

**Ветеринария**

УДК 619:159.96:636.4

DOI:10.31857/S2500262720050154

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПОРОСЯТ ПРИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ СТРЕССЕ**

**С.В. Шабунин**, академик РАН, **А.Г. Шахов**, член-корреспондент РАН,  
**Л.Ю. Сашнина**, доктор ветеринарных наук, **Г.А. Востроилова**, доктор биологических наук,  
**Т.Г. Ермолова**, кандидат биологических наук, **Ю.Ю. Владимирова**

*Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии,  
 394087, Воронеж, ул. Ломоносова, 114б  
 E-mail: gvostroilova@mail.ru*

*Представлены результаты изучения динамики показателей про- и антиоксидантного статуса и цитокинового профиля у поросят при стрессе, вызванном отъемом их от свиноматок и переводом на доращивание в условиях промышленного свиноводческого комплекса. Установлено, что технологический стресс у животных сопровождается повышением содержания малонового диальдегида, среднемолекулярных пептидов, индекса эндогенной интоксикации и уровня провоспалительных цитокинов на 3-10 сутки после стрессового воздействия. Повышение активности ферментов антиоксидантной защиты, а также увеличение уровня стабильных метаболитов оксида азота и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 способствовало нормализации метаболических процессов в организме и снижению содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ФНО-α и ИФН-γ. Динамика изменений показателей про- и антиоксидантного статуса и цитокинового профиля свидетельствует об их взаимозависимости при развитии оксидативного стресса, связанного с отъемом и переводом на доращивание. Завершение процесса адаптации поросят к новым условиям практически полностью происходило к 20 суткам после стрессового воздействия, и большинство изученных показателей восстанавливалось до предотъемного уровня.*

**INTERACTION OF PRO- AND ANTIOXIDANT STATUS AND CYTOKINE PROFILE IN PIGLETS UNDER A TECHNOLOGICAL STRESS**

**Shabunin S.V., Shakhov A.G., Sashnina L.Yu., Vostroilova G.A.,  
 Ermolova T.G., Vladimirova Yu.Yu.**

*All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy,  
 394087, Voronezh, ul. Lomonosova, 114b  
 E-mail: gvostroilova@mail.ru*

*The article presents the results of studying the dynamics of indicators of the antioxidant status and cytokine profile in piglets under stress caused by weaning them from sows and transferring to nursery in an industrial pig breeding complex. It has been detected that technological stress in animals is accompanied by an increase in the content of malondialdehyde, medium molecular weight peptides, the index of endogenous intoxication and the level of proinflammatory cytokines on days 3-10 after stress exposure. An increase in the activity of antioxidant defense enzymes, as well as an increase in the level of stable metabolites of nitric oxide and anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10, contributed to the normalization of metabolic processes in the organism and a decrease in the content of proinflammatory cytokines IL-1β, TNF-α and IFN-γ. The dynamics of changes in the indicators of pro- and antioxidant status and cytokine profile indicates their interdependence during the development of oxidative stress associated with weaning and transferring to nursery. The completion of the process of adaptation of piglets to new conditions almost completely occurred by day 20 after stress exposure and most of the studied indicators were restored to a pre-weaning level.*

**Ключевые слова:** поросята, технологический стресс, малоновый диальдегид, каталаза, глутатионпероксидаза, оксид азота, среднемолекулярные пептиды, эндогенная интоксикация, цитокины

**Key words:** piglets, technological stress, malondialdehyde, catalase, glutathione peroxidase, nitric oxide, medium molecular weight peptides, endogenous intoxication, cytokines

В промышленном свиноводстве при интенсивной технологии производства животные подвергаются стрессовому воздействию на протяжении всего технологического цикла. Ведущее место занимает технологический стресс, возникающий при отъеме, перегруппировках, перемещениях, транспортировке, вакцинациях [1, 2]. Технологический стресс, связанный с ранним отъемом поросят и изменением условий содержания и кормления, приводит к дисбалансу метаболического статуса организма, влияющему на состояние гомеостаза и течение процессов обмена веществ, развитию морфофункциональных нарушений [3, 4]. В основе многих метаболических процессов лежат окислительно-восстановительные реакции, среди которых особую роль играют процессы свободнорадикального окисления. Патогенез постстрессорных нарушений тесно связан с изменением баланса между окислительными и антиоксидантными процес-

сами в тканях. Увеличение генерации активированных кислородных метаболитов, нарушение соотношения про- и антиоксидантов и, как следствие, чрезмерная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клетках являются универсальным механизмом повреждения биологических тканей при стрессе [5-7]. Процессам свободнорадикального окисления подвержены белки, аминокислоты, углеводы и особенно липиды за счет входящих в их состав полиненасыщенных жирных кислот [8].

Важная роль в поддержании гомеостаза принадлежит системе антиоксидантной защиты (АОЗ), регулирующей содержание активных форм кислорода, свободных радикалов и препятствующей накоплению в организме токсических продуктов окисления. Несоответствие про-оксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки приводит к возникновению дисбаланса в течении процессов

образования и утилизации активированных кислородных метаболитов и развитию окислительного стресса. Избыточное количество активных форм кислорода, обуславливая окислительную модификацию белков, сопровождается формированием синдрома эндогенной интоксикации [9, 10]. Биохимическим маркером эндогенной интоксикации служат среднемолекулярные пептиды, являющиеся продуктами нормального и нарушенного белкового и липидного обмена, и обладающие высокой биологической активностью [11].

В настоящее время установлено участие оксида азота как в реакциях окислительного стресса, усиливающего негативные эффекты активных форм кислорода, так и в механизмах антиоксидантной защиты, действуя как акцептор кислородных радикалов, замедляя пероксидное окисление липидов [12]. Кроме того, процессы свободнорадикального окисления и система оксида азота являются универсальными факторами регуляции стрессорных и адаптивных ответов организма [13]. По данным некоторых исследователей окислительный стресс, характеризующийся повышенным содержанием свободных радикалов, оказывает индуцирующее влияние на активность провоспалительных цитокинов [14, 15].

Известно, что цитокины, являясь первичными медиаторами межклеточных взаимодействий, обеспечивают поддержание клеточного и тканевого гомеостаза, способствуют формированию и регуляции защитных реакций организма при воздействии негативных факторов [16, 17].

Целью настоящего исследования явилось изучение активности процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты, определения содержания оксида азота во взаимосвязи с содержанием цитокинов у поросят при технологическом стрессе, связанном с отъемом и переводом их на доращивание в условиях промышленного свиноводческого хозяйства.

**Методика.** Исследования проведены в марте-апреле 2019 года в промышленном свиноводческом хозяйстве ООО «Вишневок» Верхне-Хавского района Воронежской области на клинически здоровых поросятах, полученных от помесных свиноматок (крупная белая х ландрас х дюрк) третьего опороса. После отъема на 28 день поросят переводили в цех доращивания. Животных содержали при оптимальных параметрах микроклимата с учетом их физиологического состояния. Поросят кормили комбикормом СК-3, сбалансированным, согласно данным производителя, по энергии, протеину, аминокислотам, витаминам, макро- и микроэлементам.

Биохимические и иммунологические исследования крови поросят (n=6) проводили до отъема и через 3, 10 и 20 суток после перевода их на доращивание.

Содержание малонового диальдегида (МДА), активность каталазы (КА) и глутатионпероксидазы (ГПО), среднемолекулярные пептиды (СМП), индекс эндогенной интоксикации (ИЭИ) определяли в соответствии с «Методическими положениями» [9] и с использованием методик [18].

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

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

**Табл. 1. Показатели антиоксидантного статуса, оксида азота и эндогенной интоксикации у поросят**

Показатель	За 3 сут до отъема	Срок после перевода на доращивание, сут		
		3	10	20
МДА, мкМ/л	2,7±0,11	4,1±0,11***	3,2±0,3*	3,0±0,25
КА, мкМ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /л×мин×10 <sup>3</sup>	61,2±0,95	58,7±2,02	62,3±0,86	58,4±0,39**
ГПО, мкМ G-H/л×мин×10 <sup>3</sup>	13,4±0,74	10,8±0,25**	11,9±0,9	14,0±0,87
NOx, мкМ/л	57,7±3,93	49,9±6,59	62,3±8,29	58,3±1,22
СМП, усл. ед.	0,31±0,02	0,34±0,005	0,35±0,02	0,32±0,002
ИЭИ, усл. ед.	17,8±0,95	21,1±0,46*	22,6±0,45*	19,9±0,17***

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

**Результаты и обсуждение.** У поросят на 3 сутки после отъема и перевода на доращивание отмечали повышение уровня малонового диальдегида в 1,5 раза, среднемолекулярных пептидов на 9,7% и индекса эндогенной интоксикации на 18,5%, свидетельствующее об оксидативном стрессе, связанным с отъемом и адаптацией животных к новым условиям (табл. 1).

На 10 сутки после отъема у животных происходило снижение концентрации МДА на 22,0%, при этом содержание среднемолекулярных пептидов и индекс эндогенной интоксикации имели тенденцию к повышению, свидетельствующую о накоплении биологически активных продуктов катаболизма белков за счет их повышенной окислительной модификации.

Выявленные изменения содержания в крови продуктов ПОЛ у поросят связаны с деятельностью ферментов антиоксидантной защиты. Так, на 3 сутки после стрессового воздействия установлено снижение активности каталазы и глутатионпероксидазы на 3,5 и 19,4% соответственно, обусловленное развитием окислительного стресса. Повышение уровня каталазы на 6,2% и ГПО на 10,2% в крови поросят на 10 сутки свидетельствовало об активации системы антиоксидантной защиты организма.

При адаптации к новым условиям у животных на 20 сутки после отъема активность ферментов антиоксидантной защиты обеспечивала снижение уровня МДА, среднемолекулярных пептидов и индекса эндогенной интоксикации на 6,3; 8,6 и 11,9% соответственно, что указывало на уменьшение окислительного стресса и нормализацию метаболических процессов в организме.

Установленное в этот период незначительное снижение уровня каталазы на 6,3% при сохранении тенденции повышения активности глутатионпероксидазы на 17,6% обусловлено конкурентными отношениями за используемые концентрации субстрата, так как в физиологических условиях между активностью каталазы и ГПО существует прямая линейная зависимость, вызванная идентичностью субстанции (пероксида водорода) для этих ферментов [19].

Содержание стабильных метаболитов оксида азота, принимающего участие в реакциях антиоксидантной защиты, на 3 сутки после отъема и перевода на доращивание снизилось на 13,5%, что обусловлено повышенным образованием активных форм кислорода в условиях нарастающего оксидативного стресса, приводящего к уменьшению активности эндотелиальной NO-синтазы, индуцирующей образование оксида азота [12].

Табл. 2. Цитокиновый профиль у поросят, пг/мл

Показатель	За 3 сут до отъема	Срок после перевода на доращивание, сут		
		3	10	20
ИЛ-1 $\beta$	11,1 $\pm$ 0,4	11,8 $\pm$ 0,06	12,4 $\pm$ 0,16**	10,8 $\pm$ 0,36***
ИЛ-2	12,6 $\pm$ 0,96	9,8 $\pm$ 0,75*	7,8 $\pm$ 0,83***	8,7 $\pm$ 0,31**
ИЛ-4	3,3 $\pm$ 0,19	2,9 $\pm$ 0,13*	3,9 $\pm$ 0,22***	3,8 $\pm$ 0,38
ИЛ-10	20,2 $\pm$ 0,13	19,6 $\pm$ 0,13	21,5 $\pm$ 0,37	23,4 $\pm$ 0,33***
ФНО- $\alpha$	3,5 $\pm$ 0,16	3,7 $\pm$ 0,11	3,9 $\pm$ 0,09	3,4 $\pm$ 0,14
ИФН- $\gamma$	117,5 $\pm$ 3,49	129,0 $\pm$ 6,14	132,3 $\pm$ 8,87	114,1 $\pm$ 4,94*

