

УДК 619:615.015

DOI 10.30914/2411-9687-2023-9-3-271-281

СТРЕСС И ИММУНОСУПРЕССИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ

Т. В. Герунов¹, Л. К. Герунова¹, Ю. Н. Федоров², В. И. Герунов¹, Е. А. Чигринский³

¹Омский государственный аграрный университет им. П. А. Столыпина, г. Омск, Российская Федерация

²Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности, пос. Биокомбината, Российская Федерация

³Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Российская Федерация

Аннотация. Введение. В условиях промышленного содержания животные постоянно подвергаются действию разнообразных стресс-факторов, особое место среди которых занимают лекарственные препараты, остаточные количества пестицидов в кормах и другие поступающие в организм животных токсические агенты. Сочетанное действие данных факторов является наиболее опасным и часто сопровождается развитием дисфункции иммунной системы. **Цель.** Раскрыть механизмы развития иммуносупрессии при стрессе и возможности фармакологической иммунокоррекции. **Материалы и методы.** Поиск данных осуществляли в отечественных и иностранных базах данных eLIBRARY.RU, Scopus, Web of Science, PubMed, используя интегративный подход к оценке механизмов развития иммуносупрессии и корригирующей роли витаминов, глутатиона, мелатонина и микроэлементов. **Результаты исследования, обсуждения.** Механизмы реализации иммунотоксического потенциала химических стрессоров различны, однако в большинстве случаев они вызывают развитие окислительного стресса. Гиперпродукция свободных радикалов способствует интенсификации процессов перекисного окисления липидов и белков, что сопровождается нарушением эффекторных функций макрофагов/нейтрофилов и подавлением продукции антител. Как первая линия защиты от перекисного окисления липидов выступает альфа-токоферол. Он играет важную роль в обмене селена, входящего в состав глутатионпероксидазы. Каротиноиды участвуют в процессе деления иммунокомпетентных клеток и синтезе иммуноглобулинов. Синергистом бета-каротина является аскорбиновая кислота. Мелатонин как антиоксидант связывает наиболее токсичные гидроксильные радикалы, а также пероксинитрит, синглетный кислород и пероксильный радикал. Микроэлементы (цинк, медь, селен) регулируют процессы дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток, участвуют в реализации функций врожденного и адаптивного иммунитета. **Заключение.** Развивающаяся в условиях стресса иммуносупрессия повышает восприимчивость животных к инфекционным заболеваниям и обуславливает тяжесть инфекционного процесса. Представленные данные о роли жирорастворимых витаминов, мелатонина и микроэлементов в регуляции иммунного ответа подтверждают целесообразность их применения в животноводстве в качестве средств фармакокоррекции при иммуносупрессии.

Ключевые слова: стресс, иммуносупрессия, токоферол, ретинол, аскорбиновая кислота, глутатион, мелатонин, микроэлементы

Благодарности. Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (МД-2435.2022.5.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Для цитирования: Стресс и иммуносупрессия: возможности фармакокоррекции / Т. В. Герунов, Л. К. Герунова, Ю. Н. Федоров, В. И. Герунов, Е. А. Чигринский // Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки». 2023. Т. 9. № 3. С. 271–281. DOI: <https://doi.org/10.30914/2411-9687-2023-9-3-271-281>

STRESS AND IMMUNOSUPPRESSION: OPPORTUNITIES FOR PHARMACORRECTION

T. V. Gerunov¹, L. K. Gerunova¹, Yu. N. Fedorov², V. I. Gerunov¹, E. A. Chigrinski³

¹Omsk State Agrarian University named after P. A. Stolypin, Omsk, Russian Federation

²All-Russian Research and Technological Institute of Biological Industry, set. Biokombinata, Russian Federation

³Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Abstract. Introduction. Factory-farmed animals are constantly exposed to a variety of stress factors. Medical drugs, pesticide residues in feed, and other toxic agents entering the animal body play a special role in it. The combined effect of these factors is the most dangerous, since it is often accompanied by the immune system

dysfunction. **The purpose** of the study is to reveal the mechanisms of immunosuppression under stress and the opportunities for pharmacological immunocorrection. **Materials and methods.** Data search was carried out in domestic and foreign databases – eLibrary.ru, Scopus, Web of Science, and PubMed. The integrative approach was used to assess the mechanisms of immunosuppression and the corrective role of vitamins, glutathione, melatonin, and trace elements. **Research results and discussion.** The immunotoxic effects of chemical stressors are different, but in most cases, they trigger oxidative stress. Hyperproduction of free radicals contributes to the intensification of lipid and protein peroxidation processes, which is accompanied by a violation of the effector functions of macrophages/neutrophils and a suppression of antibody production. Alpha-tocopherol is the first line of anti-lipid peroxidation defense. It plays an important role in selenium metabolism, which is part of glutathione peroxidase. Carotenoids are involved in the division of immunocompetent cells and the synthesis of immunoglobulins. Ascorbic acid is the synergist of beta-carotene. Melatonin, as an antioxidant, binds to the most toxic hydroxyl radicals, as well as peroxyxynitrite, singlet oxygen, and peroxy radical. Trace elements (zinc, copper, and selenium) regulate cell differentiation, proliferation, and apoptosis. They also participate in the work of innate and adaptive immunity. **Conclusion.** Immunosuppression developing under stress conditions increases the animal's susceptibility to infectious diseases and causes severe infection. The presented data on the role of fat- and water-soluble vitamins, melatonin, and trace elements in the regulation of the immune response confirm the feasibility of their application in animal husbandry as means of pharmacocorrection in cases of immunosuppression.

Keywords: stress, immunosuppression, tocopherol, retinol, ascorbic acid, glutathione, melatonin, trace elements

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists (МД-2435.2022.5.).

