

## АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ УРОВНЯ IgG БЫКОВ- ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ И ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА ИХ ДОЧЕРЕЙ

**И.Ю. Ездакова<sup>1</sup>**, доктор биологических наук, **А.М. Гулюкин<sup>1</sup>**, доктор ветеринарных наук, **М.А. Еремина<sup>2</sup>**, доктор сельскохозяйственных наук, **С.В. Вальциферова<sup>1</sup>**, кандидат биологических наук

<sup>1</sup>Федеральный научный центр «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук»  
109428, Москва, Рязанский просп., 24/1  
E-mail: ezdakova.i@viev.ru

<sup>2</sup>Федеральный научный центр животноводства – ВИЖ им. Академика Л. К. Эрнста  
142132 Россия, Московская обл., г.о. Подольск, пос. Дубровицы, 60

*Исследования крови быков-производителей дали возможность использовать показатель уровня сывороточных иммуноглобулинов G-изотипа в качестве биомаркера для классификации животных по стабильности и изменчивости синтеза антител. В соответствии с этой классификацией сформировали две группы первотелок – потомков быков. Цель работы – изучение естественного иммунитета первотелок – дочерей быков-производителей со стабильными (первая группа) и нестабильными (вторая группа) показателями IgG. Осенью и весной у животных брали кровь для подсчета лейкоцитарной формулы и измерения концентрации иммуноглобулинов G- и M-изотипов в сыворотке методом простой радиальной иммунодиффузии. Иммунореактивность клеток крови (индекс сдвига) определяли в нагрузочном тесте на основе фагоцитарной реакции с метаболитами S.dublin. Индекс сдвига в первой группе осенью был равен 1,28, во второй – 1,66. Весной функциональный потенциал фагоцитов резко снизился, индекс составлял 0,64 и 0,26, соответственно. В осенний период у первотелок от быков II группы фагоцитарная активность была в 1,8 раза ниже, а концентрация IgG и IgM выше, чем у дочерей быков со стабильными показателями (I группа). Содержание общего сывороточного IgG быков-производителей со стабильными показателями коррелирует с аналогичными параметрами их дочерей (r=0,53), что служит положительным фактором в наследовании этого признака.*

## ASSOCIATIONS BETWEEN THE INDICATORS OF THE IgG LEVEL OF BULLS AND THE NATURAL IMMUNITY OF THEIR DAUGHTERS

**Ezdakova I.Yu.<sup>1</sup>, Guulyukin A.M.<sup>1</sup>, Eremina M.A.<sup>2</sup>, Valtsiferova S.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Federal Scientific Center «All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine K.I. Scriabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences»,  
109428, Moskva, Ryazansky prosp., 24/1  
E-mail: ezdakova.i@viev.ru

<sup>2</sup>Federal Scientific Center of Livestock - VIZH them. Academician L. K. Ernst,  
142132, Moskovskaya obl., Podolsk, pos. Dubrovitsy, 60

*Blood studies of bulls for two years made it possible to use the indicator of the level of serum immunoglobulins of the G-isotype as a biomarker for classifying animals according to the stability and variability of this trait. In accordance with this classification, two groups of first-calf heifers-descendants of bulls were formed. The aim of this work was to study the natural immunity of first-calf daughters of sire bulls with stable (first group) and unstable (second group) IgG values. In autumn and spring, blood was taken from first-calf heifers to calculate the leukocyte formula and the concentration of immunoglobulins G- and M-isotypes in the blood serum by simple radial immunodiffusion. The immunoreactivity of blood cells (shift index) was determined in an exercise test based on the phagocytic reaction with S.dublin metabolites. As a result of the conducted studies, it was found that the shift index in the first group was 1.28 in the fall, and in the second - 1.66. In spring, the functional potential of phagocytes sharply decreased, the index was 0.64 and 0.26, respectively. It was found that in the autumn period in first-calf daughters of Group II bulls, phagocytic activity is 1.8 times lower, and the concentration of IgG and IgM is higher than in first-calf daughters of bulls with stable parameters (Group I). It was found that the content of total serum IgG of bulls-producers with stable indicators correlated with similar parameters of their daughters (r = 0.53), which is a positive factor in the inheritance of this trait.*

