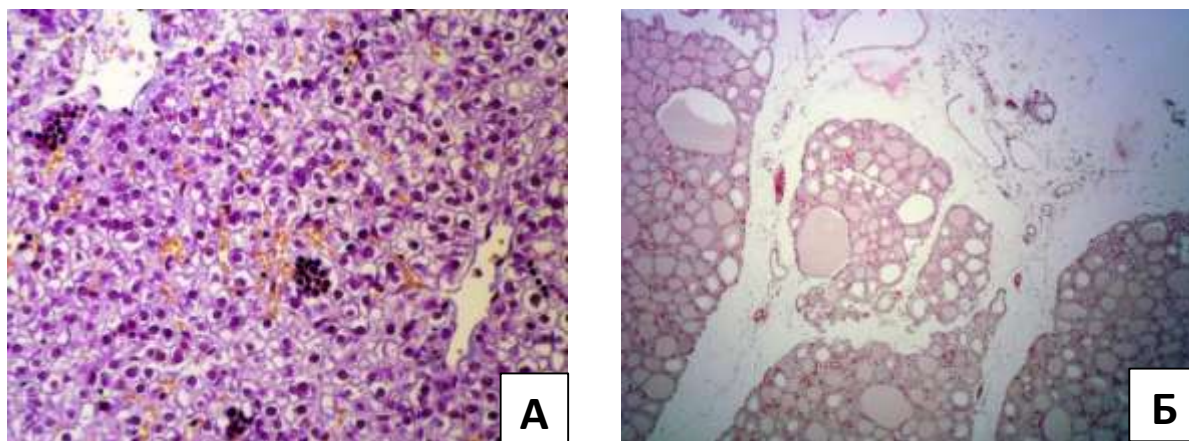


Рисунок 12 – А, Б. Строение печени и щитовидной железы поросят опытной группы.

А – Печень. Очаги экстрамедуллярного кроветворения плода. Мертворожденный самец (окраска по Маллори, ув. $\times 200$)

Б – Щитовидная железа. Гипофункция желез коллоидного типа, мертворожденная самочка (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$)

В почках выявлен тотальный некроз проксимальных извитых канальцев (рисунок 13), которые являются одним из основных элементов выделительной системы в процессе обратной реабсорбции низкомолекулярных веществ.

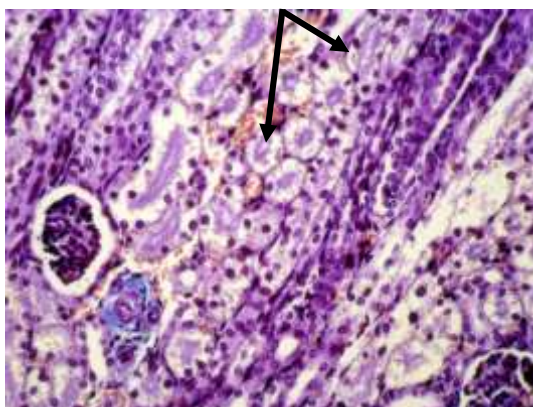


Рисунок 13 – Некроз эпителия проксимальных извитых канальцев почки. Мертворожденный самец (окраска по Маллори, ув. $\times 400$)

2.2.3. Оценка иммунореактивного и цитокинового профиля крови у новорожденных поросят в постнатальном онтогенезе при аллоиммунизации

Динамику формирования иммунологической реактивности поросят, оценивали по интенсивности образования антиэритроцитарных антител при аллоиммунизации.

Опыты проводили на 22 поросятах свиноводческого комплекса ООО «СВК», КФХ Великородный. Контрольные и опытные группы животных в возрасте от 27 до 204 сут. были сформированы в 5 возрастных групп: I - от 27 до 46 сут., II - от 45 до 53 сут., III - от 82 до 91 сут., IV - от 114 до 202 сут., V от 193 до 204 сут. В контрольной группе было 11 поросят, в опытной группе - 11 голов.

Становление иммунной реактивности у поросят определяли по продукции антител к антигенам эритроцитов. Донора к реципиентам подбирали по данным аттестации поросят с использованием 9 систем эритроцитарных антигенов при помощи 63 реагентов, изготовленных в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ВГНКИ) и прошедших сравнительные испытания.

Донором служила свинья № 5214 с относительно высокой иммуногенностью, имевшая на эритроцитах антиген. Поросята не имели этого антигена и должны были выработать против него антитела.

Поросят иммунизировали трехкратно внутримышечно цельной цитратной кровью свиноматки - донора в дозе по 2 мл. Промежуток между инъекциями составлял 7 сут. Перед иммунизацией у свиней исследовали сыворотку крови для обнаружения естественных антиэритроцитарных антител. На 7 сут после каждой инъекции у них брали образцы крови, выделяли сыворотку и определяли в ней содержание антител и их титр. По времени появления антител в сыворотке крови и их титру оценивали интенсивность иммунного ответа у поросят разных возрастных групп.

Гемолитические тесты сыворотки крови, полученные от поросят до начала опыта, не обнаруживали естественные антитела к эритроцитарным антигенам свиньи донора. Не было антител и в сыворотках крови поросят, полученных через 7 суток после введения первой донорской крови и только спустя 7 суток после второй инъекции в сыворотке крови некоторых поросят проявлялась гемолитическая активность (таблица 4).

Таблица 4 – Гемолитическая активность сыворотки крови поросят после второй иммунизации

Группа	№ группы	№ животного	Возраст поросят, сут	Титр антител при разведении сывороток					
				Н	2	4	8	16	32
Опыт	I	1079	27	0	0	0	–	–	–
Контроль		5674	27	0	0	0	–	–	–
Опыт		5649	38	44	44	0	–	–	–
Контроль		5651	38	0	0	0	–	–	–
Опыт		5650	39	0	0	0	–	–	–
Контроль		1059	39	0	0	0	–	–	–
Опыт	II	5624	45	44	44	0	0	–	–
Контроль		5625	45	44	44	0	0	–	–
Опыт		5622	46	44	44	0	0	–	–
Контроль		5627	46	44	44	44	0	–	–
Опыт	III	5541	82	0	0	0	0	–	–
Контроль		5539	82	0	0	0	0	–	–
Опыт		5535	85	44	44	44	0	–	–
Контроль		5532	85	44	44	44	0	–	–
Опыт	IV	5474	114	44	44	44	0	0	–
Контроль		5488	114	0	0	0	0	0	–
Опыт		5490	119	44	44	44	44	0	–
Контроль		5476	119	44	44	44	0	0	–
Опыт	V	5245	193	44	44	44	44	44	44
Контроль		5265	193	44	44	44	44	0	0
Опыт		5250	197	44	44	0	0	0	0
Контроль		5237	197	44	44	44	44	0	0

Примечание. Значение 44 обозначают полный лизис эритроцитов донора при двухкратной реакции; 0- отсутствие лизиса

Сыворотка поросят I возрастной группы, за исключением одного животного из опытной группы, не проявляла гемолитической активности, что указывает на незрелость их иммунной системы. В сыворотке поросят II-V групп четко обнаруживали иммунологическую реактивность, причем с увеличением возраста она усиливалась. Однако некоторые поросята 3-4

месячного возраста (№ 5541 и № 5539 из I группы, и № 5488 из IV группы) оказались неспособными вырабатывать антитела на введенный антиген.

Такая же картина наблюдалась и после третьей инъекции антигена, то есть через 21 сут. от начала иммунизации (таблица 5).

Таблица 5 – Гемолитическая активность сывороток поросят после трехкратной иммунизации

Группа	№ группы	№ животного	Возраст поросят, сут	Титр антител при разведении сывороток										
				Н	2	4	8	16	32	64	128	256	512	
Опыт	I	1079	34	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–	
Контроль		5674	34	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–	
Опыт		5649	45	44	44	44	44	0	–	–	–	–	–	
Контроль		5651	45	0	0	0	0	0	–	–	–	–	–	
Опыт		5650	46	0	0	0	0	0	–	–	–	–	–	
Контроль		1059	46	0	0	0	0	0	–	–	–	–	–	
Опыт	II	5624	52	44	44	+4	0	0	0	–	–	–	–	
Контроль		5625	52	44	44	44	+4	0	0	–	–	–	–	
Опыт		5622	53	44	44	44	+4	0	0	–	–	–	–	
Контроль		5627	53	44	55	44	44	+4	0	–	–	–	–	
Опыт	III	5541	89	0	0	0	0	0	0	–	–	–	–	
Контроль		5539	89	0	0	0	0	0	0	–	–	–	–	
Опыт		5535	92	44	+4	+4	0	0	0	–	–	–	–	
Контроль		5532	92	44	44	+4	+4	0	0	–	–	–	–	
Опыт	IV	5474	121	0	0	0	0	0	0	–	–	–	–	
Контроль		5488	121	44	+4	+4	0	0	0	0	–	–	–	
Опыт		5490	126	44	44	44	44	+4	+4	–	–	–	–	
Контроль		5476	126	44	44	44	44	44	44	44	44	+4	0	
Опыт	V	5245	200	44	44	44	44	44	44	44	44	44	+4	
Контроль		5265	200	+4	+4	0	0	0	0	0	0	0	0	
Опыт		5250	204	44	44	44	44	44	44	44	44	+3	0	0
Контроль		5237	204	44	44	44	44	44	44	44	44	+4	0	0

Примечание. Значения 44 обозначают полный лизис эритроцитов донора при двухкратной реакции; 0- отсутствие лизиса

Поросята I группы, за исключением двух особей, не вырабатывали антитела, в более старшем возрасте реактивными были те же животные, что и после второго введения антигена. В обоих случаях получены сходные результаты. Несовпадение было только в одном случае (после третьей инъекции антигена, дополнительно появилась активность сыворотки у одной свиньи V группы).

У некоторых поросят становление иммунной системы задерживалось до 3 мес. (№5541 и № 5539) и даже до 4 мес. (№5488), что, очевидно,

свидетельствует о существовании индивидуальных особенностей. Наиболее интенсивные реакции на введение антигена отмечались у животных в более старшем возрасте.

В подтверждение проведенного исследования установлена выраженная местная реакция на аллоиммунизацию. Устойчивая местная кожная реакция наблюдалась у большинства опытных групп поросят после введения изоантигенов путем внутрикожных инъекций, характеризующихся переменным локальным покраснением (рисунок 14).



Рисунок 14 – Первичная кожная реакция на подкожное введение изоантигена

Однако у некоторых групп животных (в возрасте 21 дня) наблюдалось более выраженная кожная реакция (степень 2 и 3) (рисунок 15), чем после первичной аллоиммунизацией. Эта кожная реакция, от умеренной до тяжелой, была заметна через 5 дней после аллоиммунизации (рисунок 16), но полностью исчезла через две недели после повторной аллоиммунизации. Местной реакции после в/м введения не наблюдалось.



Рисунок 15 – Выраженная кожная реакция на подкожное введение изоантигена через 1 день



Рисунок 16 – Выраженная кожная реакция на подкожное введение изоантигена через 7 дней

Клеточный иммунный ответ после аллоиммунизации и контрольного введения изоантигенов оценивали по проценту положительных клеток, окрашивающих IFN- γ или TNF, в различных субпопуляциях Т-клеток (Th, Tm, Tcyto) и NK-клеток, повторно стимулированных *in vitro*.

Одиночные агонисты TLR (TLR 1/2, 7/8, 9) и комбинации агонистов TLR (TLR 1/2 + 9 и TLR 1/2 + 7/8 + 9) использовали для стимуляции неонатальных мононуклеаров периферической крови для определения их активности *in vitro* в отношении индукции цитокинов.

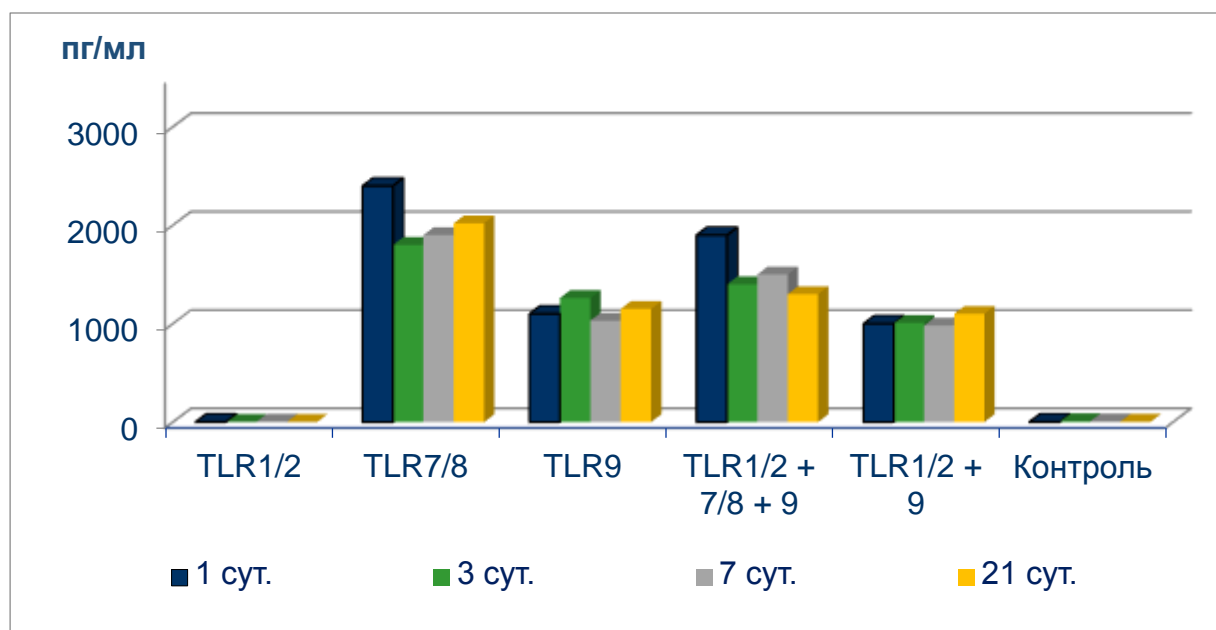


Рисунок 17 – Тестирование супернатантов на IFN- γ

Ответы IFN- γ и IL-12p40 в основном вырабатывались после стимуляции TLR 7/8 и 9 и после стимуляции обеими комбинациями (TLR 1/2 + 9 и TLR 1/2

+ 7/8 + 9), где уровни IL-12p40 были высокими, но ниже уровня IFN- γ , по сравнению с не стимулированными контрольными образцами (рисунок 17 и рисунок 18).

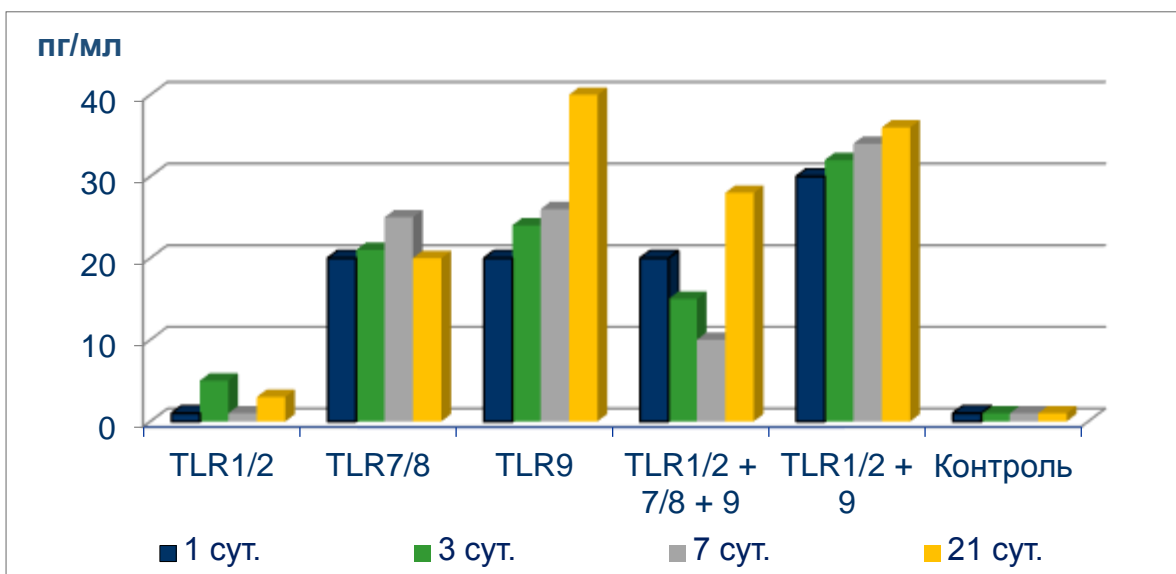


Рисунок 18 – Тестирование супернатантов на IFN-12p40

Высокие уровни IFN- α наблюдались только после стимуляции TLR 9 и комбинации TLR 1/2 + 9. Однако ответ уменьшился, когда TLR 1/2 и TLR 7/8 были добавлены к стимуляции TLR 9 (рисунок 19).

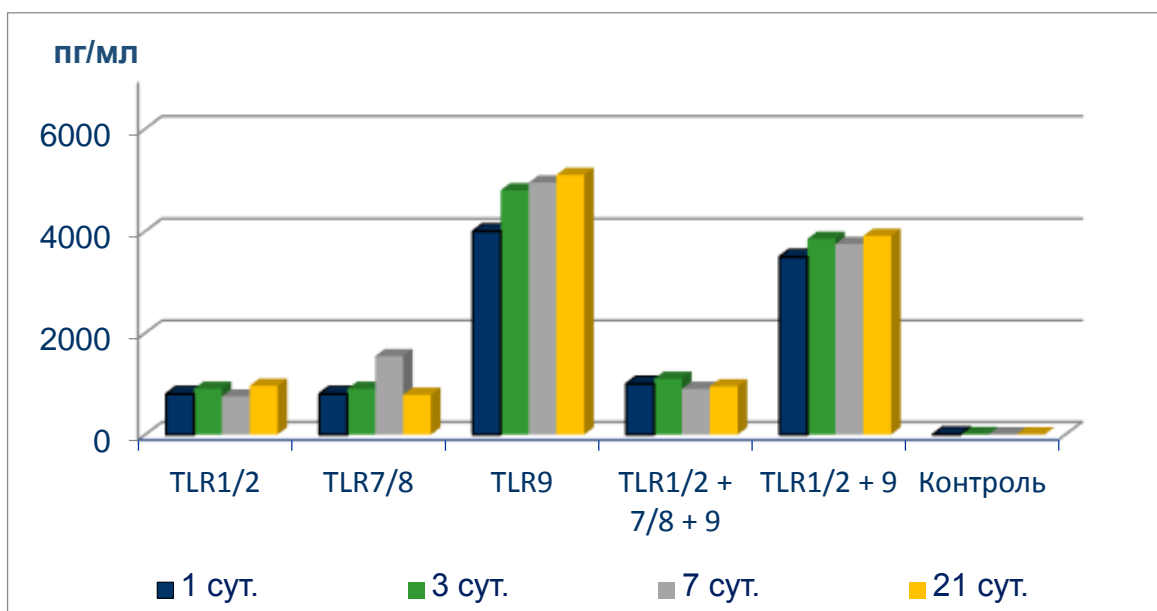


Рисунок 19 – Тестирование супернатантов на IFN- α

Цитокиновый ответ оценивали после стимуляции изоантигенными агонистами TLR у новорожденных свиней, 3-дневных поросят, 7-дневных

поросят, 21-дневных поросят (n=15) при установлении различных агонистов Toll-подобных рецепторов (TLR 1/2, TLR 7/8 или TLR 9) и комбинациями агонистов TLR (TLR 1/2 + 7/8 + 9 и TLR 1/2 + 9). Супернатанты тестировали на IFN- γ , IL-12p40, IFN- α , IL-4, IL-1 β , IL-6, IL -10, IL-8 и TNF с помощью мультиплекса Luminex.

Нами выявлено, что общий ответ IL-4 был низким, но значительно увеличивался у опытной группы поросят в различных возрастных периодах, за исключением стимуляции TLR 1/2 (рисунок 20).

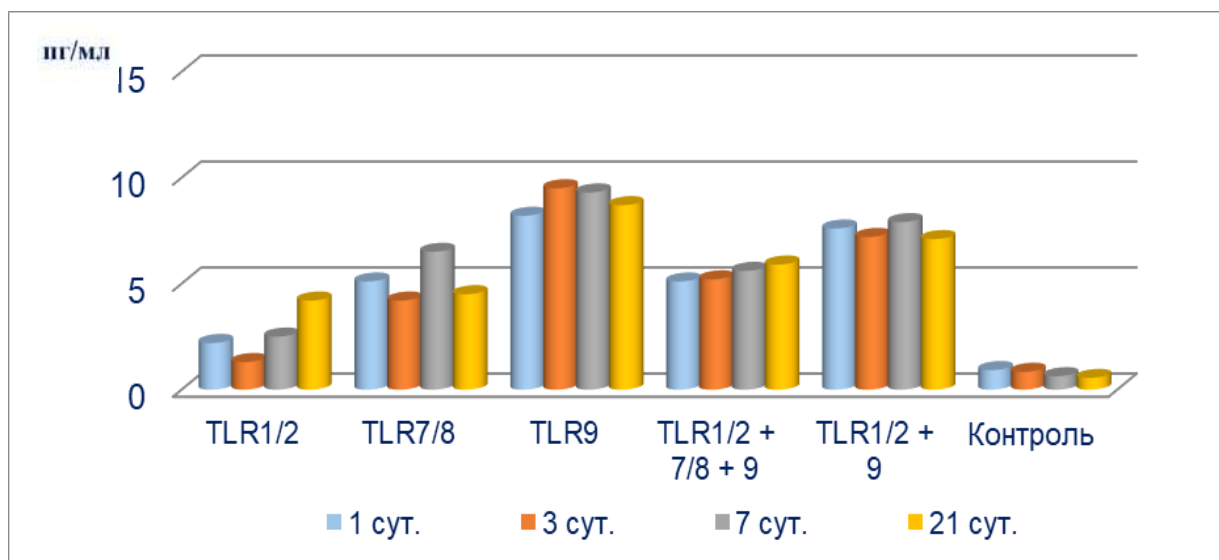


Рисунок 20 – Тестирование супернатантов на IL-4

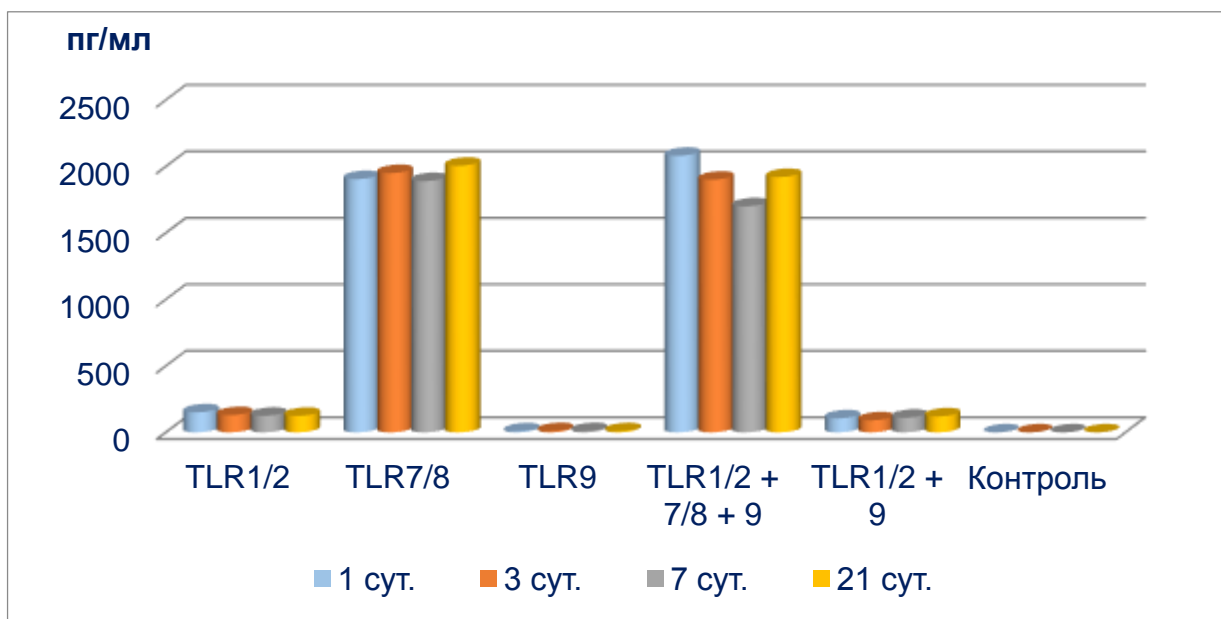


Рисунок 21 – Тестирование супернатантов на IL-1 β

Значительно повышенные уровни IFN- γ , IL-12p40, IL-4, IL-1 β , IL-6 и IL-10 индуцировались при наличии TLR 7/8 (рисунок 17-18 и рисунок 20-23), по сравнению с не стимулированными контрольными образцами.

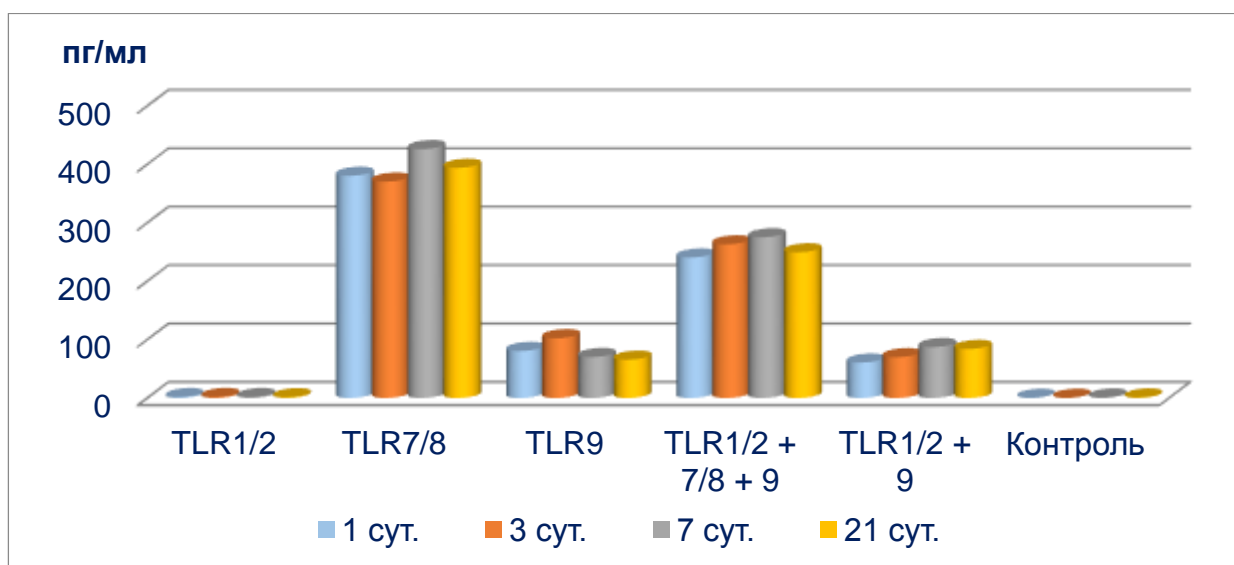


Рисунок 22 – Тестирование супернатантов на IL-6

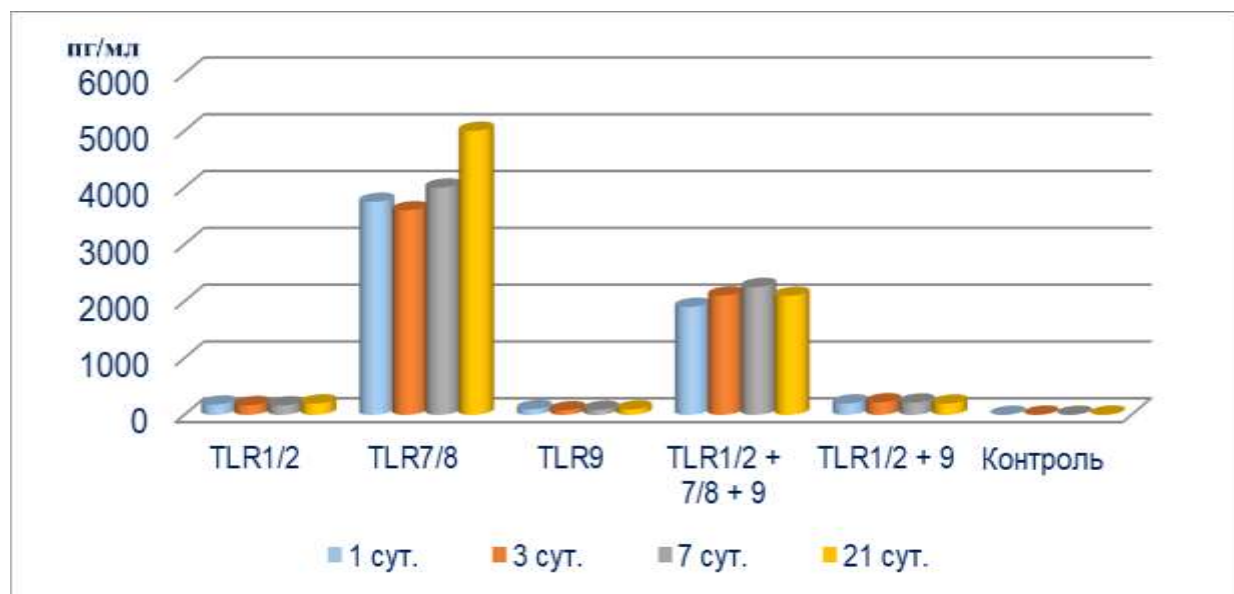


Рисунок 23 – Тестирование супернатантов на IL-10

Примечательно, что только стимулы, содержащие TLR 7/8, вызывали значительное увеличение IL-1 β , IL-6 и IL-10. Напротив, агонист TLR 1/2 был наименее активным из трех TLR для индукции этой группы цитокинов. Повышенные уровни IL-8 наблюдались по смешанному типу в опытных группах.

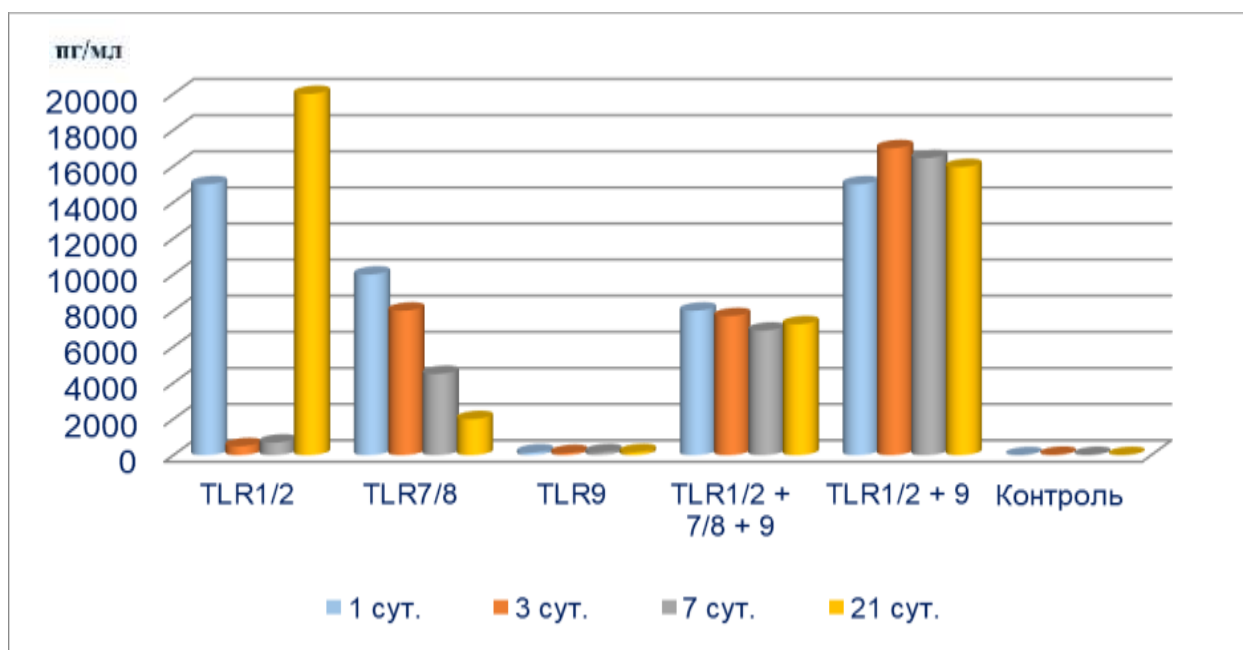


Рисунок 24 – Тестирование супернатантов на IL-8

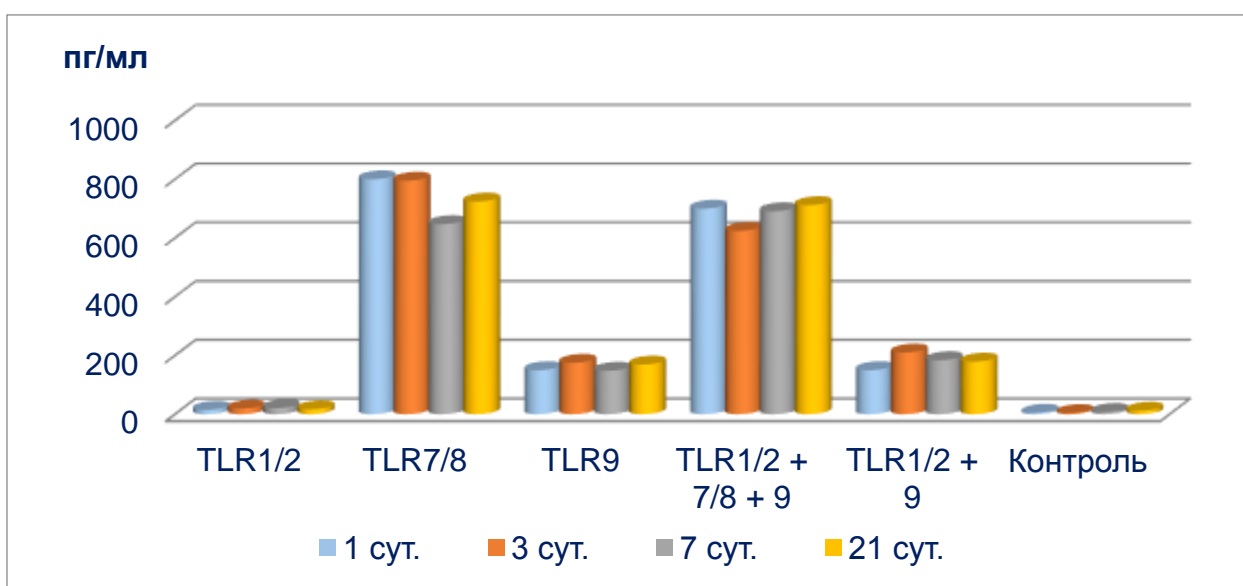


Рисунок 25 – Тестирование супернатантов на TNF

В целом, комбинация агонистов TLR 1/2 + 7/8 + 9 стимулировала у опытных животных продукцию значительных уровней IFN- γ , IL-12p40, IL-4, IL-1 β , IL-6 и IL-10, по сравнению с нестимулированными контрольными образцами, а агонист TLR 1/2 показал минимальный потенциал для индукции продукции цитокинов, по сравнению с агонистами TLR 7/8 и 9 (рисунок 24-25).

После аллоиммунизации в исследованиях не обнаружили значительного внутриклеточного окрашивания на TNF и IFN- γ после стимуляции изоантигеном в различных субпопуляциях Т-клеток и NK-клеток ни в одной из измеряемых групп.

Через две недели после повторной аллоиммунизации в опытных группах, по сравнению с интактными животными, наблюдалось значительное увеличение процента IFN- γ -позитивных клеток после аллоиммунизации во всех субпопуляциях Т-клеток и NK-клеток.

Общий процент клеток с окрашиванием TNF (в среднем $<0,05\%$) был значительно ниже, чем при окрашивании IFN- γ (в среднем $2,0\text{--}5,0\%$). Только субпопуляции Th и Tm показали значительное увеличение процента TNF-позитивных клеток, по сравнению с контрольной группой, как обозначено при специфических внутриклеточных ответах IFN- γ (рисунок 26).

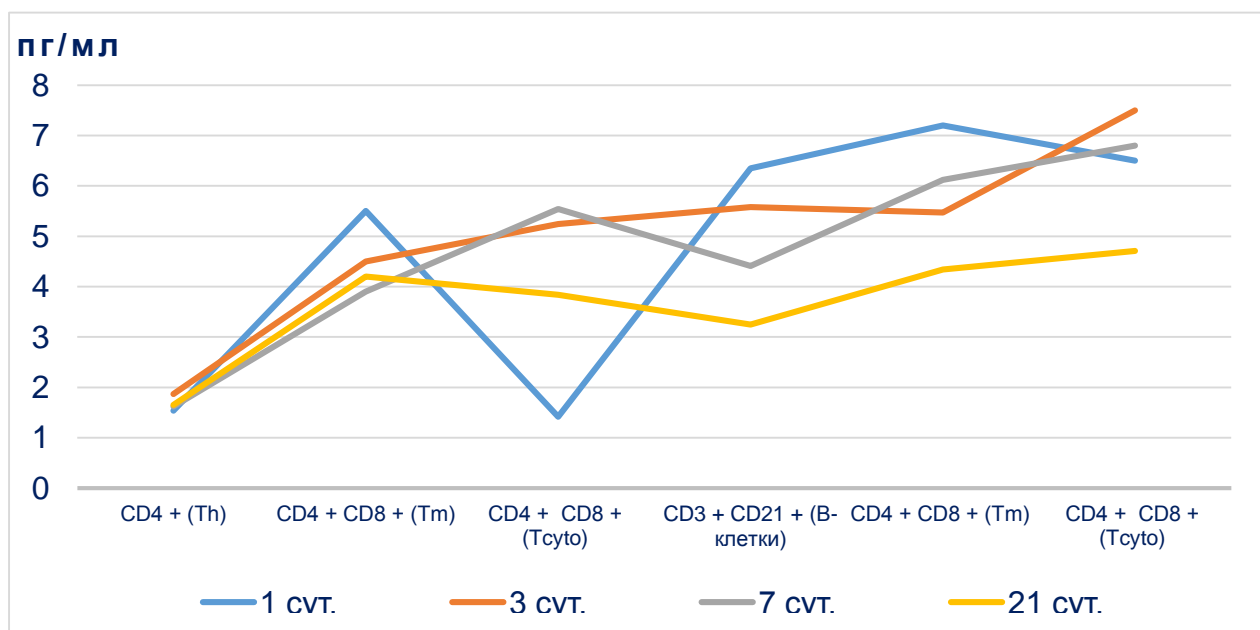


Рисунок 26 – Специфические внутриклеточные ответы IFN- γ

Специфичный для изоантигена ответ IFN- γ после повторной стимуляции *in vitro* у неаллоиммунизированных или аллоиммунизированных против изоантигена свиноматки с использованием различных адьювантов (ISA29, SWE, TLRa и SWE + TLRa) и кожной аллоиммунизации (skiSE + TLRa).

Процент положительных IFN- γ клеток в различных субпопуляциях Т-клеток (CD4 + (Th), CD4 + CD8 + (Tm), CD4 – CD8 + (Tcyto)) и NK-клеток (CD3– CD8+) были проанализированы через 2 недели после повторной аллоиммунизации через одну неделю после контрольного введения изоантигена.

Через семь дней после контрольного введения изоантигена все аллоиммунизированные животные показали значительно более низкий процент IFN- γ -позитивных клеток после стимуляции в подмножествах Th, Tm и Tcyto, по сравнению с интактными животными. Это снижение не было значимым для NK-клеток. Никаких значительных внутриклеточных ответов TNF, через семь дней после введения изоантигенов, не наблюдалось ни в одной из групп.

Установлено, что процентное содержание (относительный уровень) различных подмножеств Т-клеток (Tm и Tcyto), NK-клеток и В-клеток в нестимулированных антигенами через 7 и 21 дней после введения изоантигенов, при этом процент клеток Tm значительно увеличился между 7 и 21 днями после введения изоантигена в группах исследуемых животных.

2.2.4. Оценка динамики становления иммунобиологического статуса свиноматок с высоким уровнем изоиммунных антител

Оценка иммунобиологического статуса животных, по результатам проведенных исследований, отражает различия степени иммунологической реактивности свиноматок опытных (n=30) и контрольной групп (n=30) (таблица 6).

У животных с пониженной иммунологической реактивностью (опытная группа) меньше содержалось эритроцитов на 15,6 %, гемоглобина на 8,5 % и лейкоцитов на 55,4 %, чем у контрольной группы.

Установлено, что бактерицидная активность у свиноматок опытной группы была выше, чем у контрольной на 75,9 % и составляла 45,2 %, а по лизоцимной активности различия между группами животных были незначительными.

Таблица 6 – Показатели иммунологической реактивности, морфологического состава и естественной резистентности свиноматок

Показатели	Единица измерения	Группы животных		Достоверность Р
		опытная М±m	контрольная М±m	
Индекс реактивности	лог ²	0,62±0,05	0,78±0,02	<0,05
Эритроциты	×10 ¹² /л	11,50±0,32	13,29±0,35	<0,01
Гемоглобин	г/л	94,00±1,80	102,00 ±2,60*	<0,01
СОЭ	мм/ч	10,80±0,65	9,80±0,41	>0,05
Лейкоциты	×10 ⁹ /л	5,60±0,52	8,70±0,61*	<0,001
Лизоцимная активность крови	%	12,40±1,81	15,90±2,33	>0,05
Бактерицидная активность крови	%	45,20±5,26*	25,70±4,86	<0,01
Общий белок	г/л	80,40±1,70	78,00±2,40	>0,05
Титр антител	лог ²	1,86±0,03	1,98±0,05	<0,05
*P≤0,05 – достоверность различий с контрольной группой				

В опытной группе индекс иммунологической реактивности составил 0,62±0,05, а в контрольной (условно здоровые животные) 0,78 ± 0,02. При

вероятности суждения $P < 0,05$, значение критерия разности средних величин составило 2,04.

Имели место различия по соотношению отдельных видов лейкоцитов – нейтрофилов и моноцитов (таблица 7). Гемоцитологический коэффициент (отношение зернистых лейкоцитов к незернистым) у опытной группы был ниже ($0,14 \pm 0,03$), чем у животных контрольной группы ($0,56 \pm 0,09$) в 4 раза.

Таблица 7 – Соотношение отдельных видов лейкоцитов у свиноматок

Группа животных	Лейкоформула						Гемоцитологический коэффициент
	Б	Э	П	С	Л	М	
Опытная	-	5	48	580	4879	91	$0,14 \pm 0,03$
Контрольная	-	33	415*	2368*	5701	134	$0,56 \pm 0,09$

* $P \leq 0,05$ – достоверность различий с контрольной группой

Полученные результаты исследования биохимического и морфологического состава крови у свиноматок, подверженных сенсibilизации антигенами плода имели существенные различия (таблица 8). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у опытных свиноматок, в отличие от контрольной группы, отмечается более выраженная гипогликемия. Так, количество глюкозы в крови у них было меньше на 0,1 моль/л.

Таблица 8 – Биохимические и морфологические показатели крови животных опытной и контрольной группы свиноматок

Показатели	Ед. изм.	Контрольная группа	Опытная группа	P
GLUC	ммоль/л	$2,46 \pm 0,07$	$1,90 \pm 0,08$	$>0,05$
RBC	$1 \cdot 10^{12}/л$	$5,53 \pm 0,07$	$3,67 \pm 0,21$	$<0,001$
RDW	мкм	$5,34 \pm 0,05$	$5,64 \pm 0,08$	$<0,01$
MCV	фл	$58,33 \pm 1,20$	$62,74 \pm 1,22$	$>0,05$
HCT	л/л	$0,32 \pm 0,01$	$0,123 \pm 0,010$	$<0,001$
HGB	г/л	$110,70 \pm 2,50$	$75,3 \pm 4,1$	$<0,001$
MCH	пг	$19,26 \pm 0,36$	$20,64 \pm 0,85$	$>0,05$
MCHC	г/дл	$34,32 \pm 0,69$	$32,90 \pm 1,10$	$>0,05$
CPB	фл	$1,10 \pm 0,02$	$1,14 \pm 0,05$	$>0,05$

P – достоверность различий с контрольной группой

У опытных групп животных наблюдались более выраженные нарушения в морфологическом составе крови. Число эритроцитов у этих свиноматок, по

сравнению с контрольными, было ниже на 50,7 % ($P < 0,001$), гематокритная величина - на 162,6 % ($P < 0,001$), а уровень гемоглобина - на 47,6 % ($P < 0,001$).

Что касается среднего диаметра эритроцитов, то у опытной группы свиноматок этот показатель был достоверно выше, чем у контрольной группы. Средний объем одного эритроцита у животных из опытной группы также был достоверно больше, в сравнении с контрольной. В крови свиноматок из опытной группы отмечали изменения и в среднем содержании и средней концентрации гемоглобина в одном эритроците, однако установленные различия в этих показателях, по сравнению с контрольной группой, были недостоверными.

При исследовании гематологических показателей крови у поросят опытных и контрольных групп установлены различия по содержанию гемоглобина, гематокриту, абсолютному и относительному содержанию эритроцитов.

На графике рисунок 27 видно, что изменения уровня гемоглобина у опытных групп поросят снижены основные гематологические показатели. Так уровень гемоглобина (независимо от сезона года) после рождения и до 3-месячного возраста не достигает нижней границы физиологической нормы.

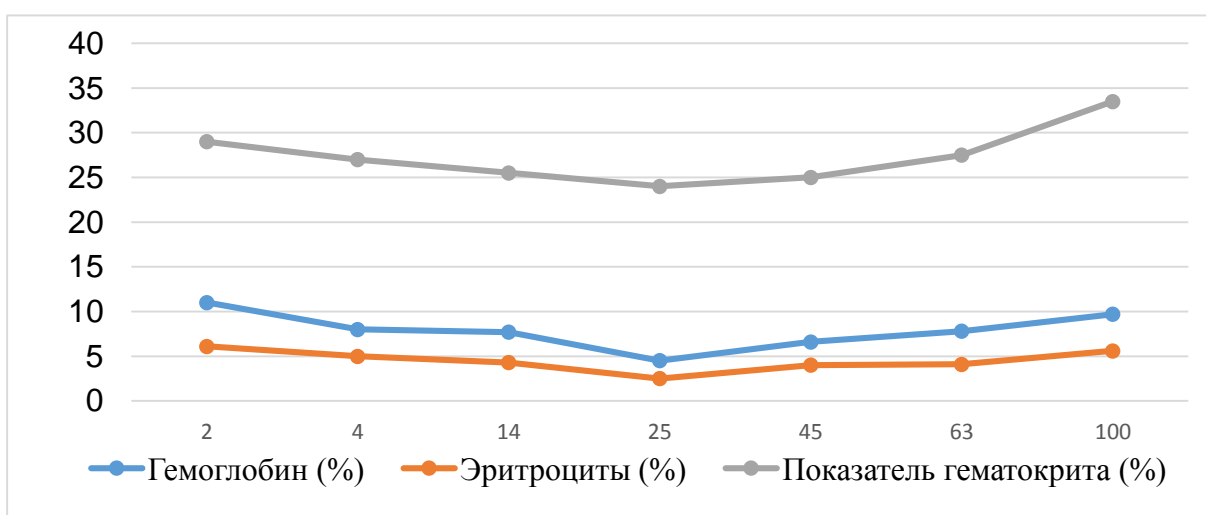


Рисунок 27 – Изменение гематологических показателей крови поросят

Важно также отметить особенность течения анемии у поросят, полученных от группы свиноматок с высокой степенью сенсibilизации

антигенами плода. Сразу после рождения у опытных поросят наблюдаются более низкие показатели уровня гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита (8,5 г%, 4,56 млн/мм³, 30,4%) по сравнению с аналогичными показателями контрольных животных (10,5 г%, 5,55 млн/мм³, 34,8%).

В последующем, как показывают экспериментальные данные, признаки алиментарной анемии опытных поросят значительно выражены. Так на третий день жизни среднее содержание гемоглобина равно 7 г%, количество эритроцитов – 3,67 млн/мм³, уровень гематокрита – 26,2 %, а на 24-й день жизни – 4,0 г%, 3,06 млн/мм³ и 20,6% соответственно.

В день опороса и через 10 дней после него брали по 5 проб крови от свиноматок и новорожденных поросят опытной и контрольной групп (таблица 9).

Таблица 9 – Биохимические показатели крови свиноматок и поросят

Показатели	Ед. изм.	Группы животных			
		Контрольная		Опытная	
		в день опороса (рождения)	через 10 дней	в день опороса (рождения)	через 10 дней
Свиноматки					
Каротин	мг %	0,25±0,04	0,284±0,032	0,320±0,075	0,316±0,032
Резервная щелочность	об % CO ₂	32,56±0,35	36,69±0,46	40,57±0,49	43,57±0,98
Глюкоза	мг %	36,90±1,96	38,60±1,28	41,70±1,20	44,60±2,17
Кальций	мг %	9,33±0,82	9,80±0,84	10,60±0,48	10,73±0,74
Неорганический фосфор	мг %	3,80±0,52	3,97±0,44	4,37±0,47	4,60±0,33
Общий белок	г %	6,30±0,35	7,20±0,33	7,25±0,44	8,20±0,94
Белки, адсорбир. на зимозане	мг %	43,70±0,66	49,60±0,43	62,30±0,66	59,40±0,36
Поросята					
Каротин	мг %	–	0,048±0,019	–	0,125±0,02
Резервная щелочность	об % CO ₂	46,48±2,87	48,48±1,75	50,59±2,84	51,17±3,44
Глюкоза	мг %	35,60±1,86	37,20±1,52	43,30±2,27	46,60±2,18
Кальций	мг %	7,20±1,43	9,2±0,27	9,60±0,33	11,44±1,33
Неорганический фосфор	мг %	4,40±0,36	4,66±0,32	4,10±0,66	4,84±0,66
Общий белок	г %	5,80±0,66	6,10±0,80	6,55±0,33	6,41±0,52
Белки, адсорбир. на зимозане	мг %	36,50±0,22	47,00±0,47	41,00±0,81	50,50±0,27
*P≤0,05 – достоверность различий с контрольной группой					

Из данных, представленных в таблице 9, видно, что в опытной группе у свиноматок все показатели были выше, чем в контрольной группе, и в день опороса, и на 10-й день лактации. Увеличилось содержание каротина, глюкозы, кальция, неорганического фосфора, резервной щелочности, общего белка и белков естественной резистентности, что свидетельствует об улучшении обменных процессов в организме свиноматок.

У поросят, родившихся от опытных свиноматок, все исследуемые показатели крови были выше, чем у поросят контрольной группы и были в пределах нормы, кроме каротина. Содержание каротина было значительно низким в 10-дневном возрасте, а при рождении он вообще отсутствовал, что не могло не сказаться на общей резистентности организма.

Таким образом, изменение иммунологических показателей у свиноматок с различным уровнем сенсibilизации антигенами плода было выражено за счет динамического изменения морфологического состава и белковой картины крови, а также некоторых показателей естественной резистентности, что позволило установить сопряженность между индексом иммунологической реактивности с одной стороны и физиологическим состоянием с другой. Это дает основание считать, что степень сенсibilизации антигенами плода объективно отражает состояние иммунологической реактивности организма и может использоваться при массовом обследовании поголовья.

2.2.5 Результаты изучения напряженности иммунитета у поросят от свиноматок различной степени сенсибилизации антигенами плода

Изучение напряженности иммунитета у исследованных животных (опытная группа $n=12$ и контрольная группа $n=12$) проводили по оценке поствакцинального иммунитета у новорожденных поросят от групп свиноматок разной степени сенсибилизации плодовыми антигенами. Исследования выполнили на группах животных с 7 дневного возраста до 6 месяцев с использованием антигена - ORF2 инактивированной вакцины против цирковирусной инфекции свиней. Возбудителем данной инфекции является ДНК-содержащий вирус из рода *Circovirus* семейства *Circoviridae*.

Группы поросят иммунизировали однократным введением вакцины внутримышечно в область шеи за ухом в объеме 1 мл. Иммунитет оценивали по уровню вируснейтрализующих антител в сыворотке крови животных в период 1, 2, 6 месяцев. Титр антител определяли в реакции нейтрализации по общепринятой методике, используя двукратные разведения сыворотки и постоянную дозу. Вируснейтрализующую активность сывороток выражали в логарифмах (\log^2) ИПМА (иммунопероксидазный монослойный анализ).

На 30-й день после иммунизации в дозе 1 мл, титры антител составляли от $1,36 \pm 0,19$ до $4,28 \pm 0,59 \log^2$ среди поросят с высокой степенью сенсибилизации и от $3,13 \pm 0,29$ до $5,66 \pm 0,24 \log^2$ среди поросят с низкой степенью сенсибилизации. После контрольного исследования в опытной группе не было выявлено животных устойчивых к иммунодефицитному состоянию.

Анализ результатов исследования активности сывороток крови однократно иммунизированных животных показал, что титры антител у отдельных животных существенно отличаются. Установлено, что введение вышеуказанного антигена в значительной степени нивелирует индивидуальную иммунореактивность животных и стимулирует выработку антител в повышенных титрах. Относительная активность определяемого антигена ORF2 в контрольной группе достоверно была снижена до 1,00 ед.

протективного действия, при этом в опытной группе она (тест ELISA) превышала 3,75 ед.

С учетом этого факта, в сравнительном опыте были исследованы сыворотки крови двух групп животных через 30, 60, 180 дней после однократной вакцинации. При этом отмечено, что средние показатели титров антител по группам отличались значительно: $4,05 \pm 0,36 \log^2$ в контроле и $5,97 \pm 0,29 \log^2$ у опытных особей, а индивидуальные показатели колебались от $1,36 \pm 0,19$ до $6,15 \pm 0,41 \log^2$ среди животных контрольной группы и от $3,07 \pm 0,49$ до $8,25 \pm 0,21 \log^2$ у животных опытной группы (таблица 10).

Таблица 10 – Вируснейтрализующая активность сывороток крови однократно иммунизированных поросят

Титры антител (\log^2)							
№ ж-ых	Контрольная группа			№ ж-ых	Опытная группа		
	сроки				в днях		
	30-й	60-й	180-й		30-й	60-й	180-й
0238	$4,28 \pm 0,59$	$4,5 \pm 0,26$	$5,31 \pm 0,52$	0198	$5,66 \pm 0,24$	$6,23 \pm 0,39$	$7,02 \pm 0,14$
0411	$1,36 \pm 0,19$	$1,63 \pm 0,14$	$4,69 \pm 0,31$	0344	$4,48 \pm 0,19$	$5,78 \pm 0,31$	$8,11 \pm 0,12$
0495	$2,18 \pm 0,35$	$5,35 \pm 0,55$	$4,65 \pm 0,22$	0279	$4,76 \pm 0,37$	$5,83 \pm 0,11$	$6,67 \pm 0,16$
0373	$3,78 \pm 0,39$	$6,33 \pm 0,45$	$6,15 \pm 0,41$	0407	$4,48 \pm 0,36$	$5,56 \pm 0,18$	$8,25 \pm 0,21$
0175	$2,57 \pm 0,41$	$5,59 \pm 0,21$	$6,06 \pm 0,37$	0074	$4,78 \pm 0,44$	$5,75 \pm 0,39$	$7,54 \pm 0,37$
0369	$3,12 \pm 0,37$	$4,78 \pm 0,54$	$5,98 \pm 0,27$	0223	$4,23 \pm 0,13$	$6,78 \pm 0,49$	$7,07 \pm 0,23$
0146	$3,75 \pm 0,17$	$5,82 \pm 0,42$	$4,66 \pm 0,51$	0401	$5,02 \pm 0,17$	$6,22 \pm 0,44^*$	$6,98 \pm 0,41^*$
0452	$1,42 \pm 0,26$	$3,08 \pm 0,53$	$4,28 \pm 0,24$	0212	$5,17 \pm 0,15$	$6,23 \pm 0,16$	$6,89 \pm 0,54$
0171	$1,72 \pm 0,46$	$4,33 \pm 0,15$	$4,06 \pm 0,31$	0166	$3,78 \pm 0,33$	$5,52 \pm 0,41$	$8,09 \pm 0,51$
0442	$2,05 \pm 0,21$	$2,34 \pm 0,39$	$5,26 \pm 0,11$	0354	$3,13 \pm 0,29$	$6,33 \pm 0,32$	$6,95 \pm 0,19$
0378	$2,84 \pm 0,48^*$	$5,69 \pm 0,55^*$	$4,32 \pm 0,47$	0092	$3,07 \pm 0,49$	$5,5 \pm 0,12$	$7,81 \pm 0,27$
0422	$2,92 \pm 0,29$	$3,75 \pm 0,39$	$5,04 \pm 0,46$	0127	$4,41 \pm 0,56$	$6,90 \pm 0,16$	$7,96 \pm 0,21$
<i>M±m</i>	$2,67 \pm 0,35$	$4,43 \pm 0,38$	$5,04 \pm 0,35$	<i>M±m</i>	$4,41 \pm 0,31$	$6,05 \pm 0,29$	$7,45 \pm 0,28$

** $P \leq 0,05$ – достоверность различий с контрольной группой*

Количество животных, титры антител в сыворотке крови которых были ниже $3,0 \log^2$ в контрольной группе на 30 день после вакцинации, составляло 66%, в то время как в опытной группе не имелось животных с таким показателем. Установлено, что через 1, 2 и 6 месяцев все опытные животные имели средние показатели титров антител $4,41 \pm 0,31$; $6,05 \pm 0,29$ и $7,45 \pm 0,28 \log^2$ соответственно.

При сравнении показателей напряженности иммунитета у свиней в различные сроки после вакцинации, а именно количества синтезированных антител в сыворотках крови животных, где установлена различная степень

иммунной реакции. Средний показатель титра антител в опытной группе на 7 день составил $1,89 \pm 0,11 \log^2$ и $1,02 \pm 0,18 \log^2$ в контрольной. У большинства животных контрольной группы к 14 дню после вакцинации средний уровень антител составлял $1,94 \log^2$. Однако активность сывороток опытных особей значительно повысилась и составляла в среднем $3,71 \log^2$, что в отношении контрольных животных за аналогичный период значительно выше (рисунок 28).

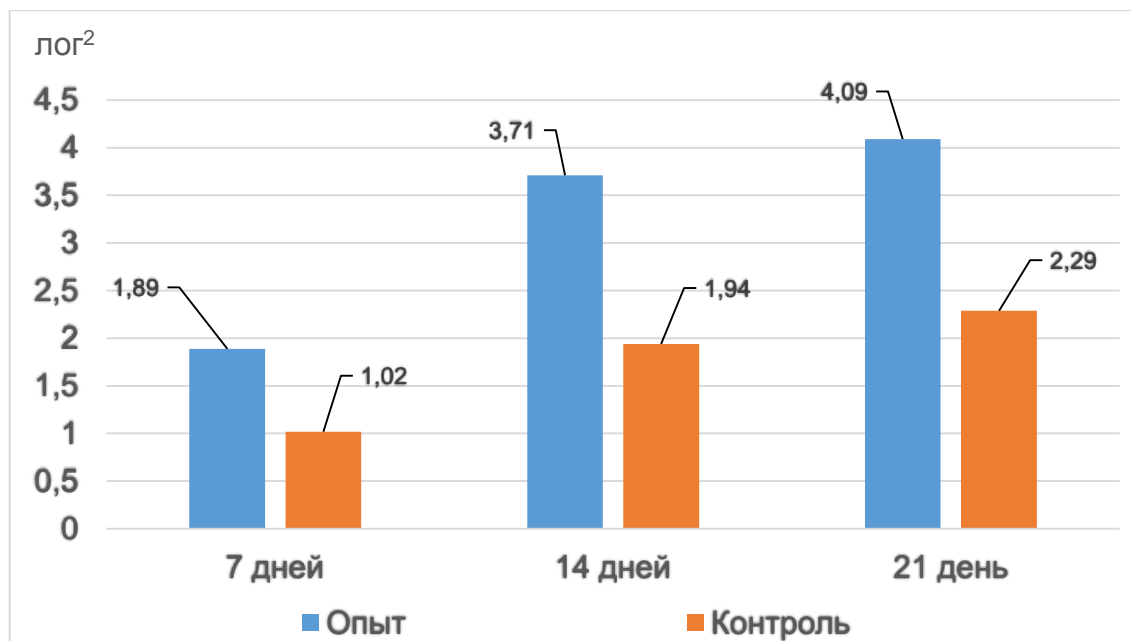


Рисунок 28 – Результаты изучения напряженности иммунитета у свиней в различные сроки после вакцинации

В опытной группе по сравнению с контрольной через 7 дней после вакцинации выявлено повышение иммунореактивного профиля крови на 85,3 %, через 14 дней – на 91,2 %, а к концу 21 дня – на 78,6 %.

Отмечено более выраженное повышение титров антител после иммунизации у опытных животных по сравнению со сверстниками контрольных групп. Относительное различие в изменении титров антител между этими группами составило около $1,48 \log^2$.

С учетом данных активности сывороток крови, частоты и характера иммунологической реактивности у интактных животных можно сделать вывод, что напряженность иммунитета у поросят рожденных от свиноматок различной степени сенсibilизации антигенами плода обеспечивает у

поросят-отъемышей не равномерную выработку антител в диапазоне титров от 1,02 до 8,25 лог².

Статистически достоверное увеличение титров вируснейтрализующих антител отмечено, в основном, у животных с исходным титром до иммунизации в пределах 1,15-2,0 лог², что способствует динамическому повышению уровня иммунитета и формированию достаточно напряженного иммунитета до 6-месячного возраста.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунологическая реактивность новорожденного животного во многом определяется состоянием материнского организма и зависит от плацентарных условий развития в фетальный период. Факт обнаружения аллогенной стимуляции эмбриональными антигенами потомства свидетельствует о нарушении плацентарных условий развития.

Понятие иммунологической ареактивности включает состояние повышенной чувствительности, как особый клеточно-опосредованный иммунологический способ интенсивного реагирования. Данное понятие обобщает патологические изменения, которые могут появляться в любом органе и любой ткани при индукции сенсibilизации материнского организма по отношению к развивающемуся плоду.

Тканевая модификация антигена перед сенсibilизацией в отдельных случаях не уменьшает степень последующей реакции на нативный антиген, а иногда даже усиливает ее, что, вероятно, вызвано многообразием предшественников клеток-эффекторов, специфичность реагирования которых различна.

По результатам проведенных исследований установлено, что степень морфофункциональных нарушений обусловлена иммунологической нагрузкой высокими титрами изоантител. Для определения ареактивного состояния животных необходимо использовать комплекс взаимосвязанных иммунобиологических показателей, отражающих состояние матери и плода, что снижает риск рождения потомства с признаками пониженной жизнеспособности.

Выявленные различия в специфичности образования эмбриональных изоантител являются существенными и зависят, по-видимому, от особенностей методов и конкретных условий определения такой специфичности. При этом иммунологический дефект может отражаться на активности отдельных субпопуляций лимфоцитов и макрофагов, на

способности Т-клеток вырабатывать растворимые медиаторы или способности клеток-мишеней реагировать на эти медиаторы.

Важное значение для выяснения причин изосенсибилизации имеют исследования особенностей морфологии лимфоидной ткани при иммунологической ареактивности в функциональной системе «мать-плод-новорожденный», изучение механизмов реакций в условиях *in vivo* и *in vitro*.

На основании полученных результатов нами проведена разработка научно-обоснованных методов оценки степени сенсибилизации матерей антигенами плода животных при беременности и мероприятий по исследованию фетоплацентарных условий развития плода. Последние определяют интенсивность роста, развития и состояние устойчивости потомства в постнатальном периоде онтогенеза.

При нарушении функции плацентарного барьера изменяется характер иммунобиологических взаимоотношений в системе «мать-плод» и организм самки иммунизируется антигенами фетального происхождения. Изоантитела матери, попадая в кровообращение плода могут негативно повлиять на состояние развивающегося плода. Вероятность плацентарного перехода материнских изоантител (антител) к плоду намного выше.

Выявленные отклонения эмбриогенеза от нормы являются суммарным выражением косвенного и прямого действия аллогенного фактора. Последний эффект является наиболее специфическим, поскольку он всегда свидетельствует о прямом (непосредственном) повреждении фетоплацентарного комплекса.

Поскольку реактивность организма, в частности, иммунологическая реактивность представляют важное свойство животного организма, её изменения носят главным образом защитный характер. Поэтому для обеспечения более высокой жизнеспособности необходимо осуществлять подбор родительских пар с учетом их иммунологической реактивности.

Использование иммуногенетических методов повышения жизнеспособности новорожденных поросят в комплексе с гигиеническими и

технологическими приемами обеспечения высокой устойчивости животных является важной основой повышения сохранности поголовья. Однако мероприятия по подбору родительских пар, с целью получения более жизнеспособного приплода, требуют дальнейшего совершенствования.

4. ВЫВОДЫ

1. Сформированные адаптивные процессы в группе животных с высокой степенью сенсibilизации антигенами плода проявлялись реактивными изменениями в тканях трофобласта. Обнаружены существенные изменения при формировании фетоплацентарного комплекса в виде пороков развития, связанных с нарушением плодных оболочек в процессе формирования плаценты, а именно – омфалоцеле, проявляющееся эмбриональной эвентрацией пупочного канатика хориона.

2. Клеточный иммунный ответ после аллоиммунизации и контрольного введения изоантигенов характеризовался высоким процентом IFN- γ до 2400 пг/мл по супернатанту TLR 7/8 в различных субпопуляциях Т-клеток (Th, Tm, Tcyto) и NK-клеток, повторно стимулированных *in vitro*.

3. Процентное содержание (относительный уровень) различных популяций и субпопуляций Т-клеток (Tm и Tcyto), NK-клеток и В-клеток в нестимулированных антигенами животных через 7 дней не увеличилось, но процент клеток Tm значительно увеличился между 14 и 21 днями после введения изоантигенов в опытных группах животных, тем самым отражая их ареактивное состояние.

4. Процент положительных IFN- γ клеток в различных субпопуляциях Т-клеток (CD4 + (Th), CD4 + CD8 + (Tm), CD4 – CD8 + (Tcyto)) и NK-клеток (CD3– CD8+) был проанализирован за 21 день с установлением иммунологического сдвига CD4+ и CD8+ Tcyto до значения $1,42 \pm 0,13$ пг/мл.

5. У 33,5% поросят, рожденных свиноматками, сенсibilизированными эмбриональными антигенами, выявлены изоантитела в преколостральной сыворотке. Стадия ареактивности у поросят обусловлена взаимодействием сенсibilизированных Т-лимфоцитов с изоантигеном при которой наблюдается прямая зависимость между индексом иммунологической реактивности и степенью клеточно-опосредованной трансформации.

6. Поросята, в преколостральной сыворотке которых установлены изоантитела, существенно отличались сниженным уровнем от своих сверстников показателей морфологического состава крови (количество эритроцитов – на 33,6 %, гематокрита – на 61,9 %, гемоглобина – на 31,9 %) и уровня естественной резистентности (БАСК-бактерицидная активность сыворотки крови на 43,1%).

7. При изучении напряженности иммунитета у поросят, полученных от свиноматок различной степени сенсibilизации антигенами плода отмечено, что средние показатели титров антител по группам значительно отличались: $4,05 \pm 0,36 \log^2$ в контроле и $5,97 \pm 0,29 \log^2$ опытных особей, а индивидуальные показатели колебались от $1,36 \pm 0,19$ до $6,15 \pm 0,41 \log^2$ среди животных контрольной группы и от $3,07 \pm 0,49$ до $8,25 \pm 0,21 \log^2$ у животных опытной группы.

8. Разработан способ тестирования иммунологической толерантности у животных для выявления нарушений фетоплацентарного комплекса при массовом обследовании животных в условиях товарных свиноводческих хозяйств.

9. Разработан способ диагностики изоиммунизации животных при массовом обследовании поголовья свиней, включающий инкубирование проб крови животного с тестирующей биологической жидкостью в капиллярах, а результаты реакции учитывают по степени цитолиза клеток.

5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Оценку фетоплацентарного комплекса в норме и при патологии у продуктивных сельскохозяйственных животных рекомендуется проводить по разработанной методике (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611421 от 25.01.2022 г.) с использованием программного модуля прогнозирования жизнеспособности продуктивных животных.

Для проведения иммунологического мониторинга в период беременности у продуктивных сельскохозяйственных животных рекомендуется использовать (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611601 от 27.01.2022 г.) и осуществлять оценку внутриутробного инфицирования с предотвращением ранних репродуктивных потерь у продуктивных животных.

Определение и оценку иммунологической реактивности организма животных при аллогенной стимуляции эмбриональными антигенами предлагаем выполнять с помощью разработанного алгоритма программы для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611873 от 02.02.2022 г.).

Разработанный способ (патент на изобретение РФ № 2743363 от 17.02.2021 г., Евразийский патент № 042483 от 17.02.2023 г.) может быть использован для определения животных с высоким риском развития иммунологической толерантности.

Степень иммуногенности антигенов материнского организма в отношении аллоиммунизированных факторов у потомства предлагается осуществлять согласно полученным результатам иммунологического исследования по способу диагностики изоиммунизации животных (патент на изобретение РФ № 2749026 от 03.06.2021).

Для повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов ветеринарного профиля могут быть использованы следующие цифровые модули: «Оценка индексов формирования естественной

резистентности организма под действием искусственного антигенного комплекса» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022612557 от 28.02.2022 г.); «Цифровой модуль для выявления цитокинов методом проточной флуориметрии» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022612656 от 28.02.2022 г.); «Цифровой модуль для определения фенотипа иммунокомпетентных клеток крови» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022612847 от 01.03.2022 г.); «Цифровой модуль для определения иммунохимических свойств субклеточных фракций и антигенов» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022613185 от 01.03.2022 г.); «Цифровой модуль для выявления цитокинов иммуноферментным методом» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022614232 от 17.03.2022 г.); «Цифровой модуль для определения уровня эффекторной продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 202261435721 от 21.03.2022 г.).

По материалам диссертации опубликованы методические рекомендации для практикующих ветеринарных специалистов «Оценка иммунологических критериев ранней адаптации у новорожденного потомства животных», – утвержденные и одобренные комиссией научно-технического совета секции животноводства Министерства сельского хозяйства Ставропольского края (выписка из протокола №1 заседания комиссии научно-технического совета секции животноводства министерства сельского хозяйства Ставропольского края от 01 марта 2021 года).

6. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие этапы расширения выбранной тематики диссертационного исследования направлены на установление основных иммунологических параметров для реализации репродуктивного потенциала на фоне высокой степени сенсibilизации антигенами плода при многоплодной беременности продуктивных животных. Продолжение исследования выбранной области иммунологии необходимо для уточнения механизмов иммунорегуляции при избыточной активации иммунокомпетентных клеток в функциональной системе «мать-плод-новорожденный» при патологически протекающей беременности.

7. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БАСК – бактерицидная активность сыворотки крови

ГАК – гемолитическая активность комплемента

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛАСК – лизоцимная активность сыворотки крови

РДСК – реакция длительного связывания комплемента

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

CD – система кластеров дифференцировки антигенов

CD1 – семейство трансмембранных гликопротеинов I типа суперсемейства иммуноглобулинов

CD3 – мультипротеиновый комплекс на поверхности Т-лимфоцитов

CD4 – мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig

CD8 – трансмембранный гликопротеин, служащий корецептором Т-клеточных рецепторов (TCR)

CD19 – белок, корецептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов

CD45 – общий лейкоцитарный антиген

CD56 – прототипный маркер

CPB – цветовой показатель

FCM – проточная цитометрия

GLUC – содержание глюкозы

HCT – гематокритная величина

HGB – содержание гемоглобина

HLA клетки – группа антигенов гистосовместимости человека

IgA – содержание иммуноглобулинов класса А

IgG – содержание иммуноглобулинов класса G

IgM – содержание иммуноглобулинов класса M

IL-1 β – интерлейкин 1, бета

IL-2 – интерлейкин-2

IL-4 – интерлейкин-4

IL-8 – интерлейкин-8

IL-10 – интерлейкин-10

INF- γ – интерферон гамма

MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

MCV – средний объём эритроцита

NK – естественные клетки-киллеры

RBC – количество эритроцитов

PBS – фосфатно-солевой буфер

Ph – водородный показатель

PIBF – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор

PMA – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

RDW – относительная ширина распределения тромбоцитов по объёму, показатель гетерогенности тромбоцитов

RPMI – питательная среда для культур клеток и тканей

T-клетки – лимфоциты

TCR – поверхностный белковый комплекс T-лимфоцитов

TFN- α – фактор некроза опухоли-альфа

Th – T-хелперы

TLR – толл-подобные рецепторы

Tm, Tcyto – цитотоксические T-клетки

WBC – количество лейкоцитов

8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агарков, А. В. Диагностика клеточных взаимодействий в реакциях специфического иммунитета у животных / А. В. Агарков, А. Ф. Дмитриев, Н. В. Агарков. – Ставрополь : АГРУС Ставропольского гос. аграрного ун-та, 2020. – 17 с.
2. Агарков, А. В. Научно-обоснованные принципы оценки иммунологической реактивности животных / А. В. Агарков, А. Р. Онищенко // Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности : сб. науч. ст. по материалам 85-й Междунар. науч.-практ. конф. «Аграрная наука Северо-Кавказскому федеральному округу» (Ставрополь, 15 мая 2020 г.). – Ставрополь, 2020. – С. 268–272.
3. Активность ферментов сыворотки крови свиней в период беременности / В. И. Трухачев, В. С. Скрипкин, А. Н. Квочко, А. В. Агарков // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2020. – № 4. – С. 85–88.
4. Алехин, Ю. Н. Дифференциальная диагностика антенатальной гипоксии плодов и интранатальной асфиксии новорожденных телят / Ю. Н. Алехин // Ветеринария – 2013. – № 10. – С. 37–41.
5. Анастасьева, В. Г. Морфофункциональные изменения фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности / В. Г. Анастасьева. – Новосибирск, 1997. – 506 с.
6. Анохин, П. К. Основы теории системы генеза / П. К. Анохин // Пути снижения перинатальной смертности. – Москва, 1964. – С. 30–35.
7. Аршавский, И. А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития / И. А. Аршавский. – Москва : Наука, 2002. – 258 с.
8. Байбииков, Т. З. Основные инфекционные болезни свиней и их специфическая профилактика в современных условиях / Т. З. Байбииков, А. М. Рахманов // Актуальные проблемы инфекционной патологии животных : материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Владимир, 2005. – С. 87–90.

9. Барина, И. В. Особенности морфологической и пространственной структуры плаценты при антенатальной гипоксии плода / И. В. Барина, С. В. Савельев, Ю. Б. Котов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – № 1. – С. 25–31.
10. Безмен, В. А. Продуктивность и естественная резистентность свиноматок / В. А. Безмен // Аграрная наука. – 2002. – № 7. – С. 17–18.
11. Белкина, Н. Н. Суточная динамика клеточных и гуморальных факторов естественной резистентности свиней / Н. Н. Белкина, А. А. Павлушенко, К. А. Кривенко // Сельскохозяйственная биология. Серия «Биология животных». – 1992. – № 4. – С. 148–151.
12. Белоусова, Н. Е. Коррекция состояния организма иммунодефицитных поросят в неонатальный период / Н. Е. Белоусова // Ветеринарный врач. – 2009. – № 2. – С. 31–34.
13. Биологические основы ветеринарной неонатологии : монография / Х. Б. Баймишев, Б. В. Криштофорова, В. В. Лемещенко [и др.]. – Самара : РИЦ СГСХА, 2013. – 452 с.
14. Болезни свиней / В. А. Сидоркин, В. Г. Гавриш, А. В. Егунова [и др.] – Москва : Аквариум, 2007. – 333 с.
15. Борисенко, Е. А. Оценка иммуностимулирующего действия пробиотического препарата при отъёмном стрессе у поросят / Е. А. Борисенко, К. В. Жучаев // Адаптация, здоровье и продуктивность животных : сб. науч. тр. – Новосибирск, 2008. – С. 61–63.
16. Бузлама, В. С. Влияние синтетических олигопептидов на процессы анаболизма, кроветворение и иммунитет у животных / В. С. Бузлама, И. В. Трутаев, С. В. Шабунин // Ветеринария. – 2007. – № 1. – С. 46–49.
17. Васильев, Ю. Г. Цитология с основами патологии клетки / Ю. Г. Васильев. – Москва : Зоомедлит, 2007. – 231 с.
18. Власов, С. А. Фетоплацентарная недостаточность у коров / С. А. Власов. – Воронеж : ВГАУ, 2000. – 221 с.

19. Внутриутробная гипоксия плода у свиноматок / Д. И. Бобрик, А. И. Жуков, А. П. Соболюкова [и др.] // Сельское хозяйство - проблемы и перспективы : сб. науч. тр. – Гродно, 2006. – Т. 3. : Ветеринария. – С. 181–184.
20. Внутриутробная задержка развития эмбриона и плода у коров / А. Г. Нежданов, В. И. Михалёв, Н. Т. Климов, Е. В. Смирнова // Ветеринария. – 2014. – № 3. – С. 36–39.
21. Гасанов, А. С. Повышаем сохранность поросят / А. С. Гасанов, Г. А. Пахомов, С. Ю. Смоленцев // Животноводство России. – 2006. – Спец. вып. – С. 15–18.
22. Гафаров, Х. Инфекционные болезни свиней / Х. Гафаров, Е. Романов. – Москва : Аквариум, 2004 – 192 с.
23. Гистологическая техника / В. В. Семченко, С. А. Барашкова, В. И. Ноздрин, В. Н. Артемьев. – Омск : Омская областная типография, 2006. – 290 с.
24. Глуховец, Б. И. Патогенетические основы внутриутробных инфекций / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец // Архив патологии. – 2007. – № 5. – С. 74–77.
25. Глуховец, Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – Санкт-Петербург : ГРААЛЬ, 2002. – 448 с.
26. Гороховский, Н. Л. Структура плаценты / Н. Л. Гороховский // Ветеринария. – 1984. – № 10. – С. 46–48.
27. Дашукаева, К. Г. К проблеме фетоплацентарной недостаточности у сельскохозяйственных животных / К. Г. Дашукаева, А. Г. Нежданов, Боа Антонио Педро // Материалы Всероссийской конференции по размножению животных. – Воронеж, 1994. – С. 50–51.
28. Действие цито- и синцитиотрофобласта плаценты на Т-лимфоциты в условиях культуры клеток / В. Ю. Талаев, И. Е. Заиченко, О. Н. Бабайкина [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2005. – Т. 9. – № S2. – С. 108–114.

29. Декомпенсированная плацентарная недостаточность и критическое состояние плода / И. В. Игнатко, М. А. Карданова, Ю. И. Толкач, И. А. Федюнина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – № 5. – С. 36–46.

30. Динамика гематологических показателей у свиноматок в различные периоды беременности в зависимости от антигенной нагрузки / А. В. Агарков, А. Ф. Дмитриев, Н. В. Агарков, А. Р. Онищенко, В. В. Бондаренко // Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности : сб. науч. ст. по материалам 86-й Междунар. науч.-практ. конф. «Аграрная наука – Северо-Кавказскому федеральному округу» (Ставрополь, 15 мая 2021 г.). – Ставрополь, 2021. – С. 278–281.

31. Дмитриев, А. Ф. Диагностика жизнеспособности потомства у продуктивных животных в неонатальный период / А. Ф. Дмитриев, А. В. Агарков // Приоритетные и инновационные технологии в животноводстве – основа модернизации агропромышленного комплекса России : сб. науч. ст. по материалам Междунар. науч.-практ. конф. научных сотрудников и преподавателей. – Ставрополь, 2019. – С. 311–315.

32. Дмитриев, А. Ф. Разработка способа коррекции иммунобиологического статуса новорожденных животных / А. Ф. Дмитриев, А. В. Агарков // Ветеринария Кубани. – 2017. – № 6. – С. 15–17.

33. Дмитриев, А. Ф. Сущность процессов в инфекционной паразитарной системе хронических инфекций у продуктивных животных / А. Ф. Дмитриев, А. В. Агарков, О. Ю. Черных // Сборник научных трудов. – Краснодар, 2018. – Вып. 27. – С. 258–263.

34. Долгих, В. Т. Основы иммунологии / В. Т. Долгих. – Москва : Медицинская книга ; Нижний Новгород : Изд-во НГМА, 2000. – 204 с.

35. Донозологическая диагностика иммунологической недостаточности, её значение в ветеринарной медицине / П. Н. Смирнов, Н. В. Ефанова, Л. М. Осина [и др.] // Физиологические механизмы адаптации

животных в меняющихся условиях существования : сб. докл. Межрегион. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2010. – С. 59–60.

36. Дорош, М. В. Болезни свиней / М. В. Дорош. – Москва : Вече, 2002. – С. 83–84.

37. Дроздова, Л. И. Гистогематические барьеры и их роль в патологии / Л. И. Дроздова // Омский научный вестник. – 2004. – № 26. – С. 179–180.

38. Дроздова, Л. И. Морфология гисто-гематических барьеров при хламидиозе свиней / Л. И. Дроздова, Н. А. Татарникова. – Пермь, 2003. – 137 с.

39. Дроздова, Л. И. Патоморфология плацентарного барьера животных : монография / Л. И. Дроздова ; М-во сельского хоз-ва Российской Федерации ; ФГОУ ВПО "Уральская гос. с.-х. акад.". – Екатеринбург : УрГСХА, 2011. – 245 с.

40. Егунова, А. В. Гистометрическая характеристика поросят и их плацент при фетоплацентарной недостаточности у свиноматок : автореф. дис. ... / Егунова Алла Владимировна ; Саратовская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии. – Саратов, 1997. – 26 с.

41. Емельяненко, П. А. Иммунология животных в период внутриутробного развития / П. А. Емельяненко. – Москва : ВО «Агропромиздат», 1987. – 215 с.

42. Ефанова, Л. И. Защитные механизмы организма. Иммунодиагностика и иммунопрофилактика инфекционных болезней животных / Л. И. Ефанова, Е. Т. Сайдуллин ; под ред. Шахова А. Г. – Воронеж : ВГАУ, 2004. – 391 с.

43. Ефанова, Н. В. Влияние контакта стрессированных свиней на иммунную систему интактных животных / Н. В. Ефанова, П. Н. Смирнов // Достижение науки и техники АПК. – 2012. – № 2. – С. 79–80.

44. Жучаев, К. В. Иммунодефицит поросят в молочный период и возможности их коррекции / К. В. Жучаев, Е. А. Борисенко // Инновационные

технологии в свиноводстве : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Краснодар : КубГАУ, 2008. – С. 193–195.

45. Зайцев, В. В. Динамика показателей естественной резистентности организма поросят в раннем постнатальном онтогенезе / В. В. Зайцев, С. А. Сергеева, Е. С. Зайцева // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – 2006. – Вып. 2. – С. 32–33.

46. Зудова, Т. А. Влияние беременности на показатели естественной резистентности у свиней / Т. А. Зудова, А. А. Зудов, М. М. Серых // Сборник научных трудов Самарской ГСХА. – Самара, 1999. – С. 30–31.

47. Иванова, Л. А. Роль цитокинов в патогенезе гестоза / Л. А. Иванова, Е. В. Мозговая // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3–4. – С. 335.

48. Иммунобиологические взаимоотношения организма матери и плода / Л. С. Волкова, Т. Б. Мастернак, Н. Б. Богданова, В. Ю. Скворцов. – Москва, 1970. – 264 с.

49. Иммунобиологические механизмы стимуляции естественной резистентности организма в условиях измененной реактивности / А. В. Агарков, А. Ф. Дмитриев, А. Н. Квочко [и др.] // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2019. – № 1. – С. 292–294.

50. Иммунобиологический статус свиноматок в зависимости от возраста и сроков супоросности / А. Г. Шахов, А. И. Ануфриев, Ю. Н. Масьянов, С. И. Першина // Вестник Россельхозакадемии. – 2003. – № 2. – С. 69–72.

51. Иммунологические принципы оценки и прогнозирования жизнеспособности новорожденных поросят / А. В. Агарков, А. Ф. Дмитриев, В. С. Скрипкин [и др.]. – Ставрополь : АГРУС Ставропольского гос. аграрного ун-та, 2021. – 37 с.

52. Иммунология свиньи / А. Ф. Бакшеев, Н. В. Ефанова, П. Н. Смирнов, К. А. Дементьева. – Новосибирск, 2003. – 143 с.

53. Иммунореактивный профиль у поросят в постнатальном онтогенезе при аллоиммунизации / А. В. Агарков, Н. В. Агарков, А. Р. Онищенко, В. В. Бондаренко // Ветеринарная патология. – 2022. – № 2 (80). – С. 29–35.

54. Исаева, А. Г. Иммунологическая характеристика популяции свиней в зоне Среднего Урала / А. Г. Исаева, И. М. Донник // Аграрная Россия. – 2004. – № 5. – С. 43–44.

55. Исмагилова, А. Ф. Иммунный статус животных. Возможности коррекции иммунодефицитных состояний новыми производными глицирризиновой кислоты / А. Ф. Исмагилова, Г. В. Базекин. – Уфа : БГАУ, 2001. – 157 с.

56. Калаева, Е. А. Теоретические основы и практическое применение математической статистики в биологических исследованиях и образовании: учебник / Е. А. Калаева, В. Г. Артюхов, В. Н. Калаев. – Воронеж : ВГУ, 2016. – 284 с.

57. Карпуть, И. М. Синдромы иммунной недостаточности у молодняка / И. М. Карпуть, М. П. Бабина // Актуальные проблемы и достижения в области репродукции и биотехнологии : сб. науч. тр. – Ставрополь, 1998. – С. 258–260.

58. Киреева, Н. В. Экспериментально-гистологическое исследование фетоплацентарного барьера у крыс / Н. В. Киреева, В. А. Козлова // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 57.

59. Кириллов, Н. К. Повышение естественной резистентности организма поросят-сосунов с помощью искусственной аэроионизации / Н. К. Кириллов, И. А. Алексеев, А. Н. Анин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – Казань, 2005. – Т. 181. – С. 116–117.

60. Козлов, Н. А. Частная гистология домашних животных / Н. А. Козлов. – Москва : Зоомедлит, 2007. – 279 с.

61. Колчина, А. Ф. Болезни беременных и перинатальная патология у животных / А. Ф. Колчина. – Екатеринбург, 1999. – 113 с.
62. Крапивина, Е. В. О влиянии иммунного статуса свиноматок на выживаемость потомства / Е. В. Крапивина, Ю. Н. Фёдоров, В. П. Иванов // Сельскохозяйственная биология. – 2001. – № 6. – С. 80–84.
63. Крапивина, Е. В. О влиянии иммунного статуса свиноматок на иммунограмму их потомства / Е. В. Крапивина, В. П. Иванов // Сельскохозяйственная биология. – 2001. – № 2. – С. 84–88.
64. Криштофорова, Б. В. Провизорные органы и жизнеспособность новорожденных животных: монография / Б. В. Криштофорова, Н. В. Саенко. – Санкт-Петербург : Изд-во «Лань», 2018. – 404 с.
65. Кузнецов, Н. И. Оценка физиологического состояния свиноматок методом распознавание образов показателей белкового обмена / Н. И. Кузнецов, Л. А. Есаулова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 4. – С. 50–52.
66. Кузнецова, А. В. Клинико-морфологическая характеристика плацентарной недостаточности / А. В. Кузнецова, О. Н. Аржанова // Критические состояния в акушерстве и неонатологии : материалы III Всерос. науч.-практ. конф. – Петрозаводск, 2005. – С. 118–119.
67. Липатова, О. А. Эффективность Т-активина для повышения естественной резистентности у новорожденных поросят при гипотрофии / О. А. Липатова // Современные проблемы интенсификации и производства свинины : сб. науч. тр. XIV Междунар. науч.-практ. конф. по свиноводству. – Ульяновск, 2007. – С. 312–316.
68. Метод оценки и прогнозирования функциональных резервов новорожденных сельскохозяйственных животных / А. В. Агарков, А. Ф. Дмитриев, В. С. Скрипкин [и др.] // Ветеринарная патология. – 2019. – № 1(67). – С. 29–34.
69. Механизм иммунобиологической толерантности во время беременности в функциональной системе «мать-плод-новорожденный» / А. В.

Агарков, А. Ф. Дмитриев, А. Н. Квочко [и др.] // Вестник КрасГАУ. – 2020. – № 5(158). – С. 119–124.

70. Михайленко, А. А. Роль корреляционных взаимосвязей в оценке функциональных возможностей иммунной системы / А. А. Михайленко, Т. А. Федотова // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 59–61.

71. Михин, Г. Г. Определение жизнеспособности новорождённых телят / Г. Г. Михин // Известия ОГАУ. – 2010. – № 1. – С. 66–68.

72. Нежданов, А. Г. Биологическая и экономическая сущность бесплодия сельскохозяйственных животных / А. Г. Нежданов // Диагностика, лечение и профилактика болезней животных : сб. науч. тр. – Воронеж, 2004. – Т. III. – С. 40–49.

73. Новиков, Б. В. Основные параметры иммунного статуса клинически здоровых свиней / Б. В. Новиков, В. В. Дмитриенко // Ветеринария. – 1993. – № 2. – С. 22–25.

74. Онищенко, А. Р. Критерии оценки и прогнозирования жизнеспособности новорожденных животных / А. Р. Онищенко // Достижения молодых ученых в области ветеринарии и ветеринарно-санитарной экспертизы : сб. тр. Всерос. науч.-практ. конф. (Ставрополь, 17–18 февраля 2022 г.). – Ставрополь, 2022. – С. 26–29.

75. Онищенко, А. Р. Особенности иммунобиологического статуса у новорожденных поросят в неонатальном периоде / А. Р. Онищенко // Молодые аграрии Ставрополя : сб. ст. науч. трудов по материалам 85-й науч.-практ. конф. (Ставрополь, 23 апреля 2020 г.). – Ставрополь, 2020. – С. 55–58.

76. Онищенко, А. Р. Патология антенатального и раннего постнатального развития животных / А. Р. Онищенко // Достижения молодых ученых в области ветеринарии и ветеринарно-санитарной экспертизы : сб. тр. Всерос. науч.-практ. конф. (Ставрополь, 17–18 февраля 2022 г.). – Ставрополь, 2022. – С. 5–8.

77. Определение иммунологической реактивности свиноматок в зависимости от степени иммунного ответа на фетальные антигены / А. В.

Агарков, А. Ф. Дмитриев, А. Н. Квочко, Н. В. Агарков // Иппология и ветеринария. – 2021. – № 1 (39). – С. 49–55.

78. Оценка антигенной нагрузки свиноматок во время беременности и выявления признаков изоиммунизации у полученного потомства / А. В. Агарков, А. Ф. Дмитриев, А. Н. Квочко, Н. В. Агарков, А. Р. Онищенко // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2020. – № 3. – С. 95–99.

79. Оценка иммунобиологического статуса новорожденных поросят в раннем постнатальном онтогенезе, осложненном признаками изоиммунизации / А. В. Агарков, А. Ф. Дмитриев, А. Н. Квочко, Н. В. Агарков // Иппология и ветеринария. – 2021. – № 1 (39). – С. 44–48.

80. Оценка иммунологических критериев ранней адаптации у новорожденного потомства животных и сельскохозяйственной птицы: методические рекомендации / А. В. Агарков, А. Ф. Дмитриев, В. С. Скрипкин, В. А. Оробец, А. Р. Онищенко. – Ставрополь : АГРУС Ставропольского гос. аграрного ун-та, 2021. – 115 с.

81. Оценка морфофункциональных изменений в плаценте свиней при беременности осложненной изоиммунизацией / А. В. Агарков, А. Ф. Дмитриев, А. Н. Квочко, В. В. Михайленко, Н. В. Агарков, А. Р. Онищенко // Вестник КрасГАУ. – 2020. – № 12. – С. 110–116.

82. Оценка морфофункциональных изменений новорожденных поросят в раннем постнатальном онтогенезе, осложненном признаками изоиммунизации / А. В. Агарков, А. Ф. Дмитриев, А. Н. Квочко, В. В. Михайленко, Н. В. Агарков, А. Р. Онищенко // Ветеринарная патология. – 2020. – № 4 (74). – С. 30–37.

83. Патент № 042483 Евразийский патент. Способ тестирования иммунологической толерантности у животных : заявл. 12.02.2023 ; опубл. 17.02.1998 / Дмитриев А. Ф., Агарков А. В., Агарков Н. В., Онищенко А. Р. ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». – Бюл. № 2. – 2

84. Патент № 2749026 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ диагностики изоиммунизации животных : № 2020119204 : заявл. 03/06/2020 ; опубл. 03/06/2021 / А. Ф. Дмитриев, А. В. Агарков, Н. В. Агарков, А. Р. Онищенко ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ. – Бюл. № 16. – 17 с.

85. Патент № 2743363 Российская Федерация, МПК A61B 5/00 (2006.01), G01N 33/53 (2006.01). Способ тестирования иммунологической толерантности у животных : № 2020119229 : заявл. 03/06/2020 : опубл. 17/02/2021 / Дмитриев А. Ф., Агарков А. В., Агарков Н. В., Онищенко А. Р. ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ. – Бюл. № 5. – 2 с.

86. Петрякин, Ф. П. Иммунокорекция в биологическом комплексе «мать-плод-новорожденный» / Ф. П. Петрякин // Ветеринарный врач. – 2013. № 3. – С. 23–25.

87. Показатели естественной резистентности новорожденных поросят, полученных от свиноматок с выявленным изоиммунизационным эффектом в процессе беременности / А. В. Агарков, А. Ф. Дмитриев, Н. В. Агарков, А. Р. Онищенко, В. В. Бондаренко // Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности : сб. науч. статей по материалам 86-й междунар. науч.-практ. конф. «Аграрная наука – Северо-Кавказскому федеральному округу» (Ставрополь, 15 мая 2021 г.). – Ставрополь, 2021. – С. 273–277.

88. Показатели иммунитета беременного организма в раннем прогнозе развития фетоплацентарной недостаточности / А. А. Останин, С. М. Кустов, Т. В. Тыринова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 33–38.

89. Разработка способа оценки иммунологической реактивности организма животного / А. В. Агарков, А. Ф. Дмитриев, А. Н. Квочко, Н. В. Агарков // Ветеринарная патология. – 2021. – № 1 (75). – С. 43–47.

90. Родин, П. В. Гистологические изменения в плаценте крупного рогатого скота при гестозе / П. В. Родин, В. С. Авдеенко // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – № 2. – С. 233–235.

91. Роль регуляторных Т-клеток в формировании иммунной толерантности при беременности / Е. О. Степанова, М. А. Николаева, А. А. Бабаян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 24–28.

92. Свидетельство 2022611421 Российская Федерация. Программа оценки и мониторинга фетоплацентарного комплекса в норме и при патологии у продуктивных сельскохозяйственных животных : программа для ЭВМ : № 2022610658 : заявл. 12.01.2022 : опубл. 25.01.2022 / Агарков А. В., Агарков Н. В., Онищенко А. Р. – Бюл. № 2. – 128 Мб.

93. Свидетельство 2022611601 Российская Федерация. Программа оценки и мониторинга иммунологической реактивности в функциональной системе "мать-плод-новорожденный" в зависимости от степени сенсбилизации матерей антигенами плода : программа для ЭВМ : № 2022610595 : заявл. 12.01.2022 : опубл. 27.01.2022 / Агарков А. В., Агарков Н. В., Онищенко А. Р. – Бюл. № 2. – 128 Мб.

94. Свидетельство 2022611873 Российская Федерация. Программа для определения и оценки иммунологической реактивности организма животных при аллогенной стимуляции эмбриональными антигенами : программа для ЭВМ : № 2022610655 : заявл. 12.01.2022 : опубл. 02.02.2022 / Агарков А. В., Агарков Н. В., Онищенко А. Р. – Бюл. № 2. – 105 Мб.

95. Свидетельство 2022612847 Российская Федерация. Электронное учебное пособие "Цифровой модуль для определения фенотипа иммунокомпетентных клеток крови" : программа для ЭВМ : № 2022611793 : заявл. 11.02.2022 : опубл. 01.03.2022 / Дмитриев А. Ф., Агарков А. В., Агарков Н. В. Онищенко А. Р., Онищенко О. Н. – Бюл. № 3. – 72,81 Мб.

96. Свидетельство 2022612656 Российская Федерация. Учебное пособие "Цифровой модуль для выявления цитокинов методом проточной

флуориметрии" : программа для ЭВМ : № 2022611942 : заявл. 15.02.2022 : опубл. 28.02.2022 / Дмитриев А. Ф., Агарков А. В., Агарков Н. В., Онищенко А. Р., Онищенко О. Н. – Бюл. № 3. – 60,28 Мб.

97. Свидетельство 2022612557 Российская Федерация. Учебное пособие "Оценка индексов формирования естественной резистентности организма под действием искусственного антигенного комплекса" : программа для ЭВМ : № 2022612200 : заявл. 21.02.2022 : опубл. 28.02.2022 / Дмитриев А. Ф., Агарков А. В., Агарков Н. В., Онищенко А. Р., Онищенко О. Н. – Бюл. № 3. – 64 Мб.

98. Свидетельство 2022613185 Российская Федерация. Учебное пособие "Цифровой модуль для определения иммунохимических свойств субклеточных фракций и антигенов" : программа для ЭВМ : № 2022612169 : заявл. 21.02.2022 : опубл. 01.03.2022 / Дмитриев А. Ф., Агарков А. В., Агарков Н. В., Онищенко А. Р., Онищенко О. Н. – Бюл. № 3. – 76,64 Мб.

99. Свидетельство 2022614232 Российская Федерация. Учебное пособие "Цифровой модуль для выявления цитокинов иммуноферментным методом" : № 2022612203 : программа для ЭВМ : заявл. 21.02.2022 : опубл. 17.03.2022 / Дмитриев А. Ф., Агарков А. В., Агарков Н. В., Онищенко А. Р., Онищенко О. Н. – Бюл. № 3. – 59 Мб.

100. Свидетельство 2022614357 Российская Федерация. Учебное пособие "Цифровой модуль для определения уровня эффекторной продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками" : программа для ЭВМ : № 2022612204 : заявл. 21.02.2022 : опубл. 21.03.2022 / Дмитриев А. Ф., Агарков А. В., Агарков Н. В., Онищенко А. Р., Онищенко О. Н. – Бюл. № 4. – 56,42 Мб.

101. Секреция цитокинов тканью ворсинчатого хориона при различных исходах беременности / О. В. Павлов, Д. В. Лалаян, И. Н. Ожиганова, С. А. Сельков // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 281–282.

102. Сельков, А. В. Цитокиновая сеть и макрофаги плаценты в регуляции родовой деятельности / С. А. Сельков, О. В. Павлов, А. В. Селютин

// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, № 6. – С. 606–610.

103. Сельков, С. А. Цитокиновая сеть плаценты. Возможная роль в инициации родовой деятельности / С. А. Сельков, О. В. Павлов, Д. В. Лалаян // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3–4. – С. 341–357.

104. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – Москва : ГЭОТАР Медицина, 2001. – 256 с.

105. Сидорова, И. С. Фетоплацентарная недостаточность: клинико-диагностические аспекты / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – Москва : Медицина, 2010. – 127 с.

106. Сиразиев Р. З. Морфофункциональные изменения в матке и плаценте свиней / Р. З. Сиразиев // Вклад молодых ученых и специалистов в научно-технический прогресс в с. х. производстве : тез. докл. межвуз. науч. конф. – Фрунзе, 1990. – Ч. 2. – С. 86–88.

107. Скрипкин, В. С. Интегральная система оценки и прогнозирования жизнеспособности молодняка крупного и мелкого рогатого скота и сельскохозяйственной птицы: методические рекомендации / В. С. Скрипкин, А. В. Агарков, Т. А. Лесняк. – Ставрополь : АГРУС Ставропольского гос. аграрного ун-та, 2018. – 28 с.

108. Стрельцов, В. А. Репродуктивные качества свиней в зависимости от их живой массы, гнезд разной величины и соотношения полов в помете / В. А. Стрельцов // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. – 2008. – № 1. – С. 14–18.

109. Судаков, К. В. Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы / К. В. Судаков // Иммунология. – 2008. – Т. 24, № 6. – С. 372–381.

110. Султанов, С. Н. Иммунологическая реактивность животных / С. Н. Султанов // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3–5. – С. 386–387.

111. Терехов, В. И. Динамика изменений иммуно-гематологических показателей у новорожденных поросят / В. И. Терехов, А. В. Скориков, В. Н. Псиола // Ветеринарная патология. – 2007. – № 2 (21). – С. 63–66.

112. Терехов, В. И. Динамика изменения иммунобиологического статуса у поросят в период отъёма / В. И. Терехов, С. Н. Тельнов // Актуальные проблемы диагностики, профилактики и терапии болезней животных в современных экологических условиях : материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Барнаул, 2001. – С. 64–65.

113. Тихонов, В. Н. Молекулярно-генетические проблемы микроэволюции породных популяций свиней в связи с динамикой их гетерозиготности / В. Н. Тихонов // Сельскохозяйственная биология. – 2005. – № 4. – С. 13–28.

114. Трухачев, В. И. Гематологические показатели при выращивании поросят раннего отъёма / В. И. Трухачёв, О. А. Огнева // Вестник ветеринарии. – 2001. – № 2. – С. 52–56.

115. Тютюнник, В. Л. Морфофункциональное состояние системы «мать – плацента – плод» при плацентарной недостаточности и инфекции / В. Л. Тютюнник, В. А. Бурлев, З. С. Зайдиева // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 11–16.

116. Фёдоров, Ю. Н. Иммунокоррекция: применение и механизм действия иммуномодулирующих препаратов / Ю. Н. Фёдоров // Ветеринария. – 2005. – № 2. – С. 3–6.

117. Федюк, В. В. Иммунобиологический статус свиней универсальных и мясных генотипов / В. В. Федюк, И. М. Косухин // Современные проблемы устойчивости развития агропромышленного комплекса России : материалы Межрегион. дистанц. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. – Пос. Персиановский, 2003. – С. 109–110.

118. Формирование специфической иммунологической ареактивности в период беременности у супоросных свиноматок / А. В. Агарков, А. Ф.

Дмитриев, А. Н. Квочко, Н. В. Агарков // *Международный вестник ветеринарии.* – 2020. – № 1. – С. 110–115.

119. Шабунин, С. В. Перинатальная патология у крупного рогатого скота – актуальная проблема ветеринарной медицины / С. В. Шабунин, Ю. Н. Алехин, А. Г. Нежданов // *Ветеринария.* – 2015. – № 1. – С. 3–10.

120. Шахов, А. Г. Этиология факторных инфекций животных и меры их профилактики / А. Г. Шахов // *Ветеринарная патология.* – 2005. – № 3. – С. 22–24.

121. Шкляр, Д. П. Влияние иммунизации свиноматок в период беременности на естественную резистентность потомства : дис. канд. биол. наук / Д. П. Шкляр. – Ставрополь, 1999. – 125 с.

122. Эколого-адаптационная стратегия защиты здоровья и продуктивности животных в современных условиях / А. Г. Шахов, В. С. Бузлама, М. Н. Аргунов [и др.]. – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2001. – 207 с.

123. A novel real-time pcr assay for quantitative detection of campylobacter fetus based on ribosomal sequences / G. Iraola, R. Perez, L. Betancor [et al.] // *BMC Veterinary Research.* – 2016. – Vol. 12. – P. 103–111.

124. Adkins, B. Neonatal adaptive immunity comes of age / B. Adkins, C. Leclerc, S. Marshall-Clarke // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 4, № 7. – P. 553–564.

125. Allergens in veterinary medicine. Allergy / R. Mueller, J. Janda, E. Jensen-Jarolim [et al.] // *Allergy.* – 2016. – Vol. 71, № 1. – P. 27–35.

126. Allogeneic Embryos Disregulate Leukemia Inhibitory Factor (LIF) and Its Receptor in the Porcine Endometrium During Implantation / J. Cambra, A. Jauregi-Miguel, M. Alvarez-Rodriguez [et al.] // *Front. Vet. Sci.* – 2020. – Vol. 7. – P. 1–10.

127. Alvarez-Rodriguez, M. Expression of immune regulatory genes in the porcine internal genital tract is differentially triggered by spermatozoa and seminal

plasma / M. Alvarez-Rodriguez, M. Atikuzzaman // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – P. 502–522.

128. An evaluation of immune competence in different swine breeds / P. Joling, K. Mok, G. de Vries Reilingh [et al.] // *Vet Q.* – 1993. – Vol. 15, № 1. – P. 9–15.

129. Anthony, R. V. Transcriptional regulation in the placenta during normal and compromised fetal growth / R. V. Anthony, S. W. Limesand, K. M. Jeckel // *Biochem. Soc. Trans.* – 2001. – Vol. 29, Pt. 2. – P. 42–48.

130. Bhattarai, S. Association between sow and piglet blood hemoglobin concentrations and stillbirth risk / S. Bhattarai, T. Framstad, J. Nielsen // *Acta Vet Scand.* – 2019. – Vol. 61, № 1. – P. 1–4.

131. Bidarimath, M. Pregnancy and spontaneous fetal loss: A pig perspective / M. Bidarimath, C. Tayade // *Mol. Reprod. Dev.* – 2017. – Vol. 84, № 9. – P. 856–869.

132. Burchard, J. Production of prostaglandin by late-gestation porcine placental cells in vitro / J. Burchard, G. Randall, B. Downey // *J. Reprod. Fertil.* – 1992. – Vol. 95, № 1. – P. 167–173.

133. Calcium homeostasis in the fetal pig / A. Care, R. Ross, D. Pickard [et al.] // *J. Dev. Physiol.* – 1982. – Vol. 4, № 2. – P. 85–106.

134. Care, A. Fetal calcium homeostasis / A. Care // *Equine Vet. J. Suppl.* – 1997. – Vol. 2. – P. 59–61.

135. Cencic, A. Trophoblastic interferon-gamma: current knowledge and possible role(s) in early pig pregnancy / A. Cencic, C. La Bonnardiére // *Vet. Res.* – 2002. – Vol. 33, № 2. – P. 139–157.

136. Colostral antibody-mediated and cell-mediated immunity contributes to innate and antigen-specific immunity in piglets / M. Bandrick, C. Ariza-Nieto, S. Baidoo, T. Molitor // *Dev. Comp. Immunol.* – 2014. – Vol. 43, № 1. – P. 114–120.

137. Comparative effects of a prenatal stress occurring during early or late gestation on pig immune response / D. Couret, A. Prunier, A. Mounier [et al.] // *Physiol Behav.* – 2009. – Vol. 98, № 4. – P. 498–504.

138. Comparison of cytokine profiles in peripheral blood mononuclear cells between piglets born from Porcine circovirus 2 vaccinated and non-vaccinated sows / S. Oliver-Ferrando, J. Segales, M. Sibila, I. Díaz // *Vet. Microbiol.* – 2018. – Vol. 214. – P. 148–153.
139. Correlates of reproductive tract anatomy and uterine histomorphometrics with fertility in swine / M. Małopolska, R. Tuz, T. Schwarz [et al.] // *Theriogenology.* – 2021. – Vol. 165. – P. 44–51.
140. Curtis, J. Immunoglobulin quantitation in sow serum, colostrum and milk and the serum of young pigs / J. Curtis, F. Bourne // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1971. – Vol. 236, № 1. – P. 319–332.
141. Cytokines and allergy / M. Vadas, A. Lopez, J. Gamble [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1994. – Vol. 94, № 6. – P. 1289–1293.
142. Dalin, A. Immune cell infiltration of normal and impaired sow endometrium / A. Dalin, K. Kaeoket, E. Persson // *Anim. Reprod. Sci.* – 2004. – Vol. 82. – P. 401–413.
143. Development of the neonatal B and T cell repertoire in swine: implications for comparative and veterinary immunology / J. Butler, M. Sinkora, N. Wertz [et al.] // *Vet. Res.* – 2006. – Vol. 37, № 3. – P. 417–441.
144. Developmental potential of pig embryos reconstructed by use of sow versus pre-pubertal gilt oocytes after somatic cell nuclear transfer / J. Li, H. Pedersen, R. Li, J. Adamsen [et al.] // *Zygote.* – 2014. – Vol. 22, № 3. – P. 356–365.
145. Differential MicroRNA Expression in Porcine Endometrium Related to Spontaneous Embryo Loss during Early Pregnancy / S. Gu, X. Zang, L. Jiang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23. – P. 1–15.
146. Dynamic changes of immunoglobulin concentrations in pig colostrum and serum around parturition / I. Markowska-Daniel, M. Pomorska-Mol, Z. Pejsak // *Pol J. Vet. Sci.* – 2010. – Vol. 13, № 1. – P. 21–27.
147. Dziaba, K. Comparative isolation and characterization of secretory IgA immunoglobulin from sow milk / K. Dziaba, G. Gerlach, K. Petzoldt // *Zentralbl Veterinarmed B.* – 1986. – Vol. 33, № 9. – P. 670–675.

148. Early developing pig embryos mediate their own environment in the maternal tract / C. Almiñana, P. Heath, S. Wilkinson [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. 1–15.

149. Early embryo survival and development in sows with lactational ovulation / R. Gerritsen, N. Soede, P. Langendijk [et al.] // Reprod Domest Anim. – 2008. – Vol. 43, № 1. – P. 59–65.

150. Effect of birth weight and colostrum intake on mortality and performance of piglets after cross-fostering in sows of different parities / C. Ferrari, P. Sbardella, M. Bernardi [et al.] // Prev. Vet. Med. – 2014. – Vol. 114, № 4. – P. 259–266.

151. Effect of social ranks and gestation housing systems on oxidative stress status, reproductive performance, and immune status of sows / Y. Zhao, W. Flowers, A. Saraiva [et al.] // J. Anim. Sci. – 2013. – Vol. 91, № 12. – P. 5848–5858.

152. Effects of feeding different roughage components to sows in gestation on bacteriological and immunological parameters in colostrum and immune response of piglets / C. Werner, A. Schubbert, W. Schrödl [et al.] // Arch Anim Nutr. – 2014. – Vol. 68, № 1. – P. 29–41.

153. Effects of prenatal stress on cellular and humoral immune responses in neonatal pigs / M. Tuchscherer, E. Kanitz, W. Otten, A. Tuchscherer // Vet Immunol Immunopathol. – 2002. – Vol. 86, № 3. – P. 195–203.

154. Effects of prenatal stress on corticosteroid receptors and monoamine concentrations in limbic areas of suckling piglets (*Sus scrofa*) at different ages / E. Kanitz, W. Otten, M. Tuchscherer, G. Manteuffel // J. Vet. Med. – 2003. – Vol. 50, № 3. – P. 132–139.

155. Embryonic steroids and the establishment of pregnancy in pigs / R. Geisert, M. Zavy, R. Moffatt [et al.] // J. Reprod Fertil Suppl. – 1990. – Vol. 40. – P. 293–305.

156. Emmans, G. F. Modelling of growth and nutrition in different species / G. F. Emmans, J. D. Didham // Current topics in veterinary medicine and animal science. – 2008. – Vol. 46. – P. 13–21.

157. Estimation of genetic parameters for traits associated with reproduction, lactation, and efficiency in sows / D. Thekkoot, R. Kemp, M. Rothschild [et al.] // *J. Anim Sci.* – 2016. – Vol. 94, № 11. – P. 4516–4529.

158. Filant, J. Uterine glands: biological roles in conceptus implantation, uterine receptivity and decidualization / J. Filant, T. Spencer // *Int. J. Dev. Biol.* – 2014. – Vol. 58, № 4. – P. 107–116.

159. Genetic analysis for sow stayability at different parities in purebred Landrace and Large White pigs / S. Ogawa, M. Kimata, K. Ishii [et al.] // *Anim Sci J.* – 2021. – Vol. 92, № 1. – P. 1–10.

160. Georgieva, R. Dynamics of T-suppressor and T-helper lymphocytes and haemolytic plaque-forming cells during normal pregnancy in the sow / R. Georgieva // *J. Reprod Immunol.* – 1984. – Vol. 6, № 3. – P. 151–156.

161. Gomez, G. Effect of immunoglobulin source on survival, growth, and hematological and immunological variables in pigs / G. Gomez, O. Phillips, R. Goforth // *J. Anim. Sci.* – 1998. – Vol. 76, № 1. – P. 1–7.

162. Growth and compositional changes of fetal tissues in pigs / R. L. McPherson, F. Ji, G. Wu [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2004. – Vol. 82, № 9. – P. 2534–2540.

163. Hausman, G. Identification of adipose tissue primordia in perirenal tissues of pig fetuses: utility of phosphatase histochemistry / G. Hausman // *Acta Anat (Basel).* – 1987. – Vol. 128, № 3. – P. 236–242.

164. Heijnen, C. J. Endorphines and the immune system / C. J. Heijnen, A. B. Kavelaars, R. E. Bailieux // *Neuroendocrinol. fceff.* – 1988. – Vol. 15, № 4. – P. 206–218.

165. Heritability of udder morphology and colostrum quality traits in swine / A. Balzani, H. Cordell, E. Sutcliffe, S. Edwards // *J. Anim. Sci.* – 2016. – Vol. 94, № 9. – P. 3636–3644.

166. Hormonal profiles and embryo survival of sows subjected to induced stress during days 13 and 14 of pregnancy / P. Razdan, P. Tummaruk, H. Kindahl [et al.] // *Anim. Reprod. Sci.* – 2004. – Vol. 81, № 4. – P. 295–312.

167. Hunka, J. Approaches to overcome flow cytometry limitations in the analysis of cells from veterinary relevant species / J. Hunka, J. Riley, G. Debes // *BMC Vet. Res.* – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 1–11.
168. Hussein, A. Immunoglobulin concentrations in pig follicular fluid / A. Hussein, F. Bourne // *Int. J. Fertil.* – 1984. – Vol. 29, № 1. – P. 54–57.
169. Identification of sow-specific risk factors for late pregnancy loss during the seasonal infertility period in pigs / M. Bertoldo, C. Grupen, P. Thomson [et al.] // *Theriogenology.* – 2009. – Vol. 72, № 3. – P. 393–400.
170. Immunohistochemical detection of SWC3, CD2, CD3, CD4 and CD8 antigens in paraformaldehyde fixed and paraffin embedded porcine lymphoid tissue / J. Tingstedt, D. Tornehave, P. Lind, J. Nielsen // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2003. – Vol. 94, № 4. – P. 123–132.
171. Immunohistological study of the immune system cells in paraffin-embedded tissues of conventional pigs / F. Chianini, N. Majó, J. Segalés [et al.] // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2001. – Vol. 82, № 3. – P. 245–255.
172. Immunological Response of Pigs to Human Cells, Including Issues Such as the Production of Natural Antibodies in Newborns / R. Sakai, M. Watanabe, A. Maeda [et al.] // *Transplant Proc.* – 2018. – Vol. 50, № 9. – P. 2839–2841.
173. Impact of parity and housing conditions on concentration of immunoglobulin G in sow colostrum / M. Nuntapaitoon, J. Suwimonteerabutr, N. Am-In [et al.] // *Trop Anim Health Prod.* – 2019. – Vol. 51, № 5. – P. 1239–1246.
174. Influence of different sow traits on the expulsion and characteristics of the placenta in a free farrowing system / C. Trachsel, S. Küker, H. Nathues, A. Grahofer // *Theriogenology.* – 2021. – Vol. 161. – P. 74–82.
175. Influence of the farrowing process and different sow and piglet traits on uterine involution in a free farrowing system / P. Egli, G. Schüpbach-Regula, H. Nathues [et al.] // *Theriogenology.* – 2022. – Vol. 182. – P. 1–8.
176. Intrauterine growth restricted piglets defined by their head shape ingest insufficient amounts of colostrum / C. Amdi, U. Krogh, C. Flummer [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2013. – Vol. 91, № 12. – P. 5605–5613.

177. Isoimmune thrombocytopenic purpura in piglets / C. Dimmock, W. Webster, I. Shiels, C. Edwards // *Aust. Vet. J.* – 1982. – Vol. 59, № 5. – P. 157–159.
178. Kaeoket, K. Influence of post-ovulatory insemination on sperm distribution, pregnancy and the infiltration by cells of the immune system, and the distribution of CD2, CD4, CD8 and MHC class II expressing cells in the sow endometrium / K. Kaeoket, E. Persson, A. Dalin // *J. Vet Med.* – 2003. – Vol. 50, № 4. – P. 169–178.
179. Kanitz, E. Changes in endocrine and neurochemical profiles in neonatal pigs prenatally exposed to increased maternal cortisol / E. Kanitz, W. Otten, M. Tuchscherer // *J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 191, № 1. – P. 207–220.
180. Karussis, D. / Immune reconstitution therapy (IRT) in multiple sclerosis: the rationale / D. Karussis, P. Petrou // *Immunologic Research.* – 2018. – Vol. 92. – P. 642–648.
181. Klobasa, F. Absolute and relative concentrations of immunoglobulins G, M, and A, and albumin in the lacteal secretion of sows of different lactation numbers / F. Klobasa, J. Butler // *Am. J. Vet. Res.* – 1987. – Vol. 48, № 2. – P. 176–182.
182. Koch, E. Establishment of pregnancy and its immunological implications in the pig / E. Koch // *J. Reprod Fertil Suppl.* – 1985. – Vol. 33. – P. 65–81.
183. Kruse, P. R. The importance of colostral immunoglobulins and their absorption from the intestinal of the newborn animals / P. R. Kruse // *Annales de recherches veterinaires.* – 1983. – Vol. 14, № 4. – P. 349–353.
184. l-arginine supplementation in sow diet during late gestation decrease stillborn piglet, increase piglet birth weight and increase immunoglobulin G concentration in colostrum / M. Nuntapaitoon, R. Muns, P. Theil, P. Tummaruk // *Theriogenology.* – 2018. – Vol. 121. – P. 27–34.
185. Lauridsen, C. Effect of Maternal Dietary Redox Levels on Antioxidative Status and Immunity of the Suckling Off-Spring / C. Lauridsen, A. Schönherz, S. Højsgaard // *Antioxidants (Basel).* – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 478.

186. Litter-of-origin trait effects on gilt development / J. Vallet, J. Calderón-Díaz, K. Stalder [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2016. – Vol. 94, № 1. – P. 96–105.
187. Macroenvironment effects on oocytes and embryos in swine / G. Foxcroft, M. Vinsky, F. Paradis [et al.] // *Theriogenology*. – 2007. – Vol. 68. – P. 30–39.
188. Mahan, D. Macro- and micromineral composition of fetal pigs and their accretion rates during fetal development / D. Mahan, M. Watts, N. St-Pierre // *J. Anim. Sci.* – 2009. – Vol. 87, № 9. – P. 2823–2832.
189. Mahan, D. Vitamin and mineral transfer during fetal development and the early postnatal period in pigs / D. Mahan, J. Vallet // *J. Anim. Sci.* – 1997. – Vol. 75, № 10. – P. 2731–2738.
190. Maternal nutrition modulates fetal development by inducing placental efficiency changes in gilts / L. Che, Z. Yang, M. Xu [et al.] // *BMC Genomics*. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 1–14.
191. Maternal stress during late gestation has moderate but long-lasting effects on the immune system of the piglets / D. Couret, A. Jamin, G. Kuntz-Simon [et al.] // *Vet Immunol Immunopathol.* – 2009. – Vol. 131. – P. 17–24.
192. Matías, J. Maternal Vaccination. Immunization of Sows during Pregnancy against ETEC Infections / J. Matías, M. Berzosa, Y. Pastor // *Vaccines*. – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 1–18.
193. Matte, J. Maternal perinatal transfer of vitamins and trace elements to piglets / J. Matte, I. Audet // *Animal*. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 31–38.
194. Merlot, E. Prenatal stress, fetal imprinting and immunity / E. Merlot, D. Couret, W. Otten // *Brain Behav Immun.* – 2008. – Vol. 22, № 1. – P. 42–51.
195. Metabolic profiling of plasma from sows before parturition and during lactation using a liquid chromatography-mass spectrometry-based approach / M. Hedemann, C. Flummer, N. Kristensen, P. Theil // *J. Anim. Sci.* – 2012. – Vol. 90. – P. 200–202.
196. Murtaugh, M. Porcine cytokines / M. Murtaugh // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 1994. – Vol. 43, № 1. – P. 37–44.

197. Oliviero, C. The challenge of large litters on the immune system of the sow and the piglets / C. Oliviero, S. Junnikkala, O. Peltoniemi // *Reprod Domest Anim.* – 2019. – Vol. 3. – P. 12–21.
198. Oral supplementation with bovine colostrum prevents septic shock and brain barrier disruption during bloodstream infection in preterm newborn pigs / A. Brunse, P. Worsoe, S. E. Pors, K. Skovgaard, P.T. Sangild // *Shock.* – 2019. – Vol. 51. – P. 337–347.
199. Pabst, R. The pig as a model for immunology research / R. Pabst // *Cell Tissue Res.* – 2020. – Vol. 380, № 2. – P. 287–304.
200. Parathyrin and calcium homeostasis in the fetus / J. Wadsworth, D. Kronfeld, C. Ramberg // *Biol. Neonate.* – 1982. – Vol. 41, № 3. – P. 101–109.
201. Passive transfer of maternal *Mycoplasma hyopneumoniae*-specific cellular immunity to piglets / M. Bandrick, M. Pieters, C. Pijoan, T. Molitor // *Clin. Vaccine. Immunol.* – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 540–543.
202. Peltoniemi, O. Parturition effects on reproductive health in the gilt and sow / O. Peltoniemi, S. Björkman, C. Oliviero // *Reprod Domest Anim.* – 2016. – Vol. 51. – P. 36–47.
203. Pere, M. Effects of meal intake on materno-foetal exchanges of energetic substrates in the pig / M. Pere // *Reprod. Nutr. Dev.* – 2001. – Vol. 41, № 4. – P. 285–296.
204. Phagocytic activity in blood and proliferation of peripheral blood lymphocytes during the perinatal period in primiparous sows / B. Jakovac-Strajn, A. Ihan, A. Kopitar, T. Malovrh // *J. Anim Physiol Anim Nutr.* – 2011. – Vol. 95, № 3. – P. 328–334.
205. Phenotypic maturation of porcine NK- and T-cell subsets / S. Talker, T. Käser, K. Reutner [et al.] // *Dev. Comp. Immunol.* – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 51–68.
206. Piccardo, M. G. Purine metabolism and immunodeficiencies disease / M. G. Piccardo // *Rev. Cur. Sci. Med. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 2, № 5. – P. 151–154.

207. Plasma relaxin immunoactivity in the pig at parturition and during nuzzling and suckling / S. Afele, G. Bryant-Greenwood, W. Chamley, E. Dax // *J. Reprod Fertil.* – 1979. – Vol. 56, № 2. – P. 451–457.

208. Platt-Samoraj, A. The influence of experimental *Yersinia enterocolitica* infection on the pregnancy course in sows--preliminary studies. II. Antibodies, C-reactive proteins and haptoglobin as an immunological response / A. Platt-Samoraj, W. Szweda, Z. Procajło // *Pol J Vet Sci.* – 2009. – Vol. 12, № 4. – P. 491.

209. Poonsuk, K. Historical and contemporary aspects of maternal immunity in swine / K. Poonsuk, J. Zimmerman // *Anim. Health Res. Rev.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 31–45.

210. Porcine antibody responses to taenia solium antigens rGp50 and sTs18var1 / S. Handali, A. Gonzalez, K. Hancock [et al.] // *Am J Trop Med Hyg.* – 2004. – Vol. 71, № 3. – P. 322.

211. Postnatal xenogeneic B-cell tolerance in swine following in utero intraportal antigen exposure / N. Navarro Alvarez, A. Zhu, R. Arellano [et al.] // *Xenotransplantation.* – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 368–378.

212. Prenatal stress in pigs: experimental approaches and field observations / G. Kranendonk, E. Mulder, N. Parvizi, M. Taverne // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2008. – Vol. 116, № 7. – P. 413–422.

213. Quesnel, H. Colostrum production by sows: variability of colostrum yield and immunoglobulin G concentrations / H. Quesnel // *Animal.* – 2011. – Vol. 5, № 10. – P. 1546–1553.

214. Randall, G. Changes in fetal and maternal blood at the end of pregnancy and during parturition in the pig / G. Randall // *Res Vet Sci.* – 1982. – Vol. 32, № 3. – P. 278–282.

215. Randall, G. Fetal perfusion with maternal blood; a possible sequel to fetal catheterization in the pig / G. Randall, K. Nielsen // *J. Dev Physiol.* – 1980. – Vol. 2, № 4. – P. 249–256.

216. Rossant, J. A. Placental development: lessons from mouse mutants / J. A. Rossant, J. C. Cross // *Nat. Rev. Genet.* – 2001. – Vol. 2, № 7. – P. 538–548.

217. Saalmüller, A. T-helper cells from naive to committed / A. Saalmüller, T. Werner, V. Fachinger // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2002. – Vol. 87, № 4. – P. 137–145.
218. Sauber, T. Effect of level of chronic immune system activation on the lactational performance of sows / T. Sauber, T. Stahly, B. Nonnecke // *J. Anim. Sci.* – 1999. – Vol. 77, № 8. – P. 1985–1993.
219. Segerson, E. Immunosuppressive macromolecules of endometrial and conceptus origins in livestock species / E. Segerson, P. Beetham // *J. Reprod. Immunol.* – 2000. – Vol. 48, № 1. – P. 27–46.
220. Seguel, M. Parasitism elicits a stress response that allocates resources for immune function in south american fur seals (*arctocephalusaustralis*) / M. Seguel, D. Perez-Venegas, J. Gutierrez // *Physiological and Biochemical Zoology.* – 2019. – Vol. 92. – P. 326–338.
221. Selective protein loss in lactating sows is associated with reduced litter growth and ovarian function / E. Clowes, F. Aherne, G. Foxcroft, V. Baracos // *J. Anim. Sci.* – 2003. – Vol. 81, № 3. – P. 753–764.
222. Sharma, A. Adaptation for life: a review of neonatal physiology / A. Sharma, S. Ford, J. Calvert // *Anaesth. Intens. Care Med.* – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 85–90.
223. Sow and piglet factors determining variation of colostrum intake between and within litters // I. Declerck, S. Sarrazin, J. Dewulf, D. Maes // *Animal.* – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. 1336–1343.
224. Sow and piglet traits associated with piglet survival at birth and to weaning / K. Gourley, H. Calderon, J. Woodworth [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2020. – Vol. 98, № 6. – P. 1–34.
225. Specific immunological areactivity formation during gestation period in pregnant sows / A. Agarkov, A. Dmitriev, A. Kvochko, E. Grudeva, N. Agarkov, A. Onishchenko // *E3S Web of Conferences (Rostovon-Don, 19–30 august 2020).* – Rostovon-Don, 2020. – P. 06002.

226. Stereotypic behaviors are associated with physiology and immunity differences in long-term confined sows / L. Pan, H. Nian, R. Zhang [et al.] // *Physiol Behav.* – 2022. – Vol. 15. – P. 249.

227. Summary of workshop findings for porcine T-lymphocyte-specific monoclonal antibodies / A. Saalmüller, G. Kuebart, E. Hollemweguer [et al.] // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2001. – Vol. 80, № 2. – P. 35–52.

228. Swine as an allotransplantation model / T. Kenmochi, Y. Mullen, M. Miyamoto, E. Stein // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 1994. – Vol. 43, № 1. – P. 77–83.

229. T-cell tolerance as a potential effect of congenital leishmaniasis on offspring immunity / TY. Zheng, J. Crews, JL. McGill, K. Dhume // *Parasite Immunology.* – 2017. – Vol. 41. – P. 228–238.

230. The association between immunoglobulin G in sow colostrum and piglet plasma // C. Kielland, V. Rootwelt, O. Reksen, T. Framstad // *J. Anim. Sci.* – 2015. – Vol. 93, № 9. – P. 4453–4462.

231. The effect of birth weight and age at tail docking and ear notching on the behavioral and physiological responses of piglets / K. Bovey, T. Widowski, C. Dewey [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2014. – Vol. 92, № 4. – P. 1718–1727.

232. The effects of maternal hypercapnia on foetal oxygenation and uterine blood flow in the pig / R. Hanka, L. Lawn, I. Mills [et al.] // *J. Physiol.* – 1975. – Vol. 247, № 2. – P. 447–460.

233. The responses of isolated uterine arteries from pregnant sows to vasoconstrictive agents / T. Nunotani, S. Matsuura, T. Tamai [et al.] // *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* – 1985. – Vol. 37, № 1. – P. 15–23.

234. Transfer of maternal cytokines to suckling piglets: in vivo and in vitro models with implications for immunomodulation of neonatal immunity / T. Nguyen, L. Yuan, M. Azevedo [et al.] // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2007. – Vol. 117 № 3. – P. 236–248.

235. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy / K. Racicot, J. Kwon, P. Aldo [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 72, № 2. – P. 107–116.

236. Update on pathways regulating the activation of uterine Natural Killer cells, their interactions with decidual spiral arteries and homing of their precursors to the uterus / B. Croy, S. Esadeg, S. Chantakru [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2003. – Vol. 59, № 2. – P. 175–191.

237. Uterine crowding in the sow affects litter sex ratio, placental development and embryonic myogenin expression in early gestation / W. Tse, S. Town, G. Murdoch [et al.] // *Reprod Fertil Dev.* – 2008. – Vol. 20, № 4. – P. 497–504.

238. Uterine motility of the sow during the oestrous cycle and early pregnancy / J. Scheerboom, P. Van Adrichem, A. Taverne // *Vet Res Commun.* – 1987. – Vol. 11, № 3. – P. 253–269.

239. Variability of colostrum yield and colostrum intake in pigs // N. Devillers, C. Farmer, J. Le Dividich, A. Prunier // *Animal.* – 2007. – Vol. 1, № 7. – P. 1033–1041.

240. Wulster-Radcliffe, M. Progesterone increases susceptibility of gilts to uterine infections after intrauterine inoculation with infectious bacteria / M. Wulster-Radcliffe, R. Seals, G. Lewis // *J. Anim. Sci.* – 2003. – Vol. 81, № 5. – P. 1242–1252.

241. Yabiki, T. Immunoglobulins in porcine umbilical cord blood and maternal placenta / T. Yabiki, S. Namoika // *Am. J. Vet Res.* – 1976. – Vol. 37, № 5. – P. 535–540.

9. ПРИЛОЖЕНИЯ



**ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО**

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ



**ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

№ 042483

Название изобретения:

**«СПОСОБ ТЕСТИРОВАНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ
ТОЛЕРАНТНОСТИ У ЖИВОТНЫХ»**

Патентовладельцы:

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ" (ФГБОУ ВО СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГАУ) (RU)**

Изобретатели:

**Дмитриев Анатолий Федорович, Агарков Александр Викторович,
Агарков Николай Викторович, Онищенко Артем Романович (RU)**

Заявка №: 202190262
Дата подачи заявки: 12 февраля 2021 г.
Дата выдачи патента: 17 февраля 2023 г.

Настоящим удостоверяется, что евразийский патент выдан на изобретение с формулой, опубликованной в Бюллетене Евразийского патентного ведомства «Изобретения (евразийские заявки и патенты)» № 2 / 2023 год.

При уплате установленных годовых пошлин патент действует на территории государств-участников Евразийской патентной конвенции – Азербайджанской Республики, Кыргызской Республики, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Таджикистан, Российской Федерации, Туркменистана.

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат: 1650024017000

Владелец: **Ивлиев Григорий Петрович**

Действителен с 15.04.2022 по 14.04.2027

ИВЛИЕВ Григорий Петрович
Президент Евразийского патентного ведомства



17.02.2023

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2743363

Способ тестирования иммунологической толерантности у
ЖИВОТНЫХ

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный аграрный университет" (RU)*

Авторы: *Дмитриев Анатолий Федорович (RU), Азарков Александр Викторович (RU), Азарков Николай Викторович (RU), Онищенко Артем Романович (RU)*

Заявка № 2020119229

Приоритет изобретения 03 июня 2020 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 17 февраля 2021 г.

Срок действия исключительного права на изобретение истекает 03 июня 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ильин


РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2749026

Способ диагностики изоиммунизации животных

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный аграрный университет" (RU)*

Авторы: *Дмитриев Анатолий Федорович (RU), Азарков Александр Викторович (RU), Азарков Николай Викторович (RU), Онищенко Артем Романович (RU)*

Заявка № 2020119204

Приоритет изобретения 03 июня 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 03 июня 2021 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 03 июня 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ильин



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022611421

**Программа оценки и мониторинга фетоплацентарного
комплекса в норме и при патологии у продуктивных
сельскохозяйственных животных**

Правообладатели: *Агарков Александр Викторович (RU), Агарков
Николай Викторович (RU), Онищенко Артем Романович
(RU)*

Авторы: *Агарков Александр Викторович (RU), Агарков
Николай Викторович (RU), Онищенко Артем Романович
(RU)*

Заявка № 2022610658

Дата поступления 12 января 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 25 января 2022 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Документ подписан электронной подписью
Сотрудника ФПСИ ИТ-СЕРВИСОВ ИТ-МАССО
Имя: *Илиев Григорий Петрович*
Действителен с 24.12.2021 по 24.12.2022

Г.П. Илиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022611601

Программа оценки и мониторинга иммунологической реактивности в функциональной системе «мать-плод-новорожденный» в зависимости от степени сенсбилизации матерей антигенами плода

Правообладатели: *Агарков Александр Викторович (RU), Агарков Николай Викторович (RU), Онищенко Артем Романович (RU)*

Авторы: *Агарков Александр Викторович (RU), Агарков Николай Викторович (RU), Онищенко Артем Романович (RU)*

Заявка № 2022610595

Дата поступления 12 января 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 27 января 2022 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Документ подписан электронной подписью
Сертификат № 754992021042875641802030F10A6C20
Идентификатор Ильяш Александр Петрович
Действителен с 24.03.2021 по 24.12.2022

Г.П. Ильяш

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022611873

**Программа для определения и оценки
иммунологической реактивности организма животных
при аллогенной стимуляции эмбриональными
антигенами**

Правообладатели: *Агарков Александр Викторович (RU), Агарков Николай Викторович (RU), Онищенко Артем Романович (RU)*

Авторы: *Агарков Александр Викторович (RU), Агарков Николай Викторович (RU), Онищенко Артем Романович (RU)*

Заявка № 2022610655

Дата поступления 12 января 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 02 февраля 2022 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ЭЛЕКТРОННЫЙ ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Свидетельство: 0x754982D5C4A005448063DF815A005
Инициалы: Ильяев Викторий Петрович
Действительно с: 2011.02.24 12:20:22

Г.П. Ильяев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022612557

Учебное пособие «Оценка индексов формирования естественной резистентности организма под действием искусственного антигенного комплекса»

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет» (RU)*

Авторы: *Дмитриев Анатолий Федорович (RU), Азарков Александр Викторович (RU), Азарков Николай Викторович (RU), Онищенко Артем Романович (RU), Онищенко Ольга Николаевна (RU)*

Заявка № **2022612200**Дата поступления **21 февраля 2022 г.**Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ **28 февраля 2022 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 88b60077e14c3291a244e6bc57
Идентификатор Юридический Сервис
Действителен с 2012 по 06.05.2023

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022612656

Учебное пособие «Цифровой модуль для выявления цитокинов методом проточной флуориметрии»

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет» (RU)*

Авторы: *Дмитриев Анатолий Федорович (RU), Азарков Александр Викторович (RU), Азарков Николай Викторович (RU), Онищенко Артем Романович (RU), Онищенко Ольга Николаевна (RU)*

Заявка № 2022611942

Дата поступления 15 февраля 2022 г.

Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 28 февраля 2022 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 88b60077e14c3910294e6b6243456c37
Владельцы: **Юбис-Спейд Сервисес**
Действителен с 2022 по 06.05.2023

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022612847

Электронное учебное пособие "Цифровой модуль для определения фенотипа иммунокомпетентных клеток крови"

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет» (RU)*

Авторы: *Дмитриев Анатолий Федорович (RU), Агарков Александр Викторович (RU), Агарков Николай Викторович (RU), Онищенко Артем Романович (RU), Онищенко Ольга Николаевна (RU)*

Заявка № **2022611793**

Дата поступления **11 февраля 2022 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **01 марта 2022 г.**



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

документ подписан электронной подписью
Сертификат 68b93077b14e49f0a94e0bb24140bc7
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 20.05.2022 по 20.05.2025

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022613185

Учебное пособие «Цифровой модуль для определения иммунохимических свойств субклеточных фракций и антигенов»

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет» (RU)*

Авторы: *Дмитриев Анатолий Федорович (RU), Азарков Александр Викторович (RU), Азарков Николай Викторович (RU), Онищенко Артем Романович (RU), Онищенко Ольга Николаевна (RU)*

Заявка № **2022612169**Дата поступления **21 февраля 2022 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **01 марта 2022 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 88b03077e14c3291a244e6bc7
Идентификатор ЮСЗС-Сигнатур
Действителен с 2012 по 06.05.2023

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022614232

Учебное пособие «Цифровой модуль для выявления цитокинов иммуноферментным методом»

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет» (RU)*

Авторы: *Дмитриев Анатолий Федорович (RU), Азарков Александр Викторович (RU), Азарков Николай Викторович (RU), Онищенко Артем Романович (RU), Онищенко Ольга Николаевна (RU)*

Заявка № 2022612203

Дата поступления 21 февраля 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 17 марта 2022 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 88b60077e14c3910294e68d243456c37
Владислав Юсупов Сирогонин
Действителен с 2012 по 06.05.2023

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022614357

**Учебное пособие «Цифровой модуль для определения
уровня эффекторной продукции цитокинов
иммунокомпетентными клетками»**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ставропольский государственный аграрный университет» (RU)*

Авторы: *Дмитриев Анатолий Федорович (RU), Азарков Александр
Викторович (RU), Азарков Николай Викторович (RU), Онищенко
Артем Романович (RU), Онищенко Ольга Николаевна (RU)*

Заявка № **2022612204**Дата поступления **21 февраля 2022 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **21 марта 2022 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 88b60077e14e391d24145ebc7
Идентификатор ЮСЗС: 88b60077e14e391d24145ebc7
Действителен с 2012 по 06.05.2023

Ю.С. Зубов



ИИНО

Сертификат
Certificate

ITSE

настоящим удостоверяет, что / this is to certify

Ошищенко Артем Романович

принял(а) участие в VIII Международной научно-практической конференции
participated the VIII International scientific and practical conference

«Инновационные технологии в науке и образовании»
«Innovative technologies in science and education»
Конференция «ИТНО 2020» / «ITSE 2020» Conference

19 – 30 августа 2020
Российская Федерация

August 19 – 30, 2020
Russian Federation

В.С.н. Межи
Rector of the Don State
Technical University

Б. У. Мези
Ректор Донского государственного
технического университета

Yu. F. Luchuga
Academician-Secretary of the
Department of Agricultural
Sciences RAS, RAS Academician

Ю. Ф. Лухуга
Академик-секретарь отделения
сельскохозяйственных наук РАН,
академик РАН

АгроПромышленный

ДИПЛОМ

II степени

награждается

Онищенко Артем Романович

аспирант Ставропольского государственного
аграрного университета

призер Всероссийского конкурса на лучшую научную
работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых
высших учебных заведений Минсельхоза России

в номинации

«Ветеринария»

Директор Департамента
образования, научно-
технологической политики
и рыбохозяйственного
комплекса Минсельхоза
России



Н.А. Иванова

Москва 2022



СЕРТИФИКАТ

Настоящий сертификат подтверждает, что
Онищенко Артем Романович
 принял участие в III этапе Всероссийского конкурса на
 лучшую научную работу среди студентов,
 аспирантов и молодых ученых вузов Минсельхоза России
 номинация «Ветеринария»
 категория «Аспиранты и молодые ученые»

24 мая 2022 г.



Ректор
 ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА
 имени К. И. Скрябина



Позябин С. В.

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ
ИННОВАЦИЯМ

ДИПЛОМ
победителя программы «УМНИК»

Онищенко

Артема Романовича



Генеральный директор
С.Г. Поляков

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'S.G. Polyakov'.

2017



**МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

приоритет2030*
ИНТЕРНИ СТУДЕНТАМ



**ФГБОУ ВО СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

ДИПЛОМ

ПОБЕДИТЕЛЬ

гранта ФГБОУ ВО Ставропольского ГАУ
в области науки и инноваций молодых ученых

Онищенко Артем Романович

аспирант 3 года обучения
факультета ветеринарной медицины

Научный руководитель: Агарков Александр
Викторович, кандидат биологических наук, доцент

Врио ректора
Ставропольского государственного
аграрного университета, профессор



И.В. АТАНОВ

Ставрополь, 2022 год

ВЫПИСКА
из протокола № 1 заседания комиссии научно-технического совета
секции животноводства министерства сельского хозяйства
Ставропольского края

01 марта 2021 года

г. Ставрополь

1. СЛУШАЛИ:

Начальника отдела животноводства, рыболовства и племенного дела Потехина Константина Ивановича об утверждении методических рекомендаций на тему: «Оценка иммунологических критериев ранней адаптации у новорожденного потомства животных и сельскохозяйственной птицы» (далее – методические рекомендации), подготовленных коллективом разработчиков: доцентом, кандидатом биологических наук, заместителем декана факультета ветеринарной медицины по учебной работе Агарковым А.В.; доктором биологических наук, профессором кафедры эпизоотологии и микробиологии Дмитриевым А.Ф.; профессором, кандидатом ветеринарных наук, деканом факультета ветеринарной медицины и биотехнологического факультета Скрипкиным В.С.; доктором ветеринарных наук, профессором, заведующим кафедрой терапии и фармакологии Оробец В.А., аспирантом Онищенко А.Р.

Методические рекомендации разработаны с целью представления применения иммунологических подходов к оценке жизнеспособности у новорожденных животных и суточного молодняка сельскохозяйственной птицы.

В методических рекомендациях представлены материалы по обоснованию актуальности и практической значимости исследований и научно-технических разработок по оценке и прогнозированию жизнеспособности новорожденного потомства животных и суточного молодняка сельскохозяйственной птицы.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. Рекомендовать утвердить методические рекомендации на тему: «Оценка иммунологических критериев ранней адаптации у новорожденного потомства животных и сельскохозяйственной птицы» и опубликовать для использования практических ветеринарных специалистов и студентов высших учебных заведений.

Руководитель секции, заместитель
министра сельского хозяйства
Ставропольского края

 А.В.Крисан

Секретарь, главный специалист
отдела животноводства, рыболовства
и племенного дела министерства
сельского хозяйства Ставропольского края

 В.К.Красникова

ДОГОВОР №1859
о творческом сотрудничестве

г. Ставрополь

«03»_ноября 2020 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет» (ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ), именуемый в дальнейшем «Университет», в лице ректора Атанова Ивана Вячеславовича, действующего на основании Устава, и КФХ Великородный Александр Викторович именуемое в дальнейшем «Предприятие», в лице главы крестьянского фермерского хозяйства Великородного Александра Викторовича, действующего на основании Свидетельства о государственной регистрации в качестве малого и среднего предпринимательства, категория: микропредприятие совместно именуемые «Стороны», заключили настоящий договор о нижеследующем:

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА.

1.1. Предметом настоящего договора является организация и проведение совместной научно-исследовательской, аналитической, научно-методической, научно-педагогической деятельности по проблемам, представляющим взаимный интерес сторон: организация сотрудничества в подготовке научно-педагогических кадров и специалистов высшего профессионального образования; использование кадрового потенциала договаривающихся сторон в организации и проведении совместной научно-исследовательской деятельности; проведение совместной опытно-экспериментальной и аналитической деятельности.

1.2. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет» (ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ) обязуется:

- предоставлять базу для проведения совместных научных исследований, лекций, семинаров, конференций;
- выполнять необходимые опытно-конструкторские, поисковые и экспериментальные работы;
- предоставлять возможность профессиональной подготовки и переподготовки научно-педагогических кадров на базе университета;
- предоставлять право сотрудникам партнера публиковать результаты исследований в своих плановых изданиях и совместных публикациях.

1.3. Предприятие обязуется:

- предоставить базу для выполнения исследования по кандидатской диссертационной работе аспиранта кафедры терапии и фармакологии факультета ветеринарной медицины Онищенко Артема Романовича на тему: «Оценка иммунологической реактивности в функциональной системе «мать-плод-новорожденный» в зависимости от степени сенсibilизации матерей антигенами плода» утвержденной Ученым советом ФГБОУ ВО Ставропольского ГАУ от 25 декабря 2020 года, протокол № 9;
- оказывать взаимную помощь в планировании и проведении научных исследований и научно-методической работы в соответствии с согласованной тематикой;
- привлекать ученых ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ к выполнению совместных НИР, подготовке коллективных научно-методических трудов;
- принимать участие в научном редактировании, а также в рецензировании работ сотрудников партнера.

2. ПРАВА И ОБЯЗАТЕЛЬСТВА СТОРОН

- 2.1. Стороны имеют право взаимного участия в образовательном и научном процессе.
 2.2. Стороны имеют право пользоваться информационно-библиотечными ресурсами.
 2.3. Предоставлять учебно-производственную и приборно-лабораторную базу и оборудование.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН.

- 3.1. Стороны ответственны за разрешение всех разногласий, которые могут возникнуть в процессе исполнения договорных обязательств.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.

- 4.1. Настоящий договор составлен в двух экземплярах. По одному экземпляру для каждой стороны. Оба экземпляра имеют одинаковую юридическую силу.
 4.2. Договор считается пролонгированным на каждый последующий год, если не одна из сторон не заявила о его расторжении.
 4.3. Срок действия договора пять лет. Договор прекращается при взаимном согласии сторон, нарушения одной из сторон условий настоящего договора или действующего законодательства РФ.
 4.4. Изменение и расторжение договора может иметь место по взаимному согласию сторон.
 4.5. Договор вступает в силу с момента его подписания обеими сторонами.

5. ПРОЧИЕ УСЛОВИЯ.

- 5.1. По другим вопросам, не предусмотренным настоящим договором о совместной деятельности, стороны руководствуются действующим законодательством.
 5.2. Дополнения и изменения в настоящий договор вносятся по обоюдному согласию сторон по мере необходимости на взаимовыгодных условиях.

6. ЮРИДИЧЕСКИЕ РЕКВИЗИТЫ СТОРОН.

Предприятие:

Наименование: КФХ
 Великородный Александр Викторович
 Адрес: Ставропольский край,
 Курский район, поселок Балтийский
 ИНН 261202472435
 ОГРНИП 304264106600123
 ОКПО 51979429
 ОКАТО 07233802001
 ОКОГУ 4210005
 ОКТМО 07633402101
 ОКФС Частная собственность

Университет:

ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ
 355017, г. Ставрополь
 пер. Зоотехнический, 12

 ИНН 2634003069 КПП 263401001
 УФК по Ставропольскому краю (2133
 ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ) л/с
 20216Х49680 р/с 40501810700022000002
 в Отделении Ставрополь г. Ставрополь
 БИК 040702001


 В. ВЕЛИКОРОДНЫЙ /

Декан факультета ветеринарной медицины
 и биотехнологического факультета,
 профессор Скришкин В.С.



Ректор 
 М. П. ИСВЕТАНОВ /

М. П.



(подпись)

(расшифровка)