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Gerunov T. V., Gerunova L. K., Fedorov Yu. N., Gerunov V. I., Chigrinski E. A. Stress and immunosuppression: opportunities for pharmacocorrection. *Vestnik of the Mari State University. Chapter "Agriculture. Economics"*. 2023, vol. 9, no. 3, pp. 271–281. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30914/2411-9687-2023-9-3-271-281>

Введение

Свиноводство является одним из ключевых направлений животноводства. Россия входит в пятерку лидирующих стран по поголовью свиней, которое составляет 27 млн голов¹. Успех развития отрасли связан с внедрением новых технологий, а также с совершенствованием мер по профилактике и лечению заболеваний. В условиях промышленного свиноводства выращивание животных четко регламентировано технологическим протоколом. При этом все усилия направлены на получение максимальной продуктивности животных. Вместе с тем повышению экономической эффективности препятствуют разнообразные стресс-факторы [1], снижающие иммунную реактивность животных. Если производственные и физиологические стресс-факторы поддаются корректировке, то химический стресс практически неуправляем. Так, например, антибактериальные препараты ис-

пользуют для лечения и профилактики инфекционных заболеваний и улучшения производственных показателей [2], противопаразитарные препараты – для минимизации ущерба от экто- и эндопаразитов [3], гормональные – для повышения репродуктивного потенциала животных и лечения акушерско-гинекологических заболеваний [6], специальные компоненты кормов – для улучшения их поедаемости, усвояемости и хранимостности² [5; 6]. При этом в кормах могут содержаться разной природы токсиканты, но чаще других – микотоксины и остаточные количества пестицидов³ [7]. В условиях такого прессинга на

² Чугуевец В. Agrostory: Ароматические и вкусовые добавки для повышения продуктивности сельскохозяйственных животных. URL: https://agrostory.com/info-centre/zivotno_vodstvo/aromaticheskie-i-vkusovye-dobavki-dlya-zhivotnykh/ (дата обращения: 25.04.2023).

³ Eurl-pesticides: Pesticide residues in animal feeding stuff. URL: https://www.eurl-pesticides.eu/docs/public/tmpl_article.asp?CntID=754&LabID=400&Lang=EN (дата обращения: 22.04.2023).

¹ Shahbandeh M. Statista: Number of pigs worldwide 2023, by country. URL: <https://www.statista.com/statistics/263964/number-of-pigs-in-selected-countries/> (дата обращения: 01.05.2023).

иммунную систему животных создаются благоприятные условия для роста заболеваемости.

Цель обзора – раскрыть механизмы развития иммуносупрессии при стрессе и возможности фармакологической иммунокоррекции.

Материалы и методы

При подготовке рукописи поиск данных осуществляли в отечественных и иностранных базах данных eLIBRARY.RU, Scopus, Web of Science, PubMed, используя интегративный подход к оценке механизмов развития иммуносупрессии и корригирующей роли витаминов, глутатиона, мелатонина и микроэлементов. Акцент сделан на участие указанных соединений в функционировании иммунной системы и реализации ими антиоксидантных свойств. В работе представлена авторская схема обезвреживания продуктов свободнорадикального окисления.

Результаты и обсуждение

Центральная роль в развитии стресса принадлежит активации оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» [8]. Возникающий эндокринный каскад является эволюционно сформированным механизмом ответной реакции на стресс различной этиологии. Повышение уровня катехоламинов и глюкокортикоидов направлено на сохранение гомеостаза [9; 10]. В полной мере это выражено при микотоксикозах [14] и отравлении пестицидами [12], в том числе при воздействии малых доз.

Активация гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси сопровождается модуляцией иммунного ответа. Так, например, пестициды вызывают дисфункцию Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов, что ведет к возникновению различных заболеваний, в том числе онкологических [13; 14]. Иммуносупрессия, вызванная микотоксинами, проявляется снижением функциональной активности Т- или В-лимфоцитов, подавлением продукции антител и нарушением эффекторных функций макрофагов/нейтрофилов, цитокиновым дисбалансом [15]. Прямое и опосредованное влияние химических стрессоров на иммунную систему повышает восприимчивость животных к инфекционным заболеваниям и обуславливает тяжесть инфекционного процесса [16; 17]. Несмотря на первичное поражение Т- или В-звена иммунного ответа, велика вероятность развития сочетанной иммуносу-

прессии. Этому способствует тесная кооперация составных элементов иммунной системы и, прежде всего, Т- и В-лимфоцитов. Так, В-лимфоциты являются одними из центральных элементов гуморального иммунитета. В-клетки выполняют антигенпрезентирующие функции и являются костимулирующими факторами для Т-лимфоцитов [18; 19]. Т-лимфоциты участвуют в адаптивных иммунных реакциях, в первую очередь, за счет реализации цитотоксического потенциала CTL и вспомогательной функции Т-хелперов [20], а также выполняют антигенпрезентирующую функцию [24]. При этом Т- и В-лимфоциты синтезируют различные цитокины [21], обладающие про- и противовоспалительными свойствами, обеспечивают оптимальное протекание воспалительного процесса и эффективную противoinфекционную защиту. Вместе с тем отдельные субпопуляции лимфоцитов (Vregs и Tregs) могут выполнять регуляторные функции, принимая участие в реализации клеточного и гуморального иммунного ответа, гармонизируя работу иммунной системы в целом и способствуя эффективному восстановлению иммунного гомеостаза [22; 23].

Механизмы реализации иммутоксического потенциала микотоксинов и пестицидов различны, однако те и другие вызывают развитие окислительного стресса, связанного с избыточным образованием активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) и ингибированием активности механизмов антиоксидантной защиты [24; 25]. Образование АФК и АФА является физиологическим процессом, они принимают участие в фосфорилировании белков, активации факторов транскрипции, реализации иммунонадзорной функции клетками иммунной системы, индукции апоптоза и др. Однако гиперпродукция свободных радикалов способствует интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков (ПОБ) [26]. Дисбаланс между образованием и нейтрализацией АФК и АФА приводит к интенсификации окислительного стресса, что, в свою очередь, провоцирует нарушения функционирования разных органов и систем, в том числе иммунной системы. Развивающиеся на фоне этого патологические процессы в других органах и системах становятся эндогенными очагами образования свободных радикалов [27]. По этой причине окислительный стресс можно рассматривать как самоподдерживающийся и самораспространяющийся феномен [28].

Таким образом, на фоне длительного и/или регулярного воздействия низких доз микотоксинов и пестицидов неизбежным становится развитие стресса и иммуносупрессии вследствие активизации оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» с нарушением циркадного ритма образования глюкокортикоидов. При этом создаются условия для активации проокислительных систем и интенсификации образования свободных радикалов, повышения окислительной деструкции ДНК, белков и липидов [29].

По этой причине важно противодействовать истощению антиоксидантных систем организма, что является наиболее доступным и весьма эффективным способом фармакокоррекции разви-

вающейся иммунной дисфункции. Одним из основных антиоксидантов является жирорастворимый альфа-токоферол, который преимущественно содержится в мембранах клеток и органеллы и поддерживает их целостность и функциональную активность, а также защищает митохондрии и лизосомы от повреждающего действия ПОЛ (рис. 1). Он действует как первая линия защиты от перекисного окисления липидов [30] и играет важную роль в обмене селена, входящего в состав глутатионпероксидазы (КФ 1.11.1.9). Наряду с этим витамин Е препятствует спазму периферических сосудов [31], что имеет принципиальное значение при повышенном уровне катехоламинов в крови.

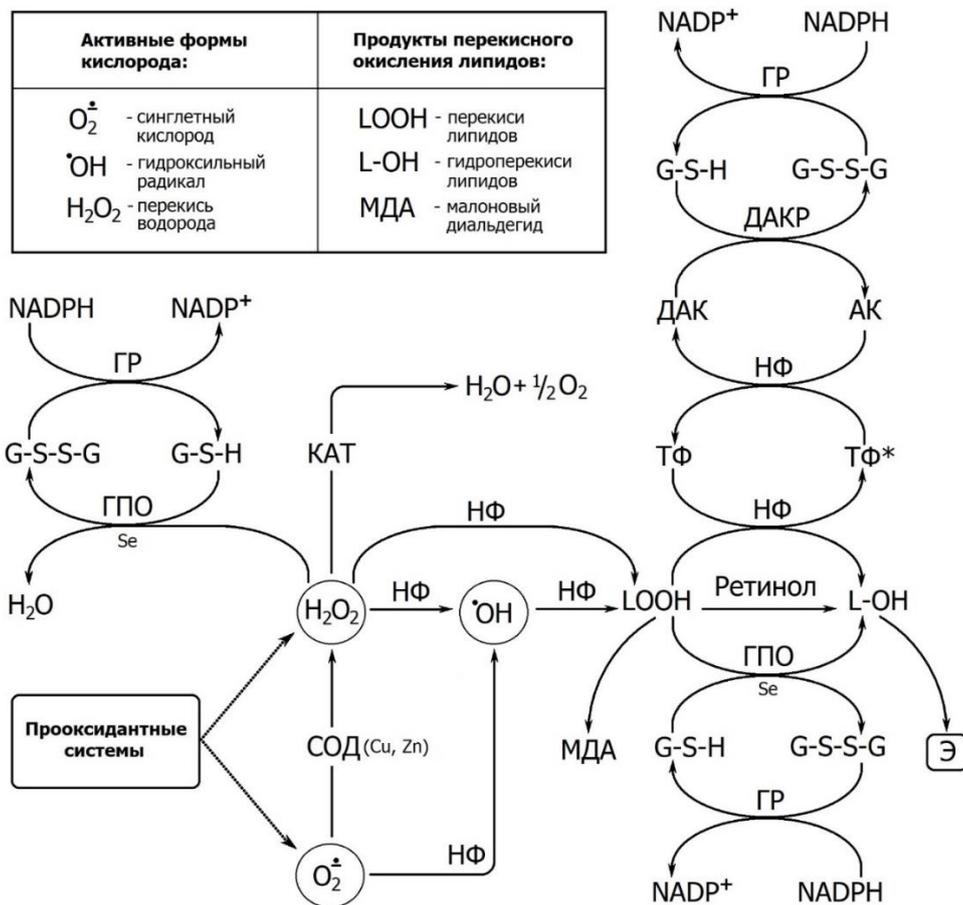


Рис. 1. Схема обезвреживания продуктов свободнорадикального окисления /
Fig. 1. Scheme of neutralization of products of free radical oxidation

Примечание: G-S-H – глутатион, G-S-S-G – глутатиондисульфид, L-OH – перекиси липидов, LOOH – гидроперекиси липидов, NADP⁺(H) – никотинамидениндуклеотидфосфат окисленный (восстановленный), АК – аскорбиновая кислота, ДАК – дегидроаскорбиновая кислота, ДАКР – дегидроаскорбатредуктаза, ГПО – глутатионпероксидаза, ГР – глутатионредуктаза, МДА – малоновый диальдегид, Э – экскреция, НФ – неферментативная реакция, СОД – супероксиддисмутаза, КАТ – каталаза, ТФ – токоферол, ТФ* – токоферол-радикал.

Антиоксидантное действие витамина А (ретинола) обусловлено его участием в обмене тиоловых соединений и сохранении функционально-структурной полноценности мембран [32] (рис. 1). Каротиноиды эффективнее витамина А блокируют свободные радикалы, в том числе синглетный кислород, который может вызвать развитие неопластического процесса. Бета-каротин не только обладает антиоксидантными свойствами, но и принимает участие в процессах деления иммунокомпетентных клеток, синтезе иммуноглобулинов, в том числе секреторного иммуноглобулина А, интерферона, лизоцима и других факторов специфической и неспецифической защиты от инфекций [33]. Синергистом бета-каротина является аскорбиновая кислота. Это мощный антиоксидант, имеющий принципиальное значение при токсическом стрессе. Введение в организм витамина С стабилизирует содержание витамина Е в плазме и тканях [29]. Одновременное назначение витаминов С и Е повышает пролиферацию лимфоцитов, усиливает антиоксидантный эффект [30] (рис. 1).

Важная роль в защите организма от активных кислородных радикалов принадлежит трипептиду глутатиону, в состав которого входят такие аминокислоты, как глутаминовая кислота, цистеин и глицин. Восстановленный глутатион инактивирует перекись водорода и гидроперекиси, образующиеся при взаимодействии АФК и полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав биомембран [34] (рис. 1).

Многочисленные медико-биологические исследования посвящены изучению антиоксидантных свойств мелатонина [35]. Данный гормон является активным донором электронов. Как антиоксидант, он связывает наиболее токсичные гидроксильные радикалы, а также пероксинитрит, синглетный кислород и пероксильный радикал [35; 36]. В отличие от известных жирно- и водорастворимых антиоксидантов мелатонин является амфифильным соединением, поэтому может поглощать свободные радикалы как в липидных, так и в водных клеточных компартментах [35]. Рецепторы мелатонина обнаружены в мембранах тимоцитов, а связанные с ядром – в лимфоцитах и моноцитах. Лимфоциты принимают участие в синтезе мелатонина, что подтверждает его роль в формировании иммунного ответа [37]. При снижении уровня мелатонина в организме развиваются опасные патологические

процессы, включая канцерогенез [38], что указывает на важную роль гормона в профилактике Т-клеточного иммунодефицита.

Иммунотропным действием обладают и некоторые микроэлементы. Цинк регулирует внутриклеточное развитие Т-клеток, а также стимулирует созревание В-лимфоцитов, повышает активность натуральных киллеров и продукцию интерферона. Он является важным кофактором многих белков, участвующих в процессах дифференцировки, пролиферации и апоптоза. Дефицит цинка обуславливает развитие и прогрессирование многих инфекционных и аутоиммунных заболеваний. Индуцированная недостатком цинка дисфункция иммунной системы в основном обусловлена клеточно-опосредованной реакцией Т-лимфоцитов. Нарушается соотношение Т-хелперов типов 1 и 2, снижается продукция цитокинов Т-хелперов 1 типа, таких как гамма-интерферон, нарушается иммунная защита, опосредованная Т-клетками. Кроме того, цинк влияет на апоптоз предшественников Т-клеток, изменяя соотношение V β 1-2/V α x, а ионы цинка ингибируют каспазы-3, -6, -7 и -8. В зрелых Т-клетках цинк взаимодействует с киназами, участвующими в активации Т-клеток [39]. Он является незаменимым микроэлементом в процессах иммуногенеза, чрезвычайно важна его роль как составной части тимулина – единственного из Zn-содержащих гормонов тимуса [40].

При недостатке меди у людей и животных часто наблюдается нейтропения, что указывает на роль данного микроэлемента в дифференцировке, созревании и пролиферации лейкоцитов [41]. Кроме того, дефицит меди также вызывает нарушение функции нейтрофилов. При гипокупремии отмечается снижение их фагоцитарной способности и/или бактерицидной активности, но эти изменения обратимы при повышении уровня меди. Дефицит меди также снижает функциональную активность макрофагов [цит. по 42]. Эта очевидная потребность в меди для поддержания функции врожденного иммунитета была подтверждена с использованием моделей клеточных культур макрофагов мыши. Предварительное добавление меди способствовало повышению антибактериальной активности макрофагов и более эффективному внутриклеточному уничтожению *Escherichia coli* (K12) [43]. И, наоборот, хелатор меди снижал бактерицидную функцию и увеличивал внутриклеточную выживаемость патогена *Salmonella enterica* серовара Typhimurium

[44]. Результаты исследований некоторых авторов подтверждают, что рационы с исключением меди повышают восприимчивость животных к инфекционным заболеваниям, увеличивая при этом продолжительность болезни и повышая уровень летальных исходов [45]. Указанные микроэлементы (медь и цинк) входят в состав активного центра важного антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (КФ 1.15.1.1.), основной функцией которого является обезвреживание избытка супероксидных радикалов [38; 40] (рис. 1).

Особый интерес исследователей вызывают многогранные эффекты селена, в том числе его иммунотропное действие. Дефицит селена ассоциируется с нарушением клеточного и гуморального иммунных ответов, угнетением фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов. Селен обеспечивает антиоксидантную активность клеточных мембран, регулирует активность ферментов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков. Основные его эффекты связаны с экспрессией многочисленных внутриклеточных селен-зависимых ферментов [46], одним из которых является глутатионредуктаза (КФ 1.6.4.2) (рис. 1). Этот фермент восстанавливает глутатион, обеспечивая тем самым нормальное протекание редокс-цикла [47].

При всем многообразии подходов к борьбе со стрессом и иммуносупрессией остается актуальным вопрос о внедрении иммуномодуляторов в практику ветеринарной медицины [48]. Однако сегодня использование препаратов данной фарма-

кологической группы ограничено необходимостью лабораторного мониторинга их эффективности и безопасности, а также отсутствием соответствующих фармакоэкономических исследований.

Заключение

Таким образом, учитывая механизмы развития иммуносупрессии при стрессе и многообразии стрессогенных факторов в животноводстве, следует признать их роль в распространении оппортунистических инфекций и низкой эффективности стандартной терапии отдельных заболеваний животных. При этом наиболее высока вероятность развития Т-иммунодефицита. Однако поскольку Т-клетки весьма разнородны, а тимус влияет на другие органы иммунной системы, нарушения Т-звена иммунного ответа вызывают изменения функциональной активности других иммунокомпетентных клеток с формированием комбинированного иммунодефицита. Представленные в обзоре данные о роли жир- и водорастворимых витаминов, глутатиона, мелатонина и микроэлементов в регуляции иммунного ответа свидетельствуют о возможности их широкого использования в клинической практике для профилактики и коррекции иммуносупрессии. В долгосрочной перспективе необходима оптимизация содержания и кормления животных с исключением наиболее агрессивных стресс-факторов, разработкой экспресс-методов контроля иммунного статуса и рациональным использованием лекарственных средств.

1. Микотоксины и эприномектин: потенциальные риски при сочетанном действии на организм животных / Л. К. Герунова, Т. В. Герунов, В. В. Шитиков, М. Н. Гонохова, В. И. Герунов, Я. О. Крючек, А. А. Тарасенко // Вестник Омского государственного аграрного университета. 2023. № 1 (49). С. 84–92. DOI: https://doi.org/10.48136/2222-0364_2023_1_84

2. Симджи Ш., Дул Р., Козлов Р. С. Рациональное применение антибиотиков в животноводстве и ветеринарии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. №3. С. 186–190. URL: <https://goo.su/0XpgHt> (дата обращения: 02.03.2023).

3. Анализ ассортимента зарегистрированных в Российской Федерации препаратов для борьбы с паразитами свиней / Т. В. Герунов, В. И. Дорожкин, Л. К. Герунова, М. Н. Гонохова, Я. О. Крючек, А. А. Тарасенко, Е. А. Чигринский // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 4. С. 457–467. DOI: <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-457-467>

4. Применение гормональных препаратов для стимуляции репродуктивной функции свиноматок с синдромом половой депрессии после отъема поросят / В. Н. Чучин, А. М. Гостев, А. С. Рыхлов, М. Н. О. Насибов, В. С. Авдеев // Аграрный научный журнал. 2016. № 5. С. 48–51. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26027986> (дата обращения: 05.03.2023).

5. Данилова Н. В., Лаврентьев А. Ю. Отечественные ферментные препараты в комбикормах для молодняка свиней // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2017. № 4. С. 119–122. DOI: <https://doi.org/10.18286/1816-45-2017-4-119-122>

6. Ferronato G., Prandini A. Dietary supplementation of inorganic, organic, and fatty acids in pig: a review // Animals (Basel). 2020. Vol. 10. No. 10. Pp. 1740. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani10101740>

7. Yang C., Song G., Lim W. Effects of mycotoxin-contaminated feed on farm animals // J Hazard Mater. 2020. Vol. 389. Pp. 122087. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122087>

8. Smith S. M., Vale W. W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress // Dialogues Clin Neurosci. 2006. Vol. 8. No. 4. Pp. 383–395. DOI: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith>