**Ключевые слова:** иммуноглобулины, быки-производители, фагоцитарная активность, первотелки, естественный иммунитет, корреляции

**Key words:** immunoglobulins, sires, phagocytic activity, heifers, natural immunity, correlations

Современные знания о устойчивости крупного рогатого скота к инфекциям свидетельствуют о целесообразности совершенствования пород в направлении улучшения естественной резистентности [1, 2]. Один из основных ее показателей – содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови. Известно, что общие сывороточные иммуноглобулины и естественные антитела G-изотипа участвуют в устранении различных патогенов и регулировании иммунных реакций организма [3, 4]. Установлена возможность использования Ig в качестве дополнительного инструмента в селекции крупного рогатого скота для отбора на устойчивость к болезням [5].

Изучение взаимосвязи естественного иммунитета с продуктивностью, фертильностью и особенностями здоровья крупного рогатого скота различных пород – предмет исследования многих ученых [6, 7]. В частности, определены различия в иммунных реакциях у мясных и молочных пород крупного рогатого скота. В программах их селекции существуют значительные различия, что приводит к возникновению генетических и эпигенетических факторов, отражающих разницу в формировании иммунного ответа [8]. В наших предыдущих исследованиях было показано увеличение количества корреляций между иммунологическими показателями врожденной иммунной системы у бы-

ков мясных пород, по сравнению с особями молочных пород, что свидетельствует о функциональной напряженности иммунной системы, связанной с ускоренным развитием в процессе направленного отбора у животных хозяйственно полезных качеств [9].

Оценка состояния здоровья животных – сложная задача из-за отсутствия надежных и простых в измерении показателей. Сывороточные IgG могут стать именно тем маркером, который позволит отбирать животных с улучшенными показателями здоровья и продолжительности использования [10]. Биологическая роль IgG заключается в способности взаимодействовать с вирусами, липополисахаридами бактерий, внутриклеточными белками, индуцировать апоптоз. У млекопитающих IgG представляют собой важный компонент иммунной системы, формирующий вместе с IgM первичный иммунный ответ, связывающий естественный и специфический иммунитет. Синтез иммуноглобулинов, как и клеточно-опосредованные реакции, у крупного рогатого скота – наследственный признак [11, 12]. Общие сывороточные иммуноглобулины G-изотипа обнаружены у всех животных, протестированных без преднамеренной антигенной стимуляции [13]. У скота молочного направления продуктивности определена положительная фенотипическая связь между количеством антител в плазме, энергетическим балансом, молочной продуктивностью, содержанием молочного жира и белка. Установлено, что отрицательный энергетический баланс у животных в первую половину лактации может быть обусловлен нарушением врожденного иммунитета, о чем свидетельствует снижение концентрации IgG в сыворотке крови [14]. В исследованиях, проведенных на козах, проанализирован уровень естественных антител в сыворотке крови и показаны связи с общим уровнем иммуноглобулина G и специфическим ответом антител, что свидетельствует о важной роли Ig в механизмах формирования иммунного ответа на вирусные и бактериальные патогены [15]. Следовательно, есть вероятность, что концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке крови, можно рассматривать в качестве биомаркера иммунореактивности организма для определения способности животного сохранять здоровье и долголетие. Наиболее информативным с этой точки зрения может быть IgG, который доминирует над остальными классами иммуноглобулинов. Именно этот изотип обеспечивает продолжительный и стойкий иммунитет против многих патологий.

В результате изучения сезонной динамики общих сывороточных IgG в сыворотке крови быков-производителей, были получены экспериментальные данные, анализ которых дал возможность использовать уровень содержания антител G-изотипа в качестве биомаркера для формирования двух групп животных [16]. Модуляция уровня Ig в сыворотке крови требует определенных энергетических затрат организма что, возможно, сопровождается снижением затрат на другие функции организма [17]. В связи с этим, представляет интерес изучение влияния нестабильного синтеза антител у быков-производителей на здоровье и показатели молочной продуктивности дочерей.

Цель исследований – поиск подходов к оценке племенных качеств крупного рогатого скота на основе иммунологических методов. Их научная новизна заключается в выборе динамической модуляции показателей IgG быков-производителей в качестве прогностического фактора здоровья дочерей.

**Методика.** До начала эксперимента по результатам варибельности показателя сывороточного иммуно-

глобулина G-изотипа, который исследовали в течение двух лет, быков-производителей голштинской породы, принадлежащих АО «Головной центр по воспроизводству сельскохозяйственных животных», разделили на 2 группы: со стабильными (n=7 голов, Cv=8,86 %) и нестабильными (n=9 голов, Cv=25,73 %) показателями IgG [18]. Возраст быков в период исследования составлял 4,3 года. С учетом изложенного в ФГУП Э/Х «Клёново-Чегодаево» сформировали две группы по 20 голов в каждой из клинически здоровых первотелок – потомков соответствующих быков-производителей.

В течение первой лактации у изучаемых животных утром до кормления в условиях асептики брали кровь из подхвостовой вены. Для подсчета лейкоцитарной формулы и определения фагоцитарной активности ее образцы помещали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). Концентрацию иммуноглобулинов изотипов G и M в сыворотке крови измеряли методом простой радиальной иммунодиффузии с использованием поли-(a/IgG) и моноклональных антител (a/IgM) [19]. Иммунореактивность клеток крови определяли в нагрузочном тесте на основе фагоцитарной реакции с метаболитами *S.dublin*. Культуральную жидкость микроорганизмов в фазе логарифмического роста центрифугировали и фильтровали (Millex-GS 0,22µm). Перед определением фагоцитарной активности 200 мкл крови КРС в среде RPMI-1640 инкубировали в равном объеме с метаболитами *S.dublin* в течение 30 мин. при 37 °C. Затем 2-кратно центрифугировали в фосфатно-солевом буфере (pH 7,2 ед.) при 1000 об/мин. В контрольные образцы вместо метаболитов добавляли 200 мкл культуральной среды. Фагоцитарную активность определяли с частицами латекса (1,5 мкм). Равные объемы крови и раствора латекса (0,5x10<sup>6</sup>) в среде RPMI-1640 смешивали и инкубировали при 37 °C в течение 30 мин. Из взвеси готовили мазки, высушивали, фиксировали и окрашивали азур-эозином. Учет результатов проводили по формуле:  $I_c = \frac{P_m}{P_k}$ , где  $I_c$  – индекс сдвига;  $P_m$  – параметры реакции с метаболитами;  $P_k$  – параметры реакции без метаболитов [20]. Для изучения взаимосвязей между показателями определяли коэффициент корреляции Пирсона. Иммунологические показатели двух групп животных сравнивали по сезонам года (осень, весна) и продуктивным показателям, используя для статистической обработки результатов компьютерную программу «SPSS - Statistical package for the social sciences».

**Результаты и обсуждение.** В проведенном исследовании определяли количественный профиль иммунокомпетентных клеток крови первотелок и функциональный потенциал фагоцитов. Фагоцитарная активность клеток крови характеризует как прямое, так и опосредованное, путем представления антигена T- и B-лимфоцитам, уничтожение патогена. Фагоциты – ключевые структурные компоненты эффекторных и регуляторных механизмов иммунной системы, которые играют решающую роль в патогенезе заболеваний [21]. Постоянство иммунного гомеостаза зависит от их функциональной активности, нарушение которой приводит к развитию хронических инфекционно-воспалительных заболеваний [22]. Такие патогенные микроорганизмы, как *Salmonella dublin*, могут препятствовать фагоцитозу и способствовать цитолизу нейтрофилов, что вызывает местное воспаление. Иммунореактивность фагоцитов крови в нагрузочном тесте с метаболитами *S.dublin* между двумя группами и по сезонам года достоверно различалась (табл. 1).

Метаболиты сальмонелл, в том числе экзотоксины (энтеротоксин, активирующий цАМФ, цитотоксин), не-

**Табл. 1. Основные показатели естественного иммунитета первотелок (n=20)**

| Группа | Фагоцитарная активность, % |             | Лимфоциты, % | Моноциты, % | Эозинофилы, % | Нейтрофилы, % | IgG, мг/мл | IgM, мг/мл |
|--------|----------------------------|-------------|--------------|-------------|---------------|---------------|------------|------------|
|        | без нагрузки               | с нагрузкой |              |             |               |               |            |            |
| Осень  |                            |             |              |             |               |               |            |            |
| I      | 48,3 ± 7,9*                | 61,6 ± 7,5* | 51,1 ± 4,9   | 4,4 ± 0,6   | 10,3 ± 0,9    | 34,1 ± 4,2    | 27,1 ± 1,2 | 2,8 ± 0,1  |
| II     | 26,7 ± 2,9                 | 44,4 ± 7,0* | 48,8 ± 3,5   | 5,3 ± 1,3   | 10,5 ± 2,3    | 35,3 ± 3,0    | 29,7 ± 1,3 | 3,4 ± 0,3  |
| Весна  |                            |             |              |             |               |               |            |            |
| I      | 36,6 ± 10,2                | 23,7 ± 5,8* | 43,9 ± 5,1   | 5,7 ± 1,2   | 9,4 ± 1,7     | 31,1 ± 5,8    | 26,9 ± 0,3 | 2,7 ± 0,1  |
| II     | 45,0 ± 7,07                | 11,7 ± 3,3* | 55,2 ± 2,7   | 4,1 ± 0,7   | 9,8 ± 1,5     | 21,0 ± 2,3    | 25,4 ± 0,5 | 3,3 ± 0,3  |

\*p≤0,05

одинаково влияют на фагоцитарную активность клеток крови животных. Индекс сдвига осенью в первой группе составил 1,28, во второй – 1,66. Весной функциональный потенциал фагоцитов резко снизился, индекс был равен 0,64 и 0,26 соответственно. Следует отметить, что осенью метаболиты сальмонелл усиливали фагоцитарную активность клеток крови первотелок обеих групп (в I – на 13,3 %, во II – на 17,7 %), а весной уменьшали (соответственно на 12,9 % и 33,3 %). Таким образом, весной метаболиты *S. dublin* подавляли фагоцитарную активность иммуокомпетентных клеток крови в I группе животных в 1,5 раза, во II – в 3,8 раз. Следовательно, фагоциты первотелок I группы обладают более высоким функциональным потенциалом. У клинически здоровых животных на фоне невысокой активности фагоцитов, воздействие на них метаболитов бактерий носило модулирующий характер, осенью – стимулирующий, а весной – супрессирующий.

Повышенные на 21,6 % показатели фагоцитоза в I группе первотелок осенью свидетельствуют о их преимуществе перед животными II группы по защищенности от патогенных микроорганизмов в холодный период времени. Дефицит нейтрофилов и моноцитов, нарушение фагоцитарной функции, не способствуют адекватной иммунной защите, что приводит к развитию острых и хронических инфекционных заболеваний. Увеличение уровня иммуноглобулинов, в особенности IgM в осенне-весенний период года (I группа – 2,8-2,7 мг/мл, II группа – 3,3-3,4 мг/мл), свидетельствует о повышенной антигенной нагрузке на организм животных II группы. Таким образом, естественный иммунитет первотелок – потомков быков со стабильными IgG, по сравнению с животными от производителей с неста-

**Табл. 2. Коэффициенты корреляции показателей естественного иммунитета**

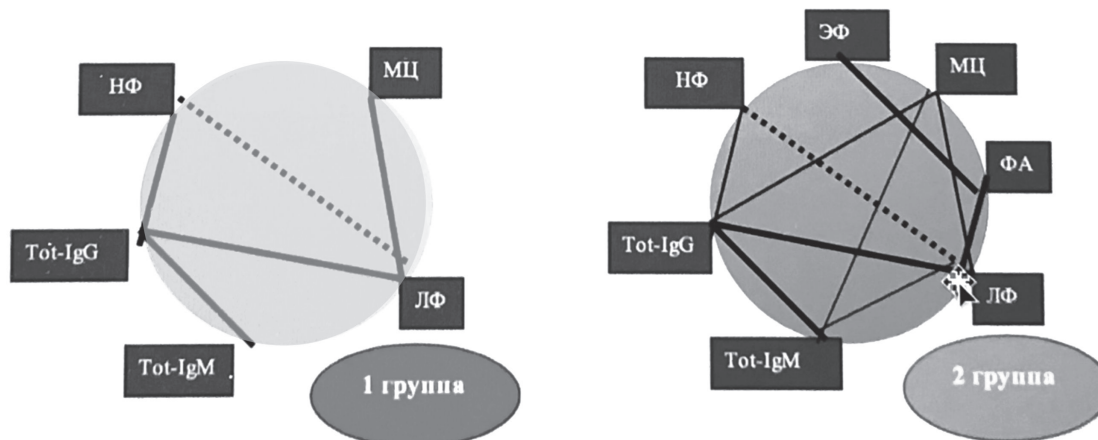
| Корреляционные пары                            | I группа       | II группа      |
|--|----------------|----------------|
| IgG коров/IgG быков                            | 0,53 ± 0,10*   | 0,05 ± 0,03    |
| IgG/Фагоцитарная активность                    | 0,52 ± 0,17*   | 0,10 ± 0,03    |
| Нейтрофилы/Лимфоциты                           | -0,80 ± 0,08** | -0,79 ± 0,08** |
| IgG/Фагоцитарная активность с <i>S. dublin</i> | -0,37 ± 0,20   | -0,39 ± 0,20   |
| Нейтрофилы/Эозинофилы                          | -0,42 ± 0,19   | -0,33 ± 0,21   |
| Нейтрофилы/Фагоцитарная активность             | 0,56 ± 0,14*   | 0,44 ± 0,19    |
| Лимфоциты/Моноциты                             | -0,68 ± 0,12** | 0,67 ± 0,13**  |
| Фагоцитарная активность/Эозинофилы             | -0,25 ± 0,22   | -0,56 ± 0,16*  |

\*\*p≤0,01 \*p≤0,05

бильными показателями, можно рассматривать как более эффективную противoinфекционную защиту.

Состояние иммунной системы в различные периоды онтогенеза подвержено значительным колебаниям под влиянием факторов окружающей среды и индивидуальной вариабельности организма. Поэтому отдельные показатели не всегда адекватно её характеризуют. Определение функциональных связей между показателями позволяет не только понять общие закономерности формирования каскадов иммунных реакций в организме, но и оценить состояние иммунной системы [23].

По результатам наших исследований (табл. 2) со-



**Уровень корреляций (r≥0,5) показателей естественного иммунитета коров:**  
 НФ – нейтрофилы; ЭФ – эозинофилы; МЦ – моноциты; ФА – фагоцитарная активность; ЛФ – лимфоциты;  
 ————— – положительная связь; ..... – отрицательная связь.



Табл. 3. Показатели молочной продуктивности коров по первой лактации (n=20)

| Показатель                  | I группа        | II группа       |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| Возраст первого отела, дней | 795, 5 ± 7,45   | 838,2 ± 16,6    |
| Удой, кг                    | 7764,58 ± 280,3 | 7359,56 ± 390,7 |
| Массовая доля жира, %       | 4,32 ± 0,07     | 4,35 ± 0,08     |
| Молочный жир, кг            | 326,8 ± 17,6    | 317,6 ± 23,0    |
| Массовая доля белка, %      | 3,24 ± 0,05     | 3,21 ± 0,02     |
| Молочный белок, кг          | 259,6 ± 11,9    | 231,4 ± 14,6    |

держание общего сывороточного IgG быков-производителей с его стабильными уровнем коррелировало с величиной аналогичного показателя у их потомков ( $r=0,53$ ), что служит положительным фактором в наследовании этого признака. Мы не нашли функциональной связи между уровнем IgG первотелок и относительным количеством нейтрофилов, что было также показано в исследованиях Т. Н. Silva et al [4].

Известно, что с повышением специфической нагрузки возрастает количество компонентов, участвующих в реализации ее функций и наоборот [24]. При этом величина коэффициента корреляции от 0,5 до 0,7 свидетельствует о средней степени сопряженности показателей, а от 0,7 до 1,0 – о сильной связи между признаками (Г.Ф.Лакин,1968). В нашем эксперименте число корреляционных связей между показателями иммунного статуса у первотелок II группы было в 2,3 раза выше, чем у особей I группы (см. рисунок). Это свидетельствует об адаптационной напряженности иммунной системы дочерей производителей с нестабильным содержанием IgG в сыворотке крови, так как увеличение числа средних и сильных корреляций, а именно функциональных связей между показателями естественного иммунитета, влияет на уровень защитных реакций и ограничивает их мощность.

Следует отметить, что высокая степень сопряженности обратной функциональной связи между количеством нейтрофилов и лимфоцитов у первотелок I ( $r=0,90$ ) и II групп ( $r=0,89$ ) подтверждает принцип антагонистической регуляции различных систем организма, в этом случае функционирования естественного и специфического звеньев иммунитета, что служит важнейшей биологической характеристикой здорового организма [25].

В результате проведенных исследований установлено, что стабильный уровень общих сывороточных IgG-изотипа в крови быков-производителей отражается не только на состоянии иммунной системы потомков, но и на некоторых показателях их молочной продуктивности, по которым ведётся селекция крупного рогатого скота. Так, животные I группы превосходили первотелок II группы по удою за 305 дней лактации на 405 кг, по молочному белку – на 28,2 кг. Кроме того, первый отел у них происходил на 42,9 дня раньше (табл. 3).

Таким образом, стабильный цикл синтеза IgG в организме быков-производителей положительно влияет на естественный иммунитет и молочную продуктивность дочерей. Потомки животных со стабильными показателями имеют преимущество в нейтрализации патогенных микроорганизмов (фагоцитоз), что повышает защитный потенциал организма, сохраняя его энергетический баланс.

Уровень IgG у быков-производителей и его стабильность в процессе онтогенеза, отражающие им-

мунную компетентность организма их дочерей, могут использоваться в качестве биомаркера для селекционной оценки животных. Кроме того, информацию о параметрах сывороточных IgG быков-производителей можно использовать для прогнозирования различий в иммунном статусе их потомков. Улучшение качества здоровья коров путем отбора быков-производителей по иммунологическим параметрам представляет собой возможность снизить заболеваемость и, соответственно, увеличить сроки хозяйственного использования их потомков.

### Литература.

1. *Exploration of variance, autocorrelation, and skewness of deviations from lactation curves as resilience indicators for breeding* / M. Poppe, R.F. Veerkamp, M.L. van Pelt, et al. // *Journal of Dairy Science*. 2020. Vol. 103. No. 2. P. 1667–1684. doi: 10.3168/jds.2019-17290.
2. *Genetic variation in serum protein pattern and blood  $\beta$ -hydroxybutyrate and their relationships with udder health traits, protein profile, and cheese-making properties in Holstein cows* / A. Cecchinato, T. Bobbo, P.L. Ruegg, et al. // *Journal of Dairy Science*. 2018. Vol. 101. No. 12. P. 11108–11119. doi:10.3168/jds.2018-14907.
3. Herr M., Bostedt H., Failing K. *IgG and IgM levels in dairy cows during the periparturient period* // *Theriogenology*. 2011. Vol. 75. No. 2. P. 377–385. doi: 10.1016/j.theriogenology.2010.09.009
4. *Associations between circulating levels of natural antibodies, total serum immunoglobulins, and polymorphonuclear leukocyte function in early postpartum dairy cows* / T.H. Silva, M.L. Celestino, P.R. Menta, et al. // *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2020. Vol. 222. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165242720300520?via%3Dihub> (дата обращения 20.10.2020)
5. Thompson-Crispi K.A., Miglior F., Mallard B.A. *Genetic parameters for natural antibodies and associations with specific antibody and mastitis in Canadian Holsteins* // *Journal of Dairy Science*. 2013. Vol. 96. No. 6. P. 3965–3972.
6. *Associations between immune competence, stress responsiveness, and production in Holstein-Friesian and Holstein-Friesian  $\times$  Jersey heifers reared in a pasture-based production system in Australia* / J.W. Aleri, B.C. Hine, M.F. Pyman, et al. // *Journal of Dairy Science*. 2019. Vol. 102. No.4. P.3282–3294. doi:10.3168/jds.2018-14578.
7. *Genetic and Epigenetic Regulation of Immune Response and Resistance to Infectious Diseases in Domestic Ruminants* / M. Emam, A. Livernois, M. Paibomesai, et al. // *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*. 2019. 35 (3). P.405–429. doi: 10.1016/j.cvfa.2019.07.002.
8. *Differential responsiveness of Holstein and Angus dermal fibroblasts to LPS challenge occurs without major differences in the methylome* / A.L. Benjamin, B.B. Green, B.A. Crooker, et al. // *BMC Genomics*. 2016. Vol. 17. URL: <https://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12864-016-2565-x> (дата обращения 05.06.2020)
9. *Ez dakova I.Yu., Eremina M.A., Popova E.B. Monitoring of immune system status in dairy and beef bull sires* // *Russian Agricultural Sciences*. 2016. Vol. 42. No. 2. P.171–173. doi: 10.3103/S1068367416020038.

10. Phenotypic and genetic relationships of bovine natural antibodies binding keyhole limpet hemocyanin in plasma and milk / B. de Klerk, B.J. Ducro, H.C.M. Heuven, et al. // *Journal of Dairy Science*. 2015. Vol. 98. No. 4. P. 2746–2752. doi:10.3168/jds.2014-8818.
11. Heriazon A, Quinton M., Miglor F. Phenotypic and genetic parameters of antibody and delayed-type hypersensitivity responses of lactating Holstein cows//*Veterinary Immunology and immunopathology*. 2013. Vol. 154. No. 3–4. P. 83–92. doi: 10.1016/j.vetimm.2013.03.014.
12. Heriazon A., Hamilton K., Huffman J. Immunoglobulin isotypes of lactating Holstein cows classified as high, average, and low type-1 or-2 immune responders // *Veterinary Immunology and immunopathology*. 2011. Vol. 144. No. 3–4. P.259–269. doi: 10.1016/j.vetimm.2011.08.023.
13. Ochsenbein A.F., Zinkernagel R.M. Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity // *Immunology Today*. 2000. Vol. 21. No. 12. P. 624–630. doi:10.1016/S0167-5699(00)01754-0.
14. Natural antibodies related to energy balance in early lactation dairy cows / A.T.M. van Knegsel, G. de Vries Reilingh, S. Meulenberg? et al. // *J. Dairy Sci*. 2007. Vol. 90. No. 12. P. 5490–5498. doi:10.3168/jds.2007–0289.
15. Cecchini S., Ruffrano D., Caputo A.R. Natural antibodies and their relationship with total immunoglobulins and acquired antibody response in goat kid (*Capra hircus*, L. 1758) serum// *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2019. Vol. 211. P. 38–43. doi:10.1016/j.vetimm.2019.04.004.
16. Диагностические критерии оценки состояния иммунной системы быков-производителей/ И.Ю. Ездакова, М.А. Еремина, М.С. Ефремова и др. // *Ветеринария и кормление*. 2014. № 2. P. 10–12.
17. Романюха А.А. Иммунная система: норма и адаптация// *Иммунология*. 2009. № 1. С. 7–13.
18. Еремина М.А., Ездакова И.Ю. Возрастные и сезонные изменения показателей иммунного статуса у быков-производителей// *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2018. № 2. С. 48–56. doi: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2018.2.48-56.
19. Ездакова И.Ю., Поляков В.Ф. Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови различных групп крупного рогатого скота//*Ветеринария*. 2018. № 7. С. 21–24. doi:10.30869/0042-4846.2018.21.7.21-24
20. Использование нагрузочных тестов для оценки фагоцитарной активности клеток крови животных / И.Ю. Ездакова, М.Н. Лоцинин, М.С. Журавлева и др. // *Ветеринария и кормление*. 2015. № 1. С. 14–16.
21. Neutrophils and Immunity: From Bactericidal Action to Being Conquered / T.-S. Teng, A.-L. Ji, X.-Y. Ji et al. // *Journal of Immunology Research*. 2017. URL: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2017/9671604/> (дата обращения 15.09.2020).
22. Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes// *Immunity*. 2010. Vol. 33. P.657–670. doi:10.1016/j.immuni.2010.11.011.
23. Корреляционный анализ взаимоотношений структур тимуса и крови после использования полиоксидония / Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова, М. Захид и др. // *Медицина и образование в Сибири*. 2012. № 2. С. 57–63.
24. Михайленко А.А., Федотова Т.А. Роль корреляционных взаимосвязей в оценке функциональных возможностей иммунной системы// *Иммунология*. 2000. № 6. С. 59–61.
25. Пальцын А.А. Донат Семенович Саркисов (к 90-летию со дня рождения)// *Архив патологии*. 2014. № 6. С. 84–86. doi: 10.17116/patol201476684-86.

Поступила в редакцию 15.12.2020  
 После доработки 17.02.2021  
 Принята к публикации 01.03.2021