

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕРВНОЙ, ИММУННОЙ, ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ И ФАКТОРОВ ПИТАНИЯ В РЕГУЛЯЦИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПРОДУКТИВНОСТИ ЖИВОТНЫХ (обзор)

В.А. ГАЛОЧКИН, К.С. ОСТРЕНКО, В.П. ГАЛОЧКИНА, Л.М. ФЕДОРОВА

При промышленном содержании, приводящем к сильным стрессовым воздействиям, доля поголовья со вторичными иммунодефицитами достигает 80 %. Цель настоящего обзора — привлечение внимания к необходимости учета межсистемных связей, существенных для регуляции метаболизма и формирования здоровья и продуктивности животных. Основные разделы статьи посвящены описанию взаимосвязи иммунитета, нейроэндокринной регуляции и питания животных. От типа нервной системы животного зависит секреция стрессорных гормонов и степень ингибирования иммунного ответа. Количественно и качественно неполноценное питание оказывает негативное воздействие на проявление иммунных реакций, включая гуморальный и клеточный иммунитет, синтез цитокинов и плазматических иммунорецепторов (В.И. Фисинин с соавт., 2013; В.А. Галочкин с соавт., 2013; Y. Zhang с соавт., 2014; J.D. Ashwell с соавт., 2000; S. Cunningham-Rundles с соавт., 2005; V. Abhyankar с соавт., 2018; A. Haghikia с соавт., 2015; R.H. Oakley с соавт., 2013). Взаимосвязи иммунной, нервной и эндокринной систем анализируются в контексте представления о функционировании сверхсистемы единого иммунобиологического надзора. Ее задача заключается в поддержании жизнеспособности, продуктивности и контроле резистентности к действию любых физических, химических, биологических агентов и психосоциальных факторов, способных вызывать неблагоприятные эффекты или патологические состояния. Общая резистентность организма отражает совместные эффекты комплекса специфических и неспецифических факторов, обусловленных врожденным и адаптивным иммунным ответами, и ряда внутриклеточных систем, включая антиоксидантно-прооксидантную, монооксигеназную, пероксисомальную (V.I. Lushchak, 2014; N. Sinha с соавт., 2015; В.А. Галочкин с соавт., 2015), отвечающих сообществу не только за нейтрализацию ксенобиотиков и эндогенных шлаков, но и за мониторинг гомеостаза организма. Концептуальные воззрения на иммунную систему значительно эволюционировали и переросли упрощенное понимание ее роли, ограниченной функцией защиты организма. Характеристика работы иммунной системы немислима вне ее рассмотрения в качестве регуляторной компоненты в единой триаде с нервной и эндокринной системами.

Ключевые слова: продуктивные животные, иммунитет, нервная и эндокринная регуляция, неспецифическая резистентность, здоровье, продуктивность.

Продуктивность животных тесно связана с функциональной активностью иммунной системы — многокомпонентной, полиреакционноспособной и интегрированной с другими физиологическими системами организма. При промышленном содержании, приводящем к сильным стрессовым воздействиям, доля поголовья со вторичными иммунодефицитами достигает 80 %. Стрессы и иммунодефициты предшествуют многим заболеваниям и непосредственно вызывают патологические состояния различной тяжести, снижая количество и качество продукции животноводства (1, 2).

Цель нашего обзора — на междисциплинарном уровне рассмотреть комплекс межсистемных связей, существенных для формирования защитных и регуляторных функций у сельскохозяйственных животных в связи с проблемой их здоровья и продуктивности.

В 2011 году иммунологи В.А. Beutler и J.A. Hoffmann были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за расшифровку принципиально новых механизмов регуляции иммунитета. Их идеи связаны с открытием на поверхности клеток и характеристикой рецепторных белков — Toll-like рецепторов, активирующих врожденный иммунитет, ранее считавшийся детерминируемым исключительно генетически (в отличие от адаптивного иммунитета). Представления о сугубо протективной роли иммунитета (защита от болезнетворных и чужеродных факторов)

безраздельно господствовали до 1970-х годов, и до сих пор поддержание генетического постоянства клеток, составляющих живой организм (в середине прошлого века нобелевский лауреат F.M. Burnet ввел термин «the science of self») (3), признается важнейшей функцией иммунитета. Однако понимание его значения в контроле гомеостаза расширяется. В частности, уже почти аксиоматичен факт формирования в организме единой и функционально неделимой триады регуляторных систем — нервной, эндокринной и иммунной (4-6). Изучение этой триады требует междисциплинарного подхода. Более того, задача выявления защитных механизмов организма тоже не может быть решена без учета не относящихся к сфере иммунологии феноменов — общего адаптационного синдрома, роли антиоксидантно-прооксидантной, монооксигеназной, пероксисомальной систем, внутриклеточных репаративных процессов и др. Эффекты межсистемных связей иммунитета с нервной и эндокринной регуляцией и факторами питания весьма многочисленны, и их нельзя игнорировать при разработке новых биологически активных веществ и кормовых добавок.

Взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета. Врожденный иммунитет представляет собой первую линию защиты от любых инородных агентов, начиная с молекулярного уровня. Он осуществляет немедленную неспецифическую защиту, не включающую иммунологическую память об антигене (7). Адаптивный иммунитет (называемый также востребованным иммунитетом) развивается в течение дней или недель, поскольку включает антиген-специфический ответ и формирование иммунологической памяти, благодаря которой при повторном поступлении антигена иммунный ответ характеризуется более быстрыми и более сильными реакциями. Первичные медиаторы адаптивного иммунного ответа — В-лимфоциты, которые продуцируют антитела, нейтрализующие антиген, либо маркируют антиген для презентации Т-клеткам или последующей деструкции макрофагами (8). В противоположность гуморальному иммунитету, опосредуемому антителами, клеточно опосредованный иммунитет связан с Т-клетками — лимфоцитами, продуцируемыми тимусом (вилочковой железой). Подгруппы Т-клеток играют разные роли в адаптивном иммунитете: цитотоксические Т-киллеры атакуют и уничтожают чужеродные клетки, Т-хелперы усиливают иммунный ответ и помогают функции других лимфоцитов, Т-супрессоры подавляют и сдерживают иммунитет (9).

Система комплемента, в которую входят примерно 20 белковых факторов, каскадно активируемых в ходе иммунного ответа, приводят к необратимому нарушению структуры и функций чужеродного объекта. Нарушение функции фагоцитоза нередко наблюдается при недостатке хемотаксических полипептидов, образующихся при активации комплемента и обеспечивающих перемещение фагоцитов к месту инфекции (10, 11). Система комплемента модулирует адаптивный иммунный ответ и (как компонент одновременно врожденной и адаптивной иммунной системы) может служить примером их взаимосвязи.

Природный и приобретенный иммунитет функционируют совместно через прямой контакт с клетками, а также при посредстве молекул коммуникации цитокинов и хемокинов — небольших цистеинсодержащих белков, обладающие хемотаксическими, аттрактантными свойствами (12). Следовательно, для эффективности иммунной системы требуется скоординированная работа макрофагов, нейтрофилов, В- и Т-лимфоцитов со всеми другими типами иммунных клеток. При этом иммунный ответ включает в себя рост клеточной популяции Т-лимфоцитов, усиление синтеза иммуноглобулинов В-лимфоцитами и белков острой фазы воспаления

с образованием медиаторов воспаления.

Клеточный ответ необходим для появления клонов лимфоцитов, отвечающих за разрушение объектов, несущих чужеродную генетическую информацию. Поскольку на поверхности чужеродных клеток могут быть разные антигены, в активированных плазматических клетках вырабатываются иммуноглобулины различных изотипов — А, М, G, Е (13).

Стресс и гомеостаз. *Физиологический стресс*. По физиологической трактовке стресс может быть определен как нарушение внутреннего равновесия, требуемого живому организму для ответов по поддержанию психофизиологической интегрированности. Г. Селье (Н.Н.В. Selye), обозначивший триаду, обязательную для всех хронических стрессов (инволюция тимико-лимфатической системы; увеличение надпочечников; изъязвления желудка) (14), описывал поддержание постоянства внутренней среды организма как генерализованный адаптационный синдром, уделяя основное внимание коре надпочечников, продуцирующих кортизол (кортикостероиды). У. Кеннон (W. Cannon, автор классических работ по универсальной реакции «бороться или бежать» — fight-or-flight response), развивший дефиницию «стресс» введением термина «гомеостаз», уделял большее внимание участию симпатической нервной системы в стрессорном ответе. В настоящее время общепризнана роль гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и симпатической нервной системы в формировании организмом генерализованного ответа на действие любого стрессора (агента или явления).

Биохимическая характеристика стресса. Окислительный метаболический стресс. Интенсивное животноводство требует широкого использования профилактических, терапевтических и стимулирующих средств и технологий, следствием чего служит появление дополнительных химических, биологических и социальных факторов, оказывающих стрессовое воздействие на поголовье. При стрессе в организме образуется избыточное количество свободных радикалов, что крайне неблагоприятно сказывается на здоровье животных, устойчивости к заболеваниям, снижает продуктивность и качество продукции (15).

Исчерпывающий анализ состояния всех систем и формирования генерализованного ответа на поступающие сигналы возможен только в рамках концепции о надсистеме иммунобиологического контроля. Она применима и к проявлениям неспецифической резистентности. Существует аргументированное представление, что иммунобиологический контроль следует понимать как взаимосвязь специфических иммунных и неспецифических биологических факторов и механизмов гомеостаза, направленных против агентов и причин, которые нарушают структурно-функциональное постоянство внутренней среды организма, и обеспечивающих его сохранение и восстановление. Эти механизмы находятся под генетическим контролем и регулируются через прямые и обратные связи (16).

Активность свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов, необходимая для нормального функционирования всех внутриклеточных компонентов, регуляции липидного состава, текучести и проницаемости цитоплазматических мембран, биохимически гомеостатирована (17) и определяется тканевым балансом антиоксидантов и прооксидантов. При его смещении в сторону прооксидантов наступает окислительный стресс (18), вследствие чего нарушаются функции защитных систем и развивается окислительное повреждение тканей. Свободные радикалы необходимы для нормального метаболизма, но их избыток имеет пагубные последствия (19) Всеобщность свободнорадикальных процессов может рассматриваться как унифицированный механизм развития большин-

ства (возможно, всех) патологических процессов в любой клетке, ткани и органе безотносительно причин патологии.

Всегда отмечается почти строгая зависимость между активизацией систем неспецифической резистентности и подавлением образования свободных радикалов (20). Столь же выражена взаимосвязь между снижением сопротивляемости организма и повышением активности свободнорадикальных процессов. Именно на их нормализацию в начальной фазе стресса направлен метаболизм, контролируемый взаимодействием нервной, иммунной и эндокринной систем (21). Современная наука еще не научилась количественно оценивать метаболическую ситуацию, наступление которой ведет к неконтролируемому перепроизводству свободных радикалов. В организме существует многокомпонентная, глубокоэшелонированная антиоксидантно-антирадикальная (ферментная и неферментная) система защиты от окислительного стресса (22) которая представляет собой часть неспецифической резистентности и иммунобиологического контроля.

В настоящее время в качестве главных регуляторов приспособительных реакций рассматриваются катехоламины адреналин и норадреналин (23). Они обеспечивают быструю, радикальную и адекватную реакцию организма на стресс благодаря способности инициировать распад гликогена и липидов, активировать окисление жирных кислот, повышать концентрацию глюкозы, неэтерифицированных жирных кислот, триглицеролов в крови, усилить потребление тканями кислорода (24), изменить просвет сосудов и бронхов, увеличивать работоспособность сердца и скелетной мускулатуры (25), способствовать возбуждению центральной нервной системы. Именно за катехоламинами признается основная функция обеспечения связи между нервной, иммунной и эндокринной системами через релизинг-факторы гипоталамуса (большая группа общих для этих систем регуляторных пептидов) и каскад гормонов, продуцируемых гипофизом и гормонсинтезирующими железами и клетками в специфических и неспецифических органах (26).

Взаимосвязь гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси с симпатическим отделом нервной системы. В ответ на стрессовые воздействия прежде всего стимулируются мозговые нейроны в гипоталамусе с целью синтеза и секреции кортикотропин-релизинг гормона (КРГ) и вазопрессина (ВП) (27). Возросшая концентрация КРГ и/или ВП в гипоталамо-гипофизарной порталной крови инициирует синтез и секрецию гипоталамусом нейрогормонов, активирующих адреналовую ось. Стимулируемые КРГ кортикотропы передней доли гипофиза синтезируют и секретируют адренокортикотропный гормон (АКТГ). В свою очередь, АКТГ стимулирует продукцию глюкокортикоидов корковым слоем надпочечников. Глюкокортикоиды ответственны также за отрицательные обратные воздействия на гипоталамус и гипофиз через ингибирование синтеза и/или секреции КРГ, ВП и адренокортикотропина (28). Из этого следует, что ВП может стимулировать продукцию АКТГ даже при очень низкой концентрации КРГ. Глюкокортикоидные рецепторы способны влиять на гипоталамо-гипофизарную ось и могут инактивироваться белками теплового шока hsp90, hsp70 и иммунофилинами (цистеинсодержащие белки невысокой молекулярной массы, обладающие свойствами цитокинов). В результате связывания глюкокортикоидов с рецепторами усиливается или снижается транскрипция тканеспецифических генов, связанных с функционированием иммунной системы, включая синтез про- и противовоспалительных цитокинов, простагландинов, молекул адгезии клеток и др. (29).

Симпатическая нервная система активируется в ответ на множество

стрессоров одновременно с гипоталамо-гипофизарно-адреналовой осью или часто даже раньше. При стимуляции норадренергических нейронов в мозге и постганглиолярных симпатических нейронах, иннервирующих периферические органы, секретируется норадреналин. Дополнительно нервные импульсы в высших кортикальных центрах из мозга отправляют информацию на выброс норадреналина, серотонина и ацетилхолина. Увеличение содержания адреналина в мозге служит сигналом тревоги, что проявляется в снижении нейровегетативной активности (нарушение аппетита и сна) и инициации ответа на стресс (активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси). Секреция норадреналина также вызывает реакции страха и агрессии и повышает долгосрочную память сохранения враждебных эмоций, снижая функциональную активность иммунной системы (30).

Реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и симпатической нервной системы строго и тонко взаимосвязаны. Обе системы активируются в ответ на большинство стрессоров и способны синергически продуцировать ответные реакции, помогая одна другой. Например, в мозге существуют реципрокные взаимосвязи между норадреналином и КРГ, активирующими один другого. Высвобождение норадреналина, серотонина и ацетилхолина в мозге стимулирует секрецию КРГ (31). Сходным способом норадреналин индуцирует синтез АКТГ и, соответственно, глюкокортикоидов. Аналогично КРГ стимулирует автономные нейроны в стволе мозга для секреции норадреналина (32). Глюкокортикоидные рецепторы также присутствуют в симпатических нейронах и позволяют глюкокортикоидам регулировать синтез, акцепцию и содержание норадреналина в ткани мозга. Глюкокортикоиды способны модулировать экспрессию β -адренергических рецепторов (через геномные и негеномные механизмы) (33). Совместно катехоламины и глюкокортикоиды стимулируют сердечно-сосудистую систему и катаболические эффекты, ингибируют многие функции организма, включая репродукцию и иммунитет.

Таким образом, первичный ответ на стрессы любой этиологии осуществляется посредством активации и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и симпатической нервной системы.

Стресс, темперамент и иммунитет. Наиболее информативную характеристику стресса дает анализ гормонального профиля. Факторы, связанные с процедурами, сопутствующими выращиванию скота (отъем, кастрация, транспортировка, перегруппирование, постановка на привязь, резкая смена рациона или качества кормов, температурные условия), отрицательно влияют на иммунитет и продуктивность животных. Поведенческие реакции на вызовы дифференцированы и могут проявляться в агрессии, покорности, смирении или адаптации. Реакция может быть сильнее или слабее в зависимости от чувствительности животного (34). Острые стрессоры способны разнонаправленно влиять на иммунный ответ, то есть эффекты могут быть как иммуносупрессивными, так и иммуномодуляторными (35). Хронические стрессы обычно ведут к угнетению или дисфункции врожденных и адаптивных иммунных ответов (36). Более возбудимые животные даже в нормальных условиях по гормональному статусу приближаются к стрессированным — имеют повышенную базальную концентрацию глюкокортикоидов и катехоламинов в крови, хуже растут, качество туши у них ниже, а иммунный ответ при контакте с патогенами слабее. Повышенная концентрация глюкокортикоидов и катехоламинов ингибирует иммунную систему (37).

Немало работ посвящено взаимосвязи между темпераментом, иммунной функцией и реакцией животных на стрессоры, включая привязное

и беспривязное содержание. У молодняка крупного рогатого скота концентрация кортизола обычно выше при свободном содержании и снижается при постановке на привязь. Грубое обращение ведет к более резкому снижению продуктивности и иммунитета у возбудимых (темпераментных) животных и меньше сказывается на спокойных. Первичный ответ на стрессы любой этиологии стимулируется самыми различными стрессорами, активирующими гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось и симпатическую нервную систему (38).

Продуктивность и качество продукции связаны с поведенческими реакциями животных и снижаются под влиянием отрицательных эмоций (39). Как и иммунные реакции, секреция стрессовых гормонов зависит от темперамента животных. У телят с возбудимым (стресс-неустойчивым) темпераментом выше базальная концентрация кортизола и адреналина, чем у спокойных животных (40). Кроме того, у таких особей в состоянии депрессии секреция АКТГ в ответ на КРГ заторможена, на ВП — повышена. У нервных животных увеличена концентрация кортизола, а у спокойных содержание нейтрофилов в крови положительно коррелирует с концентрацией кортизола, что не проявляется у возбудимых особей (41). Влияние темперамента на продукцию гормонов стресса и состояние иммунной системы выявлено у откармливаемых бычков (41). У легковозбудимых животных, наряду со снижением скорости роста и качества туши, отмечали снижение иммунной функции. Темпераментные бычки по пролиферации лимфоцитов и вакциноспецифическому ответу (продукция IgG) уступали спокойным. У возбудимых животных отмечали отрицательную корреляцию между концентрацией IgG, IgM и пролиферацией лимфоцитов (42). Крупный рогатый скот имеет в крови большую популяцию В- и Т-лимфоцитов, распознающих антигены мембранными рецепторами и ответственных за регуляцию иммунного ответа, причем количественное соотношение субтипов лимфоцитов с возрастом меняется (43). Высокая концентрация катехоламинов негативно влияет на иммунореактивность клеток, подвергнутых обработке интерлейкинами IL-1 α и IL-1 β . Глюкокортикоиды и катехоламины, воздействуя на секрецию цитокинов Т-хелперами Th1 и Th2, могут преимущественно ингибировать клеточный иммунитет, управляемый цитокинами Th1, и не воздействовать столь же активно на цитокины Th2, управляющие гуморальным иммунитетом (44).

Таким образом, у нервных животных выше степень активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси с сопутствующим угнетением иммунного ответа.

Факторы питания и иммунитет. Количественно и качественно неполноценное питание, которое может вести к неадекватному соотношению потребления энергии и веществ, а также к дефициту ряда микронутриентов (в случае некоторых это может негативно повлиять на фагоцитарную функцию врожденного иммунитета, синтез цитокинов, антител и клеточно-опосредованный иммунитет), — наиболее частая причина иммунодефицитов и фактор риска у продуктивных животных.

Макронутриенты, пищевые липиды. В животноводческой практике наиболее часты нарушения энергопротеинового питания (НЭПП), что сопровождается ростом чувствительности поголовья к инфекциям вследствие подавления врожденного и адаптивного иммунитета (45). При этом ограничивается синтез некоторых цитокинов, белков системы комплемента, изменяется фагоцитарная функция и клеточно-опосредованные иммунные реакции (происходит атрофия тимуса, снижается количество циркулирующих Т-клеток и эффективность иммунологической памяти), ингибирует-

ся функция селезенки и лимфатических узлов. Гуморальный иммунитет также страдает, уменьшается аффинность антител и сила ответа (16, 46).

К модулированию иммунного ответа также причастны различные пищевые липиды — прежде всего длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) ω -3 и ω -6, которые относятся к незаменимым элементам питания и должны поступать с пищей (47). Эйкозопентаеновая ($C_{20}H_{30}O_2$) и докозогексаеновая ($C_{22}H_{34}O_2$) ω -3 ПНЖК участвуют в реализации иммунного ответа и воспалительных реакций. Они включаются в мембраны фосфолипидов иммунных клеток (в том числе фагоцитов и Т-клеток), индуцируют продукцию эйкозаноидов (20-углеродные производные ПНЖК, играющие ключевую роль в иммунных реакциях) и других липидных медиаторов. ПНЖК в мембранах иммунных клеток могут ферментативно метаболизироваться до эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов), которые причастны к развитию воспалительных реакций (16, 48).