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  по отношению к предыдущему периоду

Выявленное повышение уровня оксида азота на 10 сутки на 24,8% и последующее его снижение к 20 дню на 22,5% свидетельствовало об участии NO в регуляции стресс-реакции, ограничивая ее чрезмерную активацию и повреждающие эффекты. Антиоксидантный эффект оксида азота обусловлен взаимодействием супероксида-ниона и NO, приводящем к детоксикации потенциально опасных активных форм кислорода [20]. Кроме того, один из защитных эффектов NO при стрессе связан с его способностью увеличивать активность антиоксидантных ферментов и экспрессию кодирующих их генов, восстанавливать гемоглобинсодержащие ферменты антиоксидантной защиты, к которым относится каталаза [21, 22].

При изучении цитокинового профиля у поросят при отъеме и переводе на доращивание установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  на 3 и 10 сутки на 4,5% и 10,3; 5,7 и 11,4% соответственно (табл. 2). Аналогичные изменения отмечали и в концентрации провоспалительного цитокина ИФН- $\gamma$  (9,8 и 12,6%). Концентрация цитокина ИЛ-2, стимулирующего клеточный иммунный ответ, в эти же сроки снизилась на 22,2 и 20,4% соответственно.

Установленное повышение уровня провоспалительных цитокинов и снижение содержания ИЛ-2 на 3 и 10 сутки после перевода на доращивание обусловлено действием окислительного стресса, проявляющегося увеличением уровня малонового диальдегида и среднемолекулярных пептидов [23, 24]. При этом, по мнению ряда авторов [14, 25, 26], повышение при стрессе уровня цитокинов, являющихся первичными медиаторами провоспалительного и противовоспалительного ответов, стимулирует образование и активацию различных вторичных медиаторов, в том числе свободнорадикальных молекул. Кроме того, под действием провоспалительных цитокинов повышается активность фермента NO-синтазы и увеличивается синтез NOx, обладающего антиоксидантными свойствами, что приводит к снижению окислительного стресса [27].

Динамика изменений содержания ИЛ-4, определяющего развитие гуморального иммунитета, характеризовалась снижением его количества у поросят на 3 сутки на 12,1% и повышением на 10 сутки на 34,5%. Известно, что ИЛ-4 подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, и стимулирует образование его рецепторного антагониста [28].

Уровень противовоспалительного ИЛ-10, являющегося антагонистом цитокинов воспаления, увеличился на 10 и 20 сутки после отъема на 9,7 и 19,4%, что обусловлено компенсаторной реакцией, направленной на ингибирование избыточного синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ . Выявленное повышение уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 на 10 и ИЛ-10 на 10 и 20 сутки связано с увеличением содержания СМП и индекса эндогенной интоксикации и является физиологичной адаптационно-компенсаторной реакцией организма [24].

На 20 сутки, по сравнению с предыдущими показателями, установлено снижение уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  на 12,9; 13,8 и 12,8% соответственно, при увеличении концентрации ИЛ-2 на 11,5%, свидетельствующее о снижении стресс-реакции и адаптации животных к новым условиям.

Таким образом, выявленные изменения показателей про- и антиоксидантного статуса и цитокинового профиля свидетельствуют об их взаимозависимости при развитии оксидативного стресса, связанного с отъемом поросят и переводом их на доращивание в условиях промышленных свиноводческих хозяйств.

Проведенными исследованиями установлено, что технологический стресс, вызванный отъемом поросят и переводом на доращивание, сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, увеличением содержания среднемолекулярных пептидов и индекса эндогенной интоксикации, свидетельствующих о наличии оксидативного напряжения организма. Увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты и уровня стабильных метаболитов оксида азота в процессе адаптации животных снижало интенсивность процессов перекисного окисления липидов и эндогенной интоксикации, что способствовало восстановлению баланса системы ПОЛ-АОЗ. Изменения цитокинового профиля характеризовались повышением содержания в крови провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 $\beta$ ,  $\gamma$ -интерферона и ФНО- $\alpha$ , снижением уровней интерлейкина-2 и интерлейкина-4, стимулирующих соответственно клеточный и гуморальный иммунитет, и противовоспалительного цитокина интерлейкина-10. Последующее снижение количества интерлейкина-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и  $\gamma$ -интерферона и повышение уровней ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10 указывало на снижение стресс-реакции и завершение процесса адаптации животных к новым условиям.

Динамика изменений концентрации продуктов перекисного окисления липидов и уровня провоспалительных цитокинов свидетельствовала об их взаимовлиянии, что указывает на возможность рассматривать способы их взаимокоррекции с использованием различных средств и методов.

### Литература

1. Рецкий М.И., Бузлама В.С., Жаркой Б.Л., Водолазский Ю.В. Молекулярно-биохимические механизмы стресса и адаптации // Эколого-адаптационная стратегия защиты здоровья и продуктивности животных в современных условиях. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2001. – С. 29-85.
2. Попов В.С. Этиологические особенности иммунодефицитов у свиней в условиях промышленной технологии / В.С. Попов, Н.В. Самбуров, А.А. Зорикова // Животноводство. – 2016. – №4 – С. 63-67.
3. Востроилова Г.А. Изучение эффективности аминокислот при технологическом стрессе на свино-