9. Besedovsky H. O., del Rey A. Regulating inflammation by glucocorticoids // *Nat Immunol.* 2006. Vol. 7. No. 6. Pp. 537. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni0606-537>
10. Tank A. W., Lee Wong D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines // *Compr Physiol.* 2015. Vol. 5. No. 1. Pp. 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c140007>
11. Taylor M. J., Smart R. A., Sharma R. P. Relationship of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis with chemically induced immunomodulation. I. Stress-like response after exposure to T-2 toxin // *Toxicology.* 1989. Vol. 56. No. 2. Pp. 179–195. DOI: [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(89\)90132-7](https://doi.org/10.1016/0300-483x(89)90132-7)
12. Recovery by N-acetylcysteine from subchronic exposure to Imidacloprid-induced hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis tissues injury in male rats / A. Annabi, I. B. Dhouib, A. J. Lamine, N. El Golli, N. Gharbi, S. El Fazaa, M. M. Lasram // *Toxicol Mech Methods.* 2015. Vol. 25. No. 7. Pp. 524–531. DOI: <https://doi.org/10.3109/15376516.2015.1045663>
13. Pesticide induced immunotoxicity in humans: a comprehensive review of the existing evidence / E. Corsini, M. Sokooti, C. L. Galli, A. Moretto, C. Colosio // *Toxicology.* 2013. Vol. 307. Pp. 123–135. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.10.009>
14. Cavalier H., Trasande L., Porta M. Exposures to pesticides and risk of cancer: Evaluation of recent epidemiological evidence in humans and paths forward // *Int J Cancer.* 2023. Vol. 152. No. 5. Pp. 879–912. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.34300>
15. Brown R., Priest E., Naglik J. R., Richardson J. P. Fungal toxins and host immune responses // *Front Microbiol.* 2021. Vol. 12. Pp. 643639. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.643639>
16. Deltamethrin Increases *Candida albicans* infection susceptibility in mice / H. Rehman, A. Mohan, H. Tabassum, F. Ahmad, S. Rahman, S. Parvez, S. Raisuddin // *Scand J Immunol.* 2011. Vol. 73. No. 5. Pp. 459–464. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02521.x>
17. Sun Y., Song Y., Long M., Yang S. Immunotoxicity of three environmental mycotoxins and their risks of increasing pathogen infections // *Toxins.* 2023. Vol. 15. No. 3. Pp. 187. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins15030187>
18. Pichler W. J., Wyss-Coray T. T cells as antigen-presenting cells. *Immunol Today.* 1994. Vol. 15. No. 7. Pp. 312–315. DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90078-7](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90078-7)
19. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры / А. А. Лушова, Э. А. Жеремян, Е. А. Астахова, А. Б. Спиридонова, М. Г. Бязрова, А. В. Филатов // *Иммунология.* 2019. № 6. С. 63–76. URL: <https://goo.su/xzCnk> (дата обращения: 22.04.2023).
20. Т-лимфоциты – «цензорные» клетки иммунной системы / А. В. Москалев, Б. Ю. Гумилевский, А. В. Апчел, В. Н. Цыган // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2019. № 2. С. 191–197. URL: <https://goo.su/UTgyv1> (дата обращения: 12.03.2023).
21. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification / C. Liu, D. Chu, K. Kalantar-Zadeh, J. George, H. A. Young, G. Liu // *Adv Sci (Weinh).* 2021. Vol. 8. No. 15. Pp. e2004433. DOI: <https://doi.org/10.1002/adv.202004433>
22. Regulatory T cells (TREG) and their roles in immune system with respect to immunopathological disorders / K. Kondělková, D. Vokurková, J. Krejsek, L. Borská, Z. Fiala, A. Ctirad // *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2010. Vol. 53. No. 2. Pp. 73–77. DOI: <https://doi.org/10.14712/18059694.2016.63>
23. Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells / D. Catalán, M. A. Mansilla, A. Ferrier, L. Soto, K. Oleinika, J. C. Aguillón, O. Aravena // *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. Pp. 611795. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.611795>
24. Impact of mycotoxins on animals' oxidative status / A. Mavrommatis, E. Giamouri, S. Tavrizelou, M. Zacharioudaki, G. Danezis, P. E. Simitzis, E. Zoidis, E. Tsiplakou, A. C. Pappas, C. A. Georgiou, K. Feggeros // *Antioxidants (Basel).* 2021. Vol. 10. No. 2. Pp. 214. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10020214>
25. Sule R. O., Condon L., Gomes A. V. A common feature of pesticides: oxidative stress—the role of oxidative stress in pesticide-induced toxicity // *Oxid Med Cell Longev.* 2022. Vol. 2022. Pp. 5563759. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/5563759>
26. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.]. М. : Слово, 2006. 556 с. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20157987> (дата обращения: 22.04.2023).
27. Oxidative stress: harms and benefits for human health / G. Pizzino, N. Irrera, M. Cucinotta, G. Pallio, F. Mannino, V. Arco-raci, f. Squadrito, D. Altavilla, A. Bitto // *Oxid Med Cell Longev.* 2017. Vol. 2017. Pp. 8416763. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
28. Salim S. Oxidative stress and the central nervous system // *J Pharmacol Exp Ther.* 2017. Vol. 360. No. 1. Pp. 201–205. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237503>
29. Oxidative stress and antioxidant defense / E. Birben, U. M. Sahiner, C. Sackesen, S. Erzurum, O. Kalayci // *World Allergy Organ J.* 2012. Vol. 5. No. 1. Pp. 9–19. DOI: <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
30. The role of vitamin E in human health and some diseases / S. Rizvi, S. T. Raza, F. Ahmed, A. Ahmad, S. Abbas, F. Mahdi // *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014. Vol. 14. No. 2. Pp. 157–165. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997530/> (дата обращения: 17.03.2023).
31. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial / H. D. Sesso, J. E. Buring, W. G. Christen, T. Kurth, C. Belanger, J. MacFadyen, V. Bubes, J. E. Manson, R. J. Glynn, J. M. Gaziano // *JAMA.* 2008. Vol. 300. No. 18. Pp. 2123–2133. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2008.600>
32. Dietary intake, plasma levels of antioxidant vitamins, and oxidative stress in relation to coronary artery disease in elderly subjects / R. B. Singh, S. Ghosh, M. A. Niaz, R. Singh, R. Beegum, H. Chibo, Z. Shoumin, A. Postiglione // *Am J Cardiol.* 1995. Vol. 76. No. 17. Pp. 1233–1238. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80348-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80348-8)