Липидные медиаторы, происходящие из эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, не только обладают противовоспалительными свойствами, но также способны регулировать функции Т- и В-клеток. Среди эйкозаноидов производные эйкозапентаеновой кислоты биологически менее активны, чем производные арахидоновой кислоты, поэтому добавки эйкозапентаеновой кислоты и других ω -3 ПНЖК неэффективны при лечении воспалительных заболеваний. Сейчас эта область активно изучается, так как избыточное потребление ω -3 ПНЖК может угнетать защитные механизмы и повышать восприимчивость к инфекционным заболеваниям (49). Изомеры линолевой кислоты (ЛК) с сопряженными двойными связями способны модулировать иммунную функцию. Изомер ЛК *cis*-9, *trans*-11 есть в натуральном мясе и молоке жвачных животных. Он также доступен в составе пищевой добавки, содержащей две изомерные формы ЛК (*cis*-9, *trans*-11 и *trans*-10, *cis*-12). Эта добавка повышала содержания IgA и IgM в крови, при этом количество провоспалительных цитокинов снижалось, противовоспалительных — повышалось (50).

Микронутриенты: витамины и минералы. Микронутриенты играют существенную роль в развитии и экспрессии иммунного ответа. Дефицит конкретных микронутриентов (витаминов, минералов), проявляя иммуносупрессивные эффекты, может отрицательно влиять на врожденный и адаптивный компоненты иммунитета, повышая восприимчивость к инфекционным и неинфекционным заболеваниям (51).

Витамин А и его метаболиты участвуют в осуществлении реакций врожденного и адаптивного иммунитета. Клетки кожи и мукозы глаза, респираторного, гастроинтестинального и мочеполового трактов функционируют как барьер против инфекций (врожденный иммунитет). Витамин А способствует функциональной интеграции этих мукозальных клеток, необходим для поддержания работы клеток, участвующих во врожденном иммунном ответе (включая натуральные киллеры, макрофаги и нейтрофилы), а также для деятельности Т- и В-клеток — медиаторов адаптивного иммунитета. Следовательно, витамин А — эссенциальный фактор иммунного ответа. Основные иммунные эффекты витамин А проявляет через производные, в частности изомеры ретиноевой кислоты. Изомеры ретиноевой кислоты — стероидные гормоны, которые связываются с ретиноидными рецепторами, вызывая каскад молекулярных взаимодействий, инициирующих экспрессию специфических генов. Ретиноевая кислота непосредственно или опосредованно регулирует около 500 генов, некоторые из них контролируют клеточную пролиферацию, что подчеркивает значимость

витамина А в иммунной системе (52).

Дефицит витамина А ведет к иммунодефициту и увеличению риска инфекционных заболеваний, особенно в молодом возрасте. Он снижает количество и активность клеток-киллеров. Субклиническая форма дефицита витамина А повышает риск инфекций, которые, в свою очередь, усугубляют дефицит витамина А у животных, в том числе за счет снижения потребления корма, нарушения всасывания и повышения экскреции витамина, снижения его утилизации. Показано влияние витамина А на хемотаксис, фагоцитоз и способность иммунных клеток генерировать свободные радикалы, уничтожающие патогены. Участвуя в регуляции синтеза цитокинов, витамин А влияет на развитие воспалительных реакций врожденного иммунитета. Дефицит витамина А влияет на гуморальные и клеточные реакции адаптивного иммунитета, особенно пагубно сказываясь на росте и дифференциации В-клеток, зависящих от ретинола и его метаболитов, а также на проявлениях антительного ответа. Добавки витамина А снижают тяжесть протекания диареи (53).

В отношении витамина D к влиянию на минеральный гомеостаз и метаболизм костной ткани добавилась функция модулятора иммунной системы. Известно более 200 генов, косвенно или непосредственно регулируемых дигидроксивитамином-D₃. Рецептор витамина D экспрессируется в иммунных клетках разного типа, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки и активированные Т-клетки. Макрофаги также синтезируют фермент гидроксивитамин-D₃-1-гидроксилазу, локально конвертирующую витамин D в его активную форму, которая участвует и во врожденном, и в адаптивном иммунных ответах. Антимикробные пептиды и белок кателицидин — ключевые компоненты врожденной иммунной системы, поскольку они непосредственно уничтожают патогены (особенно бактерии). Активная форма витамина D регулирует синтез кателицидина и стимулирует другие процессы врожденного иммунного ответа, включая пролиферацию иммунных клеток и биосинтез цитокинов. Осуществляя эти функции, витамин D способствует повышению эффективности защиты от инфекций. Он угнетает продукцию антител В-клетками и ингибирует пролиферацию Т-клеток. Витамин D способен активировать Т-хелперы и дендритные клетки (54).

Витамин С — высокоактивный природный антиоксидант, активно вовлекаемый в реакции врожденного и адаптивного иммунитета. Он функционально стимулирует лейкоциты, особенно нейтрофилы, лимфоциты и фагоциты (клеточную подвижность, хемотаксис и фагоцитоз). Нейтрофилы — первый эшелон клеток, активируемых витамином С (55). В то же время ему приписывают интегрирующую роль в отношении иммунных клеток. Нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты и лимфоциты аккумулируют витамин С в больших количествах для защиты самих себя и других клеток от окислительного повреждения. Фагоциты продуцируют ряд цитокинов, в том числе α -, β - и γ -интерфероны. Первые две формы считаются классическими и индуцируемыми вирусами, γ -интерферон как типичный цитокин синтезируется Т-лимфоцитами, натуральными киллерами и активированными макрофагами. В отличие от α - и β -интерферонов, он активно стимулирует экспрессию компонентов главного комплекса гистосовместимости, антимикробную и противоопухолевую активность макрофагов и натуральных киллеров (56). Кроме того, витамин С участвует в регенерации витамина Е из его окисленной формы.

Витамин Е — жирорастворимый антиоксидант; α -токоферольная форма витамина Е защищает полиненасыщенные жирные кислоты от пе-

роксидации, которая служит причиной повреждений различных клеток иммунной системы. Дефицит витамина Е нарушает как гуморальный, так и клеточно-опосредованный адаптивный иммунитет, включая функцию В- и Т-клеток. Добавки витамина Е сверх рекомендуемых потребностей повышают иммунитет и снижают восприимчивость к различным инфекциям, особенно в молодом возрасте (57). Функциональная активность Т-клеток с возрастом падает, что подтверждается снижением пролиферации и продукции Т-клетками цитокина IL-2 (58). опыты на лабораторных животных и клинические наблюдения показали, что витамин Е способен компенсировать оба возрастных эффекта, повышать ответ на введение вакцины против вируса гепатита В и увеличивать устойчивость к инфекциям респираторного тракта (59). То есть витамин Е обладает способностью бустировать иммунную систему (60).

Витамин В₆ (пиридоксаль) при дефиците ослабляет гуморальный и клеточно-опосредованный адаптивный иммунитет. Специфический эффект нехватки пиридоксалия проявляется в угнетении пролиферации, дифференциации и созревания лимфоцитов, а также биосинтеза цитокинов и антител. Корректировка содержания пиридоксалия в рационе восстанавливает затронутые иммунные функции (61).