- водческих комплексах / Г.А. Востроилова, Н.А. Хохлова, П.А. Паришин, Л.В. Ческидова, И.В. Брюхова, Л.Ю. Сашина, Ю.А. Канторович, С. С. Карташов // *Ветеринарный фармакологический вестник*. – 2018. – № 2(3). – С. 37-41.
4. Максимов Г.В. Система антиоксидантной защиты организма в зависимости от стресс-реакции, возраста и породы свиней / Г.В. Максимов, Н.В. Ленков // *Ветеринарная патология*. – 2010. – №4. – С.59-61.
  5. Рецкий М.И. Значение антиоксидантного статуса в адаптивной гетерогенности и иммунологической резистентности животных / М.И. Рецкий, В.С. Бузлама, А.Г. Шахов // *Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях»*. – Воронеж, 2002. – С. 33-36.
  6. Akpinar D. The effect of lipoic acid on antioxidant status and lipid peroxidation in rats exposed to chronic restraint stress / D. Akpinar, P. Yargıçođlu, N. Derin, Y. Alicigüzel, A. Ađar // *Physiol Res*. – 2008. – V. 57(6). – P. 893-901.
  7. Goncharova N.D. Stress, aging and reliability of antioxidant enzyme defense / N.D. Goncharova, V.Y. Marenin, T.N. Bogatyrenko // *Curr Aging Sci*. – 2008. – V. 1(1). – P.22-29.
  8. Воробьев Д.В. Физиологический механизм влияния недостающих в среде микроэлементов на гематологические, морфофизиологические параметры, метаболизм и продуктивность сельскохозяйственных животных. – СПб.: Издательство «Лань», 2013. – 281 с.
  9. Рецкий М.И. Методические положения по изучению процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма / М.И. Рецкий, С.В. Шабунин, Г.Н. Близначева, Т.Е. Рогачева, Т.Г. Ермолова, О.Ю. Фоменко, Э.В. Братченко, В.Ю. Дубовцев, Н.Н. Каверин, О.И. Цебржинский. – Воронеж, 2010. – 61с.
  10. Шмойлов Д.К. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации / Д.К. Шмойлов, И.З. Каримов, Т.Н. Одинец // *Лабораторная диагностика*. – 2012. – №2(60). – С. 65-69.
  11. Матвеев С.Б. Оценка эндогенной интоксикации по показателям среднемoleкулярных пептидов при неотложных состояниях / С.Б. Матвеев, Н.Ф. Федорова, М.А. Годков // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2009. – №5. – С.16-18.
  12. Соловьева А.Г. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А.Г. Соловьева, В.Л. Кузнецова, С.П. Перетягин, Н.В. Диденко, А.И. Дударь // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2016. – №1(53). – С.228-233.
  13. Malyshev I. Yu. Stress, adaptation, and nitric oxide/ I. Yu. Malyshev, E.В Manukhina // *Биохимия*. – 1998. – Т. 63. – № 7. – С. 992-1006.
  14. Cracowski J.L. Isoprostanes: new markets of oxidative stress. Fundamental and clinical aspect / J.L.Cracowski, F. Stance-Labesque, G.Bessard // *Rev. med. Intern*. – 2000. – Vol. 21. – P.304-307.
  15. Anisman H. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions / H. Anisman, Z. Merali // *Merali Ann Med*. – 2003. – Vol. 35(1). – P. 2-11.
  16. Наровлянский А.Н. Интерфероны: перспективные направления исследований / А.Н. Наровлянский, Ф.И. Еришов, А.Л. Гинцбург // *Иммунология*. – 2013. – Т. 34. – №3 – С. 168-172.
  17. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. – СПб.: Фолиант, 2018. – 512с.
  18. Гребнева О.Л. Способ подсчета показателей веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы крови / О.Л. Гребнева, Е.А. Ткачук, В.О. Чубейко // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2006. – №6. – С.17-19.
  19. Вашанов Г.А. Взаимосвязи между основными антиоксидантными системами крови телят разного возраста / Г.А. Вашанов, Н.Н. Каверин // *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2009. – №1. – С.58-61.
  20. Кузнецова Л.В. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / Л.В. Кузнецова, А.Г. Соловьева // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №4. – С.24-29.
  21. Чеснокова Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2006. – №6. – С.21-26.
  22. Соловьева А.Г. Коррекция метаболических нарушений экзогенным оксидом азота при экспериментальном окислительном стрессе / А.Г. Соловьева, А.И. Дударь, Н.В. Диденко // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2017. – №4-3. – С.550-554.
  23. Pederá J.I. Interacticon between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis / J.I.Pederá, L. Sabater, L. Aparisa [et al.] // *Curr Med Chem*. – 2006. – V. 13(23). – P.2775-85.
  24. Копытова Т.В. Цитокиновый профиль сыворотки крови у больных хроническими распространенными дерматозами с синдромом эндогенной интоксикации / Т.В. Копытова, Н.А. Добротина, Л.Н. Химикина, Н.А. Щелчкова, Г.А. Пантелеева // *Медицинская иммунология*. – 2011. – Т.13. – №2-3. – С.205-210.
  25. Wan Y. Fever of recombinant human interferon-alpha is mediated by opioid domain interaction with opioid receptor inducing prostaglandin E2 / Y. Wan, W. Xu, X.Sun // *J. Neuroimmunol*. – 2004. – Vol. 156(1-2). – P.107-112.
  26. Ibrahim HMI Blocking type 1 interferon signaling rescues lymphocytes from oxidative stress, exhaustion, and apoptosis in a streptozotocin-induced mouse model of type 1 diabetes / HMI Ibrahim, IA El-Elaimy, HM SaadEldien [et al.] // *Oxid Med Cell Logev*. – 2013. – P. 1-12. Doi: 10.1155/2013/148725. Epub 2013 Mar 7.
  27. Аль-Акрас Рашид Кадим Махмуд Влияние окислительного стресса на уровень цитокинов в культуре клеток // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2014. – №4(23). – Ч.1. – С. 78-80.
  28. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

Поступила в редакцию 09.06.20  
Принята к публикации 21.07.20