33. Chew B.P., Park J.S. Carotenoid action on the immune response // *J Nutr*. 2004. Vol. 134. No. 1. Pp. 257S–261S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/134.1.257S>
34. Pizzorno J. Glutathione! // *Integr Med (Encinitas)*. 2014. Vol. 13. No. 1. Pp. 8–12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684116/> (дата обращения: 18.03.2023).
35. Беспятых А. Ю., Бурлакова О. В., Голиченков В. А. Мелатонин как антиоксидант: основные функции и свойства // *Успехи современной биологии*. 2010. Т. 130. № 5. С. 487–496. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15230789> (дата обращения: 21.03.2023).
36. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans / R. J. Reiter, D. X. Tan, J. C. Mayo, R. M. Sainz, J. Leon, Z. Czarnocki // *Acta Biochim Pol*. 2003. Vol. 50. No. 4. Pp. 1129–1146. URL: http://www.actabp.pl/pdf/4_2003/1129.pdf (дата обращения: 22.03.2023).
37. Human lymphocyte-synthesized melatonin is involved in the regulation of the interleukin-2/interleukin-2 receptor system / A. Carrillo-Vico, P. J. Lardone, J. M. Fernández-Santos, I. Martín-Lacave, J. R. Calvo, M. Karasek, J. M. Guerrero // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005. Vol. 90. No. 2. Pp. 992–1000. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1429>
38. Schernhammer E., Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels? // *Br J Cancer*. 2004. Vol. 90. No. 5. Pp. 941–943. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601626>
39. Hönscheid A., Rink L., Haase H. T-lymphocytes: a target for stimulatory and inhibitory effects of zinc ions // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2009. Vol. 9. No. 2. Pp. 132–144. DOI: <https://doi.org/10.2174/187153009788452390>
40. Baum M. K., Shor-Posner G., Campa A. Zinc status in human immunodeficiency virus infection // *J Nutr* 2000. Vol. 130. No. 5. Pp. 1421S–1423S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1421S>
41. Percival S. S. Neutropenia caused by copper deficiency: possible mechanisms of action // *Nutr. Rev*. 1995. Vol. 53. No. 3. Pp. 59–66. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1995.tb01503.x>
42. Djoko K. Y., Ong C. L., Walker M. J., McEwan A. G. The role of copper and zinc toxicity in innate immune defense against bacterial pathogens // *J Biol Chem*. 2015. Vol. 290. No. 31. Pp. 18954–18961. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.R115.647099>
43. A role for the ATP7A copper-transporting ATPase in macrophage bactericidal activity / C. White, J. Lee, T. Kambe, K. Fritsche, M.J. Petris // *J. Biol. Chem*. 2009. Vol. 284. No. 49. Pp. 33949–33956. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.070201>
44. Copper redistribution in murine macrophages in response to Salmonella infection / M. E. Achard, S. L. Stafford, N. J. Bokil, J. Chartres, P. V. Bernhardt, M. A. Schembri, M. J. Sweet, A. G. McEwan // *Biochem. J*. 2012. Vol. 444. No. 1. Pp. 51–57. DOI: <https://doi.org/10.1042/BJ20112180>
45. Interaction of nutrition and infection: effect of copper deficiency on resistance to Trypanosoma lewisi / A. Crocker, C. Lee, G. Aboko-Cole, C. Durham // *J Natl Med Assoc*. 1992. Vol. 84. No. 8. Pp. 697–706. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2571648/> (дата обращения: 27.03.2023).
46. Huang Z., Rose A. H., Hoffmann P. R. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities // *Antioxid Redox Signal*. 2012. Vol. 16. No. 7. Pp. 705–743. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4145>
47. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Глутатион ядра клетки и его функции // *Биомедицинская химия*. 2010. Т. 56. № 10. С. 657–662. DOI: <https://doi.org/10.18097/pbmc20105606657>
48. Классификация иммуномодуляторов, представленных в Государственном реестре лекарственных средств для ветеринарного применения / Т. В. Герунов, Л. К. Герунова, Ю. Н. Федоров // *Ветеринария*. 2017. № 10. С. 3–10. URL: <https://goo.su/LTvX> (дата обращения: 05.04.2023).

Статья поступила в редакцию 30.05.2023 г.; одобрена после рецензирования 27.07. 2023 г.; принята к публикации 16.08.2023 г.

Об авторах

Герунов Тарас Владимирович

доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по учебно-научной работе, Омский государственный аграрный университет им. П. А. Столыпина (644008, Российская Федерация, г. Омск, Институтская площадь, д. 1), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5594-2666>, tv.gerunov@omgau.org

Герунова Людмила Карповна

доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства, Омский государственный аграрный университет им. П. А. Столыпина (644008, Российская Федерация, г. Омск, Институтская площадь, д. 1), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0835-9352>, lk.gerunova@omgau.org

Федоров Юрий Николаевич

доктор биологических наук, член-корреспондент Российской академии наук, профессор, главный научный сотрудник отдела иммунологии, Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности (141142, Российская Федерация, пос. Биокомбината, д. 17), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7268-3734>, fun181@mail.ru

Герунов Владимир Иванович

доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии, Омский государственный аграрный университет им. П. А. Столыпина (644008, Российская Федерация, г. Омск, Институтская площадь, д. 1), vi.gerunov@omgau.org

Чигринский Евгений Александрович

кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры биохимии, Омский государственный медицинский университет Минздрава России (644099, Российская Федерация, г. Омск, ул. Ленина, д. 12), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0844-4090>, chigrinski@list.ru

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

1. Gerunova L. K., Gerunov T. V., Shitikov V. V., Gonokhova M. N., Gerunov V. I., Kryuchek Ya. O., Tarasenko A. A. Mikotoksiny i eprinomektin: potentsial'nye riski pri sochetannom deistvii na organizm zhivotnyh [Mycotoxins and eprinomectin: potential risks in case of combined action on the animal organism]. *Vestnik Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Vestnik of Omsk SAU*, 2023, no. 1, pp. 84–92. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.48136/2222-0364_2023_1_84
2. Simjee S., Doole R., Kozlov R. S. Ratsional'noe primeneniye antibiotikov v zhivotnovodstve i veterinarii [Responsible use of antibiotics in food animals]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2016, no. 3, pp. 186–190. Available at: <https://goo.su/0XpgHt> (accessed 02.03.2023). (In Russ.).
3. Gerunov T. V., Dorozhkin V. I., Gerunova L. K., Gonokhova M. N., Kryuchek Y. O., Tarasenko A. A., Chigrinski E. A. Analiz assortimenta zaregistrirrovannykh v Rossiiskoi Federatsii preparatov dlya bor'by s parazitozami svinei [Analysis of the range of drugs registered in the Russian Federation to control parasitic infections in pigs]. *Rossiiskii parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*, 2022, vol. 16, no. 4, pp. 457–467. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-457-467>
4. Chuchin V. N., Gostev A. N., Rykhlov A. S., Nasibov M. N. O., Avdeenko V. S. Primeneniye gormonal'nykh preparatov dlya stimulyatsii reproduktivnoi funktsii svinomatok s sindromom polovoi depressii posle ot'ema porosyat [Treatment with hormonal drugs to stimulate reproductive function of sows after pigs' weaning at sexual depression syndrome]. *Agrarnyi nauchnyi zhurnal = The Agrarian Scientific Journal*, 2016, no. 5, pp. 48–51. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26027986> (accessed 05.03.2023). (In Russ.).
5. Danilova N. V., Lavrentyev A. Yu. Otechestvennye fermentnye preparaty v kombikormakh dlya molodnyaka svinei [Russian enzyme compounds used in combined feeds for young pigs]. *Vestnik Ulyanovskoi gosudarstvennoi sel'skokhozyaistvennoi akademii = Vestnik of Ulyanovsk State Agricultural Academy*, 2017, no. 4, pp. 119–122. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18286/1816-45-2017-4-119-122>
6. Ferronato G., Prandini A. Dietary supplementation of inorganic, organic, and fatty acids in pig: a review. *Animals*, 2020, vol. 10, no. 10, pp. 1740. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.3390/ani10101740>
7. Yang C., Song G., Lim W. Effects of mycotoxin-contaminated feed on farm animals. *J Hazard Mater*, 2020, vol. 389, pp. 122087. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122087>
8. Smith S. M., Vale W. W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. 383–395. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith>
9. Besedovsky H. O., del Rey A. Regulating inflammation by glucocorticoids. *Nat Immunol*, 2006, vol. 7, no. 6, pp. 537. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni0606-537>
10. Tank A. W., Lee Wong D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr Physiol*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 1–15. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c140007>
11. Taylor M. J., Smart R. A., Sharma R. P. Relationship of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis with chemically induced immunomodulation. I. Stress-like response after exposure to T-2 toxin. *Toxicology*, 1989, vol. 56, no. 2, pp. 179–195. (In Eng.). DOI: [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(89\)90132-7](https://doi.org/10.1016/0300-483x(89)90132-7)
12. Annabi A., Dhoubi I. B., Lamine A. J., Golli N. El, Gharbi N., Fazâa S. El, Lasram M. M. Recovery by N-acetylcysteine from subchronic exposure to Imidacloprid-induced hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis tissues injury in male rats. *Toxicol Mech Methods*, 2015, vol. 25, no. 7, pp. 524–531. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.3109/15376516.2015.1045663>
13. Corsini E., Sokooti M., Galli C. L., Moretto A., Colosio C. Pesticide induced immunotoxicity in humans: A comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology*, 2013, vol. 307, pp. 123–135. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.10.009>
14. Cavalier H., Trasande L., Porta M. Exposures to pesticides and risk of cancer: Evaluation of recent epidemiological evidence in humans and paths forward. *Int J Cancer*, 2023, vol. 152, no. 5, pp. 879–912. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.34300>
15. Brown R., Priest E., Naglik J. R., Richardson J. P. Fungal toxins and host immune responses. *Front Microbiol*, 2021, vol. 12, pp. 643639. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.643639>
16. Rehman H., Mohan A., Tabassum H., Ahmad F., Rahman S., Parvez S., Raisuddin S. Deltamethrin Increases Candida albicans infection susceptibility in mice. *Scand J Immunol*, 2011, vol. 73, no. 5, pp. 459–464. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02521.x>

17. Sun Y., Song Y., Long M., Yang S. Immunotoxicity of three environmental mycotoxins and their risks of increasing pathogen infections. *Toxins*, 2023, vol. 15, no. 3, pp. 187. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins15030187>
18. Pichler W. J., Wyss-Coray T. T cells as antigen-presenting cells. *Immunol Today*, 1994, vol. 15, no. 7, pp. 312–315. (In Eng.). DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90078-7](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90078-7)
19. Lushova A. A., Zheremyan E. A., Astakhova E. A., Spiridonova A. B., Byazrova M. G., Filatov A. V. Subpopulyatsii V-limfotsitov: funktsii i molekulyarnye markery [B-lymphocyte subsets: functions and molecular markers]. *Immunologiya = Immunology*, 2019, no. 6, pp. 63–76. Available at: <https://goo.su/xzCnk> (accessed 22.04.2023). (In Russ.).
20. Moskalev A. V., Gumilevskiy B. Yu., Apchel A. V., Tsygan V. N. T-limfotsity – “tsenzornye” kletki immunoj sistemy [T-lymphocytes – “Censorial” cells of immune system]. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2019, no. 2, pp. 191–197. Available at: <https://goo.su/UTgyv1> (accessed: 12.03.2023). (In Russ.).
21. Liu C., Chu D., Kalantar-Zadeh K., George J., Young H. A., Liu G. Cytokines: from clinical significance to quantification. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, vol. 8, no. 15, pp. e2004433. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1002/adv.202004433>
22. Kondělková K., Vokurková D., Krejsek J., Borská L., Fiala Z., Ctirad A. Regulatory T cells (TREG) and their roles in immune system with respect to immunopathological disorders. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2010, vol. 53, no. 2, pp. 73–77. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.14712/18059694.2016.63>
23. Catalán D., Mansilla M. A., Ferrier A., Soto L., Oleinika K., Aguillón J. C., Aravena O. Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells. *Front Immunol*, 2021, vol. 12, pp. 611795. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.611795>
24. Mavrommatis A., Giamouri E., Tavrizelou S., Zacharioudaki M., Danezis G., Simitzis P. E., Zoidis E., Tsiplakou E., Pappas A. C., Georgiou C. A., Feggeros K. Impact of mycotoxins on animals' oxidative status. *Antioxidants (Basel)*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 214. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10020214>
25. Sule R. O., Condon L., Gomes A. V. A common feature of pesticides: oxidative stress—the role of oxidative stress in pesticide-induced toxicity. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, vol. 2022, pp. 5563759. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/5563759>
26. Menshchikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K., Bondar I. A., Krugovykh N. F., Trufakin V. A. Okislitel'nyj stress. Prooksidanty i antioksidanty [Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants]. M., Word Publ., 2006. 556 p. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20157987> (accessed 22.04.2023). (In Russ.).
27. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V., Squadrito, Altavilla D., Bitto A. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, vol. 2017, pp. 8416763. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
28. Salim S. Oxidative stress and the central nervous system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2017, vol. 360, no. 1, pp. 201–205. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237503>
29. Birben E., Sahiner U. M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*, 2012, vol. 5, no. 1, pp. 9–19. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
30. Rizvi S., Raza S. T., Ahmed F., Ahmad A., Abbas S., Mahdi F. The role of vitamin E in human health and some diseases. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2014, vol. 14, no. 2, pp. 157–165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997530/> (accessed 17.03.2023). (In Eng.).
31. Sesso H. D., Buring J. E., Christen W. G., Kurth T., Belanger C., MacFadyen J., Bubes V., Manson J. E., Glynn R. J., Gaziano J. M. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the physicians' health study II randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, vol. 300, no. 18, pp. 2123–2133. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2008.600>
32. Singh R. B., Ghosh S., Niaz M. A., Singh R., Beegum R., Chibo H., Shoumin Z., Postiglione A. Dietary intake, plasma levels of antioxidant vitamins, and oxidative stress in relation to coronary artery disease in elderly subjects. *Am J Cardiol*, 1995, vol. 76, no. 17, pp. 1233–1238. (In Eng.). DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80348-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80348-8)
33. Chew B.P., Park J.S. Carotenoid action on the immune response. *J Nutr*, 2004, vol. 134, no. 1, pp. 257S–261S. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/134.1.257S>
34. Pizzorno J. Glutathione! *Integr Med (Encinitas)*, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 8–12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684116/> (accessed 18.03.2023). (In Eng.).
35. Bespyatykh A. Yu., Burlakova O. V., Golichenkov V. A. Melatonin kak antioksidant: osnovnye funktsii i svoystva [Melatonin as an antioxidant: the main functions and properties]. *Uspekhi sovremennoj biologii = Advances in Modern Biology*, 2010, vol. 130, no 5, pp. 487–496. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15230789> (accessed 21.03.2023). (In Russ.).
36. Reiter R. J., Tan D. X., Mayo J. C., Sainz R. M., Leon J., Czarnocki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochim Pol*, 2003, vol. 50, no. 4, pp. 1129–1146. Available at: http://www.actabp.pl/pdf/4_2003/1129.pdf (accessed 22.03.2023). (In Eng.).
37. Carrillo-Vico A., Lardone P. J., Fernández-Santos J. M., Martín-Lacave I., Calvo J. R., Karasek M., Guerrero J. M. Human lymphocyte-synthesized melatonin is involved in the regulation of the interleukin-2/interleukin-2 receptor system. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, vol. 90, no. 2, pp. 992–1000. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1429>
38. Schernhammer E., Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels? *Br J Cancer*, 2004, vol. 90, no. 5, pp. 941–943. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601626>

39. Hönscheid A., Rink L., Haase H. T-lymphocytes: a target for stimulatory and inhibitory effects of zinc ions. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2009, vol. 9, no. 2, pp. 132–144. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.2174/187153009788452390>
40. Baum M. K., Shor-Posner G., Campa A. Zinc status in human immunodeficiency virus infection. *The Journal of Nutrition*, 2000, vol. 130, no. 5, pp. 1421S–1423S. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1421S>
41. Percival S. S. Neutropenia caused by copper deficiency: possible mechanisms of action. *Nutr. Rev.*, 1995, vol. 53, no. 3, pp. 59–66. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1995.tb01503.x>
42. Djoko K. Y., Ong C. L., Walker M. J., McEwan A. G. The role of copper and zinc toxicity in innate immune defense against bacterial pathogens. *J Biol Chem.*, 2015, vol. 290, no. 31, pp. 18954–18961. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.R115.647099>
43. White C., Lee J., Kambe T., Fritsche K., Petris M. J. A role for the ATP7A copper-transporting ATPase in macrophage bactericidal activity. *J. Biol. Chem*, 2009, vol. 284, no. 49, pp. 33949–33956. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.070201>
44. Achard M. E., Stafford S. L., Bokil N. J., Chartres J., Bernhardt P. V., Schembri M. A., Sweet M. J., McEwan A. G. Copper redistribution in murine macrophages in response to Salmonella infection. *Biochem. J.*, 2012, vol. 444, no. 1, pp. 51–57. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1042/BJ20112180>
45. Crocker A., Lee C., Aboko-Cole G., Durham C. Interaction of nutrition and infection: effect of copper deficiency on resistance to *Trypanosoma lewisi*. *J Natl Med Assoc*, 1992, vol. 84, no. 8, pp. 697–706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2571648/> (accessed 27.03.2023). (In Eng.).
46. Huang Z., Rose A. H., Hoffmann P. R. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 2012, vol. 16, no. 7, pp. 705–743. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4145>
47. Kulinsky V. I., Kolesnichenko L. S. Glutation yadra kletki i ego funktsii [Nuclear glutathione and its functions]. *Biomeditsinskaya khimiya = Biochemistry*, 2010, vol. 56, no. 10, pp. 657–662. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18097/pbmc20105606657>
48. Gerunov T. V., Gerunova L. K., Fedorov Yu. N. Klassifikatsiya immunomodulyatorov, predstavlenykh v Gosudarstvennom reestre lekarstvennykh sredstv dlya veterinarnogo primeneniya [Classification of the official immunomodulators listed in the State register of medicines for veterinary use]. *Veterinariya = Veterinary Medicine*, 2017, no. 10, pp. 3–10. Available at: <https://goo.su/LTvX> (accessed 05.04.2023). (In Russ.).

The article was submitted 30.05.2023; approved after reviewing 27.07.2023; accepted for publication 16.08.2023.

About the authors

Taras V. Gerunov

Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Deputy Director for Educational and Scientific Work, Omsk State Agrarian University named after P. A. Stolypin (1 Institutskaya Sq., Omsk 644008, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5594-2666>, tv.gerunov@omgau.org

Lyudmila K. Gerunova

Dr. Sci. (Veterinary), Professor, Professor of the Department of Diagnostics, Internal Non-Contagious Diseases, Pharmacology, Surgery and Obstetrics, Omsk State Agrarian University named after P. A. Stolypin (1 Institutskaya Sq., Omsk 644008, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0835-9352>, gerliud@mail.ru

Yury N. Fedorov

Dr. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Chief Researcher at the Department of Immunology, All-Russian Research and Technological Institute of Biological Industry (17 Biokombinata settlement, Shchelkovskii District, Moscow Region, 141142, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7268-3734>, fun181@mail.ru

Vladimir I. Gerunov

Dr. Sci. (Veterinary), Professor, Professor of the Department of Anatomy, Histology, Physiology and Pathological Anatomy, Omsk State Agrarian University named after P. A. Stolypin (1 Institutskaya Sq., Omsk 644008, Russian Federation), vi.gerunov@omgau.org

Eugene A. Chigrinski

Ph. D. (Biology), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Omsk State Medical University (12 Lenin St., Omsk 644099, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0844-4090>, chigrinski@list.ru

All authors have read and approved the final manuscript.