Фолиевая кислота (В₉, витамин группы В) функционирует как кофактор ферментов, транспортирующих одноуглеродные фрагменты. Фолат-содержащие коэнзимы действуют как акцепторы и донаторы моноуглеродных компонентов в реакциях эндогенного синтеза и метаболизма РНК и ДНК, а также аминокислот (62). Дефицит фолата отрицательно сказывается на иммунном ответе, в первую очередь клеточно-опосредованном. При недостатке фолиевой кислоты гуморальное звено иммунитета и синтез антител также угнетаются (63).

Селен — эссенциальный элемент системы иммунного контроля, он входит в состав более 30 ферментов (в частности, глутатионпероксидазы) и жизненно важных биологически активных соединений у животных. При недостатке селена у животных, птицы и человека возникают множественные патологические изменения, напоминающие авитаминоз Е, включая Т- и В-иммунодефициты. Селен влияет на синтез IgG, IgM, IgA, активность лизоцима, β-лизинов и общую бактерицидную активность, активизирует ферментативную антиоксидантную систему (64). Усиливая активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, селен положительно влияет на неспецифическую резистентность организма, клеточный и гуморальный иммунитет, что приводит к росту продуктивности и сохранности животных и птицы (65). Добавки селена стимулируют ответные иммунные реакции на чужеродные антигены, повышают устойчивость к вирусам, экспрессию цитокинов, управляющих иммунным ответом (66).

Цинк входит в активные центры около 200 металлоэнзимов и рассматривается как критический элемент для развития и функционирования клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета (67). Элемент не накапливается в организме — необходимы его регулярные поступления с кормом. Дефицит Zn нарушает систему комплемента, цитотоксичность натуральных киллеров, фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов и способность иммунных клеток генерировать свободные радикалы, разрушающие патогены. При сильном дефиците Zn угнетается иммунная система и повышается восприимчивость к инфекционным агентам (68).

Fe участвует в ряде иммунных функций, включая дифференциацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, а также в генерации реактивных форм кислорода, нейтрализующих патогены (69). Однако железо используется и

многими инфекционными агентами при размножении и переживании (70). При острых воспалительных реакциях концентрация Fe в сыворотке крови снижается, а ферритина — возрастает, что указывает на извлечение Fe, используемого патогенами, как важный ответ на инфекцию. Повышение концентрации Fe в крови (например, при наследственном гемохроматозе) может нарушать иммунитет, биосинтез цитокинов, активацию комплемента, функции T- и B-лимфоцитов (71).

Медь играет важную роль в развитии и поддержании иммунной системы, однако точные механизмы этих взаимодействий пока остаются невыясненными. Дефицит меди проявляется в нейтропении, что может быть причиной значительного повышения чувствительности к различным инфекциям (72). В то же время показано, что хроническое потребление высоких доз меди негативно влияет на иммунитет (73).

Пробиотики (иммунобиотики). Чаще всего это лактобациллы и бифидобактерии, которые вводят в рацион с ферментируемыми продуктами или в виде специальных добавок. Пробиотики не перевариваются и поступают в толстый кишечник, где взаимодействуют с рецепторами интестинальных эпителиальных и других клеток, ассоциированных с иммунной системой кишечника, включая M- и дендритные клетки (74). Эффект иммуномодуляции достигается только при постоянном потреблении пробиотиков и изменении микрофлоры кишечника. Пробиотики положительно влияют на врожденный и адаптивный иммунитет (75), усиливают эпителиальный кишечный барьер, в том числе через ингибирование апоптоза и продление жизни кишечных эпителиальных клеток, а также стимуляцию выработки антител и пролиферацию T-лимфоцитов. Механизм влияния пробиотиков на иммунную систему молодняка весьма сложен. На примере штамма *Lactobacillus jensenii* TL2937, который по действию относится именно к иммунобиотикам, этот механизм можно в общих чертах описать следующим образом (76). Пробиотик воздействует на сигнальные каскады клеток кишечника, влияя на экспрессию цитокинов и других белков, и ослабляет воспалительную реакцию, вызываемую активацией специфического рецептора лимфоцитов в лимфоидных органах стенки кишечника. В этом также задействованы продукты главного комплекса гистосовместимости, участвующие в презентации антигенов T- и B-лимфоцитам. Как следствие, у молодняка в раннем постнатальном периоде онтогенеза повышается кишечный иммунитет. Поскольку большая часть клеток иммунной системы организма локализована в слизистой кишечника и его брыжейке, стимулируется иммунный статус животного в целом, что препятствует развитию воспалительных кишечных расстройств, диарей, аллергий, гастроинтестинальных и иных инфекций, улучшая здоровье и рост молодняка (77).

Итак, способность иммунитета контролировать особенности внутренней среды организма реализуется во взаимодействии с нервной и эндокринной системами. Вместе они, а также антиоксидантно-прооксидантная, монооксигеназная и пероксисомальная системы, объединяясь в надсистемную структуру, обеспечивают единый иммунобиологический контроль резистентности организма. Эта структура поддерживает его жизнеспособность, контроль и регуляцию метаболизма, мобилизацию неспецифической резистентности к действию любых психосоциальных, физических, химических и биологических агентов и факторов, способных вызывать неблагоприятные эффекты. Секреция гормонов стресса и проявление иммунного ответа зависят от темперамента животного, так как гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось и симпатическая нервная система тесно взаимосвязаны. Наиболее частая причина иммунодефицитов у продуктивных животных —

дефицит макро- и микронутриентов. Взаимосвязи между иммунной, нервной, эндокринной системами и факторами питания имеют существенное значение для здоровья и продуктивности животных.

ФГБНУ Всероссийский НИИ физиологии, биохимии
и питания животных — филиал ФГБНУ ФНЦ
животноводства — ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста,
249013 Россия, Калужская обл., г. Боровск, пос. Институт,
e-mail: bifip@kaluga.ru ✉, ostrenkoks@gmail.com

Поступила в редакцию
3 мая 2016 года

Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology], 2018, V. 53, № 4, pp. 673–686

INTERRELATION OF NERVOUS, IMMUNE, ENDOCRINE SYSTEMS AND NUTRITIONAL FACTORS IN THE REGULATION OF ANIMAL RESISTANCE AND PRODUCTIVITY (review)

V.A. Galochkin, K.S. Ostrenko, V.P. Galochkina, L.M. Fedorova

All-Russian Research Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition — Branch of Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, Federal Agency of Scientific Organizations, pos. Institut, Borovsk, 249013 Russia, e-mail bifip@kaluga.ru (✉ corresponding author V.A. Galochkin), ostrenkoks@gmail.com

ORCID:

Galochkin V.A. orcid.org/0000-0002-5075-3647

Galochkina V.P. orcid.org/0000-0002-3121-7339

Ostrenko K.S. orcid.org/0000-0003-2235-1701

Fedorova L.M. orcid.org/0000-0002-1514-3050

The authors declare no conflict of interests

Received May 3, 2016

doi: 10.15389/agrobiology.2018.4.673eng

Abstract

Commercial livestock husbandry causes severe stress among animals resulting in up to 80 % emergence of secondary immunodeficiency. This review is an attempt to comprehensively analyze multiple interconnections between immune, neuroendocrine systems, together with nutrition, as essential factors for animal metabolism regulation, wellness, health, performance and productivity. Secretion of stress hormones and the degree of inhibition of the immune response depend on the type of animal's nervous system. Poor nutrition has a negative effect on the expression of immune response including humoral and cellular immunity synthesis of cytokine and plasma immunoreceptors (V.I. Fisinin et al., 2013; V.A. Galochkin et al., 2013; Y. Zhang et al., 2014; J.D. Ashwell et al., 2000; S. Cunningham-Rundles et al., 2005; V. Abhyankar et al., 2018; A. Haghikia et al., 2015; R.H. Oakley et al., 2013). Due to this relationship, immune, nervous and endocrine systems form virtual functionally integrated single super-system of immunobiological surveillance. Its purpose is to maintain body viability, efficiency and resistance to any physical, chemical, biological agents and psychosocial factors that can cause adverse effects or pathological conditions. The total body resistance reflects the combined effects of specific and nonspecific factors of innate and adaptive immune responses together with activity of a number of intracellular systems, including antioxidant-prooxidant system, monoxygenase, peroxisomal system (V.I. Lushchak, 2014; N. Sinha et al., 2015; V.A. Galochkin et al., 2015), which are together responsible not only for the neutralization of xenobiotics and endogenous toxins, but for the monitoring of homeostasis. Evolution of conceptual views on the immune system has developed into understanding of its function not only as a “shield and sword of the organism”. In-deep look in immune function and mechanisms is unthinkable without examining immune system as a regulatory component of a single triad with the nervous and endocrine systems.

Keywords: productive animals, the immune system, nervous, endocrine regulation, nonspecific resistance, health, productivity.

REFERENCES

1. Poryvaeva A.P., Krasnoperov A.S., Vereshchak N.A., Vaganova L.S. *Problemy veterinarnoi sanitarii, gigieny, ekologii*, 2017, 2: 83–87 (in Russ.).
2. Barashkin M.I. *Agrarnyi vestnik Urala*, 2015, 2: 113–119 (in Russ.).
3. Ribatti D. Peter Brian Medawar and the discovery of acquired immunological tolerance. *Immunol. Lett.*, 2015, 167(2): 63–66 (doi: 10.1016/j.imlet.2015.07.004).
4. Kalisch R., Müller M.B., Tüscher O. A conceptual framework for the neurobiological study of resilience. *Behav. Brain Sci.*, 2015, 38(92): 1–79 (doi: 10.1017/S0140525X1400082X).
5. Hommers L., Raab A., Bohl A., Weber H., Scholz C.J., Erhardt A., Binder E., Arolt V., Gerlach A., Gloster A., Kalisch R., Kircher T., Lonsdorf T., Struhle A., Zwanzger P., Mat-

- theisen M., Cichon S., Lesch K.P., Domschke K., Reif A., Lohse M.J., Deckert J. MicroRNA hsa-miR-4717-5p regulates RGS2 and may be a risk factor for anxiety-related traits. *Am. J. Med. Genet. Part B*, 2015, 168(4): 296-306. (doi: 10.1002/ajmg.b.32312).
6. Del Rey A., Besedovsky H.O. Immune-neuro-endocrine reflexes, circuits, and networks: physiologic and evolutionary implications. In: *Endocrine immunology*. W. Savino, F. Guaraldi (eds.). Front Horm Res. Basel, Karger, 2017, V. 48:1-18 (doi: 10.1159/000452902).
 7. Panda S., Ding J.L. Natural antibodies bridge innate and adaptive immunity. *J. Immunol.*, 2015, 194(1): 13-20 (doi: 10.4049/jimmunol.1400844).
 8. Cardamone C., Parente R., Feo G.D., Triggiani M. Mast cells as effector cells of innate immunity and regulators of adaptive immunity. *Immunol. Lett.*, 2016, 178: 10-14 (doi: 10.1016/j.imlet.2016.07.003).
 9. Comrie W.A., Lenardo M.J. Molecular classification of primary immunodeficiencies of T lymphocytes. *Adv. Immunol.*, 2018, 138: 99-193 (doi: 10.1016/bs.ai.2018.02.003).
 10. Dunkelberger J.R., Song W.C. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res.*, 2010, 20(1): 34-50 (doi: 10.1038/cr.2009.139).
 11. Surai P., Fisinin V.I. The modern anti-stress technologies in poultry: from antioxidants to vitagenes. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*, 2012, 4: 3-13 (doi: 10.15389/agrobiology.2012.4.3eng).
 12. Abhyankar V., Bland P., Fernandes G. The role of systems biologic approach in cell signaling and drug development responses — a mini review. *Med. Sci.*, 2018, 6(2): 1-9 (doi: 10.3390/medsci6020043).
 13. Fisinin V.I., Surai P. *Pitisevodstvo*, 2013, 5: 4-10 (in Russ.).
 14. Goldstein D.S., McEwen B. Allostasis, homeostats, and the nature of stress. *Stress*, 2002, 5(1): 55-58 (doi: 10.1080/102538902900012345).
 15. Galochkin V.A., Cherepanov G.G. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh*, 2013, 1: 5-29 (in Russ.).
 16. Cunningham-Rundles S., McNeeley D.F., Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, 115(6): 1119-1128 (doi: 10.1016/j.jaci.2005.04.036).
 17. Galochkin V.A., Galochkina V.P., Ostrenko K.S. Development of theoretical bases and creation of antistress preparations of new generation for live-stock farming. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*, 2009, 2: 43-55 (in Russ.).
 18. Sinha N., Dabla P.K. Oxidative stress and antioxidants in hypertension — a current review. *Curr. Hypertens. Rev.*, 2015, 11(2): 132-142 (doi: 10.2174/1573402111666150529130922).
 19. Lushchak V.I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, 2014, 224: 164-175 (doi: 10.1016/j.cbi.2014.10.016).
 20. Jones D.P. Redefining oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2006, 8: 1865-1879 (doi: 10.1089/ars.2006.8.1865).
 21. Jones D.P. Radical-free biology of oxidative stress. *American Journal of Physiology—Cell Physiology*, 2008, 295(4): C849-C868 (doi: 10.1152/ajpcell.00283.2008).
 22. Ostrenko K.S., Galochkina V.P., Galochkin V.A. Primenenie askorbata litiya dlya regulyatsii lipidno-kholesterolovogo obmena i sistemy reduksii glutationa u suporosnykh svinomatok. *Ukrainian Journal of Ecology*, 2018, 8(2): 59-66.
 23. Belda X., Fuentes S., Daviu N., Nadal R., Armario A. Stress-induced sensitization: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and beyond. *Stress*, 2015, 18(3): 269-279 (doi: 10.3109/10253890.2015.1067678).
 24. Zhao X.-J., Zhao Z., Yang D.-D., Cao L.-L., Zhang L., Ji J., Gu J., Huang J.-Y., Sun X.-L. Activation of ATP-sensitive potassium channel by iptakalim normalizes stress-induced HPA axis disorder and depressive behaviour by alleviating inflammation and oxidative stress in mouse hypothalamus. *Brain Res. Bull.*, 2017, 130: 146-155 (doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.01.026).
 25. Picard M., McManus M.J., Gray J.D., Nasca C., Moffat C., Kopinski P.K., Seifert E.L., McEwen B.S., Wallace D.C. Mitochondrial functions modulate neuroendocrine, metabolic, inflammatory, and transcriptional responses to acute psychological stress. *PNAS USA*, 2015, 112(48): 6614-6623 (doi: 10.1073/pnas.1515733112).
 26. Lemos J.C., Wanat M.J., Smith J.S., Reyes B.A., Hollon N.G., Van Bockstaele E.J., Chavkin C., Phillips P.E. Severe stress switches CRF action in the nucleus accumbens from appetitive to aversive. *Nature*, 2012, 490: 402-406 (doi: 10.1038/nature11436).
 27. Brindley R.L., Bauer M.B., Walker L.A., Quinlan M.A., Carneiro A.M.D., Sze J.Y., Blakely R.D., Currie K.P.M. Adrenal serotonin derives from accumulation by the antidepressant-sensitive serotonin transporter. *Pharmacol. Res.*, 2018, pii: S1043-6618(18)30429-8 (in press) (doi: 10.1016/j.phrs.2018.06.008).
 28. Madalena K.M., Lerch J.K. The effect of glucocorticoid and glucocorticoid receptor interactions on brain, spinal cord, and glial cell plasticity. *Neural Plasticity*, 2017, 2017: Article ID 8640970 (doi: 10.1155/2017/8640970).
 29. Ashwell J.D., Lu F.W., Vacchio M.S. Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu. Rev. Immunol.*, 2000, 18(1): 309-345 (doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.309).

30. Luwenberg M., Stahn C., Hommes D.W., Buttgerit F. Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands. *Steroids*, 2008, 73(9-10): 1025-1029 (doi: 10.1016/j.steroids.2007.12.002).
31. Reeves J.W., Fisher A.J., Newman M.G., Granger D.A. Sympathetic and hypothalamic-pituitary-adrenal asymmetry in generalized anxiety disorder. *Psychophysiology*, 2016, 53(6): 951-977 (doi: 10.1111/psyp.12634).
32. Gil-Lozano M., Román-Pérez M., Outeirico-Iglesias V., Vigo E., González-Matías L.C., Brubaker P.L., Mallo F. Corticotropin-releasing hormone and the sympathoadrenal system are major mediators in the effects of peripherally administered exendin-4 on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of male rats. *Endocrinology*, 2014, 155(7): 2511-2523 (doi: 10.1210/en.2013-1718).
33. Oakley R.H., Cidlowski J.A. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, 132(5): 1033-1044 (doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.007).
34. Blalock J.E. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunology Today*, 1994, 15(11): 504-511 (doi: 10.1016/0167-5699(94)90205-4).
35. Edwards K.M., Morris N.B. Who's the boss: determining the control pathways of cardiovascular and cellular immune responses to acute stress. *Adv. Physiol. Educ.*, 2018, 42(2): 374-379 (doi: 10.1152/advan.00087.2017).
36. Zhang J.Y., Liu T.H., He Y., Pan H.Q., Zhang W.H., Yin X.P., Tian X.L., Li B.M., Wang X.D., Holmes A., Yuan T.F., Pan B.X. Chronic stress remodels synapses in an amygdala circuit-specific manner. *Biol. Psychiatry*, 2018, pii: S0006-3223(18)31633-0 (doi: 10.1016/j.biopsych.2018.06.019).
37. Curley K.O. Jr., Neuendorff D.A., Lewis A.W., Cleere J.J., Welsh T.H., Randel R.D. Functional characteristics of the bovine hypothalamic-pituitary-adrenal axis vary with temperament. *Hormones and Behavior*, 2008, 53(1): 20-27 (doi: 10.1016/j.yhbeh.2007.08.005).
38. Ramos R., Llabrés V., Monclús L., López-Béjar M., González-Solís J. Costs of breeding are rapidly buffered and do not affect migratory behavior in a long-lived bird species. *Ecology*, 2018, 0(0): Epub ahead of print (doi: 10.1002/ecy.2435).
39. Avitsur R., Padgett D.A., Sheridan J.F. Social interactions, stress, and immunity. *Neurologic Clinics*, 2006, 24(3): 483-491 (doi: 10.1016/j.ncl.2006.03.005).
40. Guzmán D.A., Lèche A., Contarde C.B., Nazar F.N., Marin R.H. Adrenocortical responses in Japanese quail classified by their permanence in proximity to either low or high density of conspecifics. *Poultry Sci.*, 2018, 0: pey269-pey269 (doi: 10.3382/ps/pey269).
41. Larauche M., Mulak A., Yuan P., Kanauchi O., Taché Y. Stress-induced visceral analgesia assessed non-invasively in rats is enhanced by prebiotic diet. *World J. Gastroenterol.*, 2012, 18(3): 225-236 (doi: 10.3748/wjg.v18.i3.225).
42. Savignac H.M., Kiely B., Dinan T.G., Cryan J.F. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil.*, 2014, 26(11): 1615-1627 (doi: 10.1111/nmo.12427).
43. Savignac H.M., Tramullas M., Kiely B. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behav. Brain Res.*, 2015, 287: 59-72 (doi: 10.1016/j.bbr.2015.02.044).
44. Zhang Y., Zhang Y., Gu W., He L., Sun B. Th1/Th2 cell's function in immune system. In: *T helper cell differentiation and their function. Advances in experimental medicine and biology*. B. Sun (ed.). Springer, Dordrecht, 2014, V. 841: 45-65 (doi: 10.1007/978-94-017-9487-9_3).
45. Jolly C.A., Fernandes G. Protein-energy malnutrition and infectious disease. In: *Nutrition and immunology: principles and practice*. M.E. Gershwin, J.B. German, C.L. Keen (eds.). Humana Press, Totowa, NJ, 2000: 195-202 (doi: 10.1007/978-1-59259-709-3_16).
46. Bourke C.D., Berkley J.A., Prendergast A.J. Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. *Trends Immunol.*, 2016, 37(6): 386-398 (doi: 10.1016/j.it.2016.04.003).
47. O'Shea M., Bassaganya-Riera J., Mohede I.C. Immunomodulatory properties of conjugated linoleic acid. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 79(6): 1199S-1206S (doi: 10.1093/ajcn/79.6.1199S).
48. Yaqoob P., Calder P.C. Fatty acids and immune function: new insights into mechanisms. *Brit. J. Nutr.*, 2007, 98(S1): S41-S45 (doi: 10.1017/S0007114507832995).
49. Miles E.A., Calder P.C. Fatty acids, lipid emulsions and the immune and inflammatory systems. In: *Intravenous lipid emulsions. World review of nutrition and dietetics*. P.C. Calder, D.L. Waitzberg, B. Koletzko (eds). Basel, Karger, 2015, V. 112: 17-30 (doi: 10.1159/000365426).
50. Haghikia A., Jörg S., Düscha A., Berg J., Manzel A., Waschbisch A., Hammer A., Lee D.H., May C., Wilck N., Balogh A., Ostermann A.I., Schebb N.H., Akkad D.A., Grohme D.A., Kleinewietfeld M., Kempa S., Thöne J., Demir S., Müller D.N., Gold R., Linker R.A. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine. *Immunity*, 2015, 43(4): 817-829 (doi: 10.1016/j.immuni.2015.09.007).
51. Richter F.C., Obba S., Simon A.K. Local exchange of metabolites shapes immunity. *Immunology*, 2018, 0(0): Epub ahead of print (doi: 10.1111/imm.12978).
52. Lo H.M., Wang S.W., Chen C.L., Wu P.H., Wu W.B. Effects of all-trans retinoic acid, retinol, and β -carotene on murine macrophage activity. *Food Funct.*, 2014, 5(1): 140-148 (doi: 10.1039/C3FO60309A).
53. Spinass E., Saggini A., Kritas S.K., Cerulli G., Caraffa A., Antinolfi P., Pantalone A., Frydas A.,

- Tei M., Speziali A., Saggini R., Pandolfi F., Conti P. Can vitamin A mediate immunity and inflammation? *J. Biol. Reg. Homeos. Ag.*, 2015, 29(1): 1-6.
54. Sutton A.L., MacDonald P.N. Vitamin D: more than a “bone-a-fide” hormone. *Mol. Endocrinol.*, 2003, 17(5): 777-791 (doi: 10.1210/me.2002-0363).
 55. Sorice A., Guerriero E., Capone F., Colonna G., Castello G., Costantini S. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2014, 14(5): 444-452 (doi: 10.2174/1389557514666140428112602).
 56. Berzina N., Markovs J., Dizhbite T., Apsite M., Vasilyeva S., Basova N., Smirnova G., Isajevs S. Oxidative stress and innate immunity status in chickens exposed to high dose of ascorbic acid. *Cell Biochem. Funct.*, 2013, 31(7): 551-559 (doi: 10.1002/cbf.2934).
 57. Krueger L.A., Beitz D.C., Onda K., Osman M., O'Neil M.R., Lei S., Wattoo F.H., Stuart R.L., Tyler H.D., Nonnecke B. Effects of D- α -tocopherol and dietary energy on growth and health of preruminant dairy calves. *J. Dairy Sci.*, 2014, 97(6): 3715-3727 (doi: 10.3168/jds.2013-7315).
 58. Sitrin J., Ring A., Garcia K.C., Benoist C., Mathis D. Regulatory T cells control NK cells in an insulinitic lesion by depriving them of IL-2. *J. Exp. Med.*, 2013, 210(6): 1153-1165 (doi: 10.1084/jem.20122248).
 59. El-Kannishy G., Arafa M., Abdelaal I., Elarman M., El-Mahdy R. Persistent oxidative stress in patients with chronic active hepatitis-C infection after antiviral therapy failure. *Saudi J. Gastroenterol.*, 2012, 18(6): 375-379 (doi: 10.4103/1319-3767.103429).
 60. Reddy K.K., Ravinder T., Kanjilal S. Synthesis and evaluation of antioxidant and antifungal activities of novel ricinoleate-based lipoconjugates of phenolic acids. *Food Chem.*, 2012, 134(4): 2201-2207 (doi: 10.1016/j.foodchem.2012.04.046).
 61. Cheng C.H., Chang S.J., Lee B.J., Lin K.L., Huang Y.C. Vitamin B₆ supplementation increases immune responses in critically ill patients. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2006, 60(10): 1207-1213 (doi: 10.1038/sj.ejcn.1602439).
 62. Ströhle A., Bohn T. Folate and prevention of neural tube defects: new insights from a Bayesian model. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2015, 85(3-4): 109-111 (doi: 10.1024/0300-9831/a000229).
 63. Ströhle A., Wolters M., Hahn A. Safety of folic acid. *Med. Monatsschr. Pharm.*, 2015, 38(8): 297-306.
 64. Galochkin V.A., Galochkina V.P. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh*, 2008, 4: 3-20 (in Russ.).
 65. Galochkin V.A., Cherepanov G.G. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh*, 2013, 1: 5-29 (in Russ.).
 66. Galochkin V.A., Agafonova A.V., Galochkina V.P., Cherepanov G.G. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh*, 2015, 1: 5-24 (in Russ.).
 67. Prasad A.S. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol. Med.*, 2008, 14(5-6): 353-357 (doi: 10.2119/2008-00033.Prasad).
 68. Ibs K.H., Rink L. Zinc-altered immune function. *J. Nutr.*, 2003, 133(5): 1452S-1456S (doi: 10.1093/jn/133.5.1452S).
 69. van Eijk L.T., Heemskerk S., van der Pluijm R.W., van Wijk S.M., Peters W.H., van der Hoeven J.G., Kox M., Swinkels D.W., Pickkers P. The effect of iron loading and iron chelation on the innate immune response and subclinical organ injury during human endotoxemia: a randomized trial. *Haematologica*, 2014, 99(3): 579-587 (doi: 10.3324/haematol.2013.088047).
 70. Khoshfetrat M.R., Mohammadi F., Mortazavi S., Rashidi A., Neyestani T., Kalantari N., Esmaillzadeh A. The effect of iron-vitamin C co-supplementation on biomarkers of oxidative stress in iron-deficient female youth. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2013, 153(1-3): 171-177 (doi: 10.1007/s12011-013-9695-7).
 71. Parveen N., Ahmad S., Shadab G.G. Iron induced genotoxicity: attenuation by vitamin C and its optimization. *Interdiscip. Toxicol.*, 2014, 7(3): 154-158 (doi: 10.2478/intox-2014-0021).
 72. Beard J.L. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J. Nutr.*, 2001, 131(2): 568S-579S (doi: 10.1093/jn/131.2.568S).
 73. Percival S.S. Copper and immunity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, 67(5): 1064S-1068S (doi: 10.1093/ajcn/67.5.1064S).
 74. Bonham M., O'Connor J.M., Hannigan B.M., Strain J.J. The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? *Br. J. Nutr.*, 2002, 87(5): 393-403 (doi: 10.1079/BJNBJN20020558).
 75. de Vrese M., Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. In: *Food biotechnology. Advances in biochemical engineering/biotechnology*. V. 111. U. Stahl, U.E. Donalies, E. Nevoigt (eds.). Springer, Berlin, Heidelberg, 2008: 1-66 (doi: 10.1007/10_2008_097).
 76. Ruemmele F.M., Bier D., Marteau P., Rechkemmer G., Bourdet-Sicard R., Walker W.A., Goulet O. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J. Pediatr. Gastr. Nutr.*, 2009, 48(2): 126-141 (doi: 10.1097/MPG.0b013e31817d80ca).
 77. Dowling D.J., Levy O. Ontogeny of early life immunity. *Trends Immunol.*, 2014, 35(7): 299-310 (doi: 10.1016/j.it.2014.04.007).