

УДК 636.2.053:612.017.1

DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2022.4.5-30

ФОРМИРОВАНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ВЕТЕРИНАРНЫЙ КОНТРОЛЬ (обзор)

^{1,2}Калашников А.Е., ¹Щегольков Н.Ф., ³Гостева Е.Р.

¹Всероссийский НИИ племенного дела МСХ РФ, Москва; ²Архангельский НИИ сельского хозяйства, Приморский филиал Федерального исследовательского центра изучения Арктики РАН, Архангельск; ³Федеральный аграрный научный центр Юго-Востока, Саратов, Российская Федерация

Использование промышленных технологий в животноводстве сопровождается повышением риска распространения и обострения инфекционных заболеваний животных дойного стада, снижением устойчивости к неблагоприятным факторам производственной среды. Цель данной работы – систематизация новейших данных по физиологическим аспектам формирования иммунного статуса и уровня резистентности к воздействию патогенов у крупного рогатого скота. Основные разделы: врожденный иммунитет; адаптивный (приобретённый, специфический) иммунитет; защитные функции слизистых оболочек; системные иммунные реакции; факторы иммунопатологий скота; иммунная система и кишечный микробиом; иммунная система и питание животных; иммунная функция при стельности и ранних отёлах; иммунная защита молочной железы (вымени); пассивная иммунная защита новорожденных телят; существующие вакцины и их эффективность; антимикробная и вспомогательная терапия крупного рогатого скота. Недостаточность имеющихся знаний в области регуляции иммунной функции у КРС и дефицит набора инструментов для иммунологических исследований препятствуют достижению прогресса по улучшению состояния здоровья коров и жизнеспособности молодняка. Крайне важно достигнуть прогресса в разработке новых вакцин и оптимизации их в ходе полевых испытаний. Необходима концентрация внимания на получение скота с более высокой жизнеспособностью, продуктивным долголетием и адаптивным иммунитетом.

Ключевые слова: КРС, иммунный ответ, инфекционные болезни, вакцины, лактация, телята, жизнеспособность

Проблемы биологии продуктивных животных, 2022, 4: 5-30

Используемые обозначения. АТ – антитела, иммуноглобулины (АВ, antibodies, immunoglobulins); АМР – антимикробные пептиды (antimicrobial peptides); АМР – микробная резистентность (antimicrobial resistance); АРС – антиген представляющие клетки (antigen presenting cells); ВА – желчные кислоты (bile acids); ВАЛТ – ассоциированная с бронхами лимфоидная ткань (bronchial associated lymphoid tissue); ВСоV – коронавирус КРС (bovine coronaviruses); ВСG – вакцина против туберкулёза (Bacille Calmette-Guérin, Mycobacterium bovis); BLV – вирус лейкемии КРС (bovine leukaemia virus); BRDC – комплекс респираторных заболеваний крупного рогатого скота (bovine respiratory diseases complex); BRV – вирус ринита КРС (bovine rhinitis viruses); BVDV – вирус диареи крупного рогатого скота (bovine viral diarrhoea virus); желудочно-кишечные (GIT), репродуктивные (RepT), мочевые (UT) и дыхательные (RespT) тракты; CTL – цитотоксические Т-лимфоциты (cytotoxic T-lymphocytes); CMIS – общая иммунная система слизистых оболочек (common mucosal immune system); CTLA4 – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4); DC – дендритные клетки (dendritic cells); ЕС – эпителиальные клетки (энтероциты в кишечнике и ресничных ЕС в легких); FMDV – вирус ящура (foot-and-mouth disease virus); FPT – несостоятельность противоифекционной защиты (forepaw treading); GALT – лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (gut-associated lymphoid tissues); GMA – ось кишечник-молочная железа (gut-mammary axis); IDO – индоламин-2,3-диоксигеназа (indolamin-2,3-dioxygenase); ИЛС – врождённые лимфоидные клетки (innate lymphoid cells); IFN γ – интерферон гамма (interferone gamma, ИФН 2 типа, цитокин); IPS – стимулятор промотора бета-интерферона 1 типа (interferone promotor stimulator 1); LAG3 – ген активации лимфоцитов (lymphocyte activation

gene-3); LIF – фактор, ингибирующий лейкемию (leukaemia inhibition factor); LF – лимфоидные фолликулы (lymphoid follicles); LP – клетки *lamina propria*; LPS – липополисахариды (lipopolysaccharides); MAIT – инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (mucosal-associated invariant T cells); MALT – лимфоидные ткани, ассоциированные со слизистой оболочкой (mucosa-associated lymphoid tissue); MAVS – митохондриальный противовирусный сигнальный адаптер (mitochondrial antiviral signaling adaptor); MDA5 – ген, ассоциированный с дифференцировкой меланомы (melanoma differentiation associated gene); ME – клетки эпителия слизистой оболочки (mucosal epithelium); МНС – главный комплекса гистосовместимости (major complex histocompatibility); MG – молочная железа, вымя (mammary gland); ORT – пероральная регидратация (oral rehydration therapy); NAT – нейтрализующие антитела (NAB, neutralizing antibody); NEB – отрицательный энергетический баланс (negative energy balance); FPT – нарушение пассивной передачи иммунитета (failure of passive transfer of immunity); НК – естественные (нативные) клетки-киллеры (natural killers); NALT – ассоциированная с носом (носоглоткой) лимфоидная ткань; PAF – факторы активации тромбоцитов (platelet-activating factors); PAMP – структуры распознавания молекул патогенов (pathogen associated molecular patterns); PBMC – мононуклеарные клетки периферической крови (peripheral blood mononuclear cells); PD1 – ген программируемой смерти (programmed death gene-1); PP – полипептидные клетки поджелудочной железы (pancreatic infiltrating innate immune cells); PPR – распознавание микробных/патогенных паттернов (pathogens pattern recognition); ROM – метаболиты активных форм кислорода (reactive oxygen metabolites); SOD – супероксиддисмутаза (super oxididismutase); TJ – плотные соединения (tight junction); RIGI – ген-1 индуцирования синтеза ретиноевой кислоты (inducible rethynoid acid synthesis gene-1); ROS – активные формы кислорода (reactive oxygen species); Tim3 – муцин-содержащий домен-3 (mucin domain-containing protein); TLR – толл-подобные рецепторы (toll-like receptors); TNF α – фактор некроза опухоли альфа (cancer necrosis factor alpha).

Ранняя внутриутробная и неонатальная смертность телят является одной из основных причин экономического риска и увеличения производственных затрат. В транзитный период (~3 недели до отёла и 3 после отёла) у коров молочного направления продуктивности наблюдаются нарушения в системах регуляции, иммунитета и обмена веществ, что делает коров уязвимыми к различным инфекционным и неинфекционным заболеваниям и сокращает длительность их продуктивного использования. При разработке рекомендаций по поддержанию оптимального иммунного статуса и профилактике заболеваний крупного рогатого скота в стаде необходимо учитывать современные научные данные, хотя нельзя отрицать и наличие «белых пятен» в арсенале знаний. В последние десятилетия внимание уделяется молекулярной генетике, но это направление не может решить всех актуальных проблем в животноводстве. Применение новых технологий высокопроизводительного секвенирования и картирования геномов крупного рогатого скота позволило значительно расширить наши знания в этой области, однако существенного прогресса в разработке молекулярно-генетических приёмов повышения устойчивости к инфекционным патогенам пока не достигнуто (Ackermann et al., 2010).

Применение новых технологий высокопроизводительного секвенирования и картирования геномов крупного рогатого скота позволило значительно расширить наши знания в этой области, однако существенного прогресса в разработке молекулярно-генетических приёмов повышения устойчивости к инфекционным патогенам пока не достигнуто (Ackermann et al., 2010). Основные опасности при мастите представляют собой две микобактериозные и стафилококковые инфекции, а затраты на борьбу с этими инфекциями в США достигают 35 млрд долларов в год (Schiller et al., 2010). Респираторные инфекции обычно обусловлены несколькими патогенами, и поэтому их называют комплексом респираторных заболеваний. В странах с холодным климатом или при высокой скученности скота на животноводческих комплексах, BRD в сочетании с другими факторами стресса, является источником значительных экономических потерь (McGill, Sacco, 2020).

Вирусные и бактериальные инфекции вызывают у телят и у взрослого скота тяжёлые кишечные заболевания. Основными возбудителями диареи скота являются коронавирусы: (bovine coronaviruses, BCoV), ротавирусы (*Rotaviral diarrhoea*), вирус вирусной диареи и *Salmonella spp.*, *Escherichia coli* K99, *Cryptosporidia* и *Clostridium perfringens* (Fulton et al., 2015; Peek, 2018; Holschbach et al., 2019). Поскольку большинство вакцин против кишечных патогенов имеют низкую эффективность или не обладают широкой защитой, то угроза микробной резистентности, связанная с нарушением сроков терапии противомикробными препаратами, вкуче с мульти-патогенным характером диареи, может стать трудно разрешимой проблемой при поддержании здоровья стада.

Другими патогенами, экономически значимыми для скотоводства, являются: вирус ящура (один из наиболее заразных и широко распространённых вирусов, который может инфицировать несколько видов животных, а также человека) (Smith, 2015), вирус лейкемии, паратуберкулёз, криптоспоридиоз, лептоспироз и бруцеллёз (Тока, Golde, 2013; Ohira et al., 2016; Konnai et al., 2017). Помимо снижения продуктивности скота, большое количество бактериальных (лептоспироз, бруцеллёз) и некоторых вирусных (BCoV, BRV) патогенов связано с зоонозами, которые могут вызывать различные, в том числе тяжёлые заболевания у людей (Tomley, Shirley, 2009).

Таким образом, поддержание здоровья скота имеет первостепенное значение для национальной и глобальной безопасности населения. На состояние здоровья молочного скота и телят больше всего влияет несоблюдение требований промышленных технологий, согласно которым молодняк отделяют от коров почти сразу после рождения, а коров осеменяют как можно чаще для увеличения надоев. Такая практика приводит к физиологическому стрессу, нарушению иммунной защиты у коров и к снижению жизнеспособности телят. Поэтому необходимо всестороннее исследование процессов становления иммунных функций в онтогенезе и поддержания их у лактирующих коров в контексте разработки эффективных методов управления стадом (McDaniel et al., 2014).

Цель данного обзора – систематизация новейших данных по физиологическим и иммуногенетическим аспектам иммунного статуса, имеющих значение для профилактики заболеваний и улучшения иммунной защиты у телят и лактирующих коров.

Врождённый иммунитет

У крупного рогатого скота, как и у многих других животных, первая линия защиты от действия повреждающих факторов представлена физическими барьерами и механизмами, такими как кожа, мерцательный эпителий верхних дыхательных путей и слизистые оболочки. При кашле, чихании, рвоте и диарее происходит удаление вредных веществ и внедряющихся микроорганизмов. Помимо формирования механических барьеров дыхательного, желудочно-кишечного и урогенитального трактов, эпителиальные клетки этих органов секретируют ряд антимикробных соединений белковой природы, в том числе антимикробные пептиды и дефензины. Кроме гуморальных факторов, в функционировании системы врождённого иммунитета важную роль играют клеточные компоненты:

- нейтрофилы;
- естественные клетки-киллеры (врождённые иммунные клетки, которые проявляют сильную цитолитическую функцию против клеток, подвергающихся физиологическому стрессу, таких как опухолевые клетки и инфицированные вирусом клетки);
- дендритные клетки, которые представляют собой гетерогенное семейство иммунных клеток, связывающих врождённый и адаптивный иммунитет. Основная функция врождённых клеток заключается в захвате, процессинге и представлении антигенов адаптивным иммунным клеткам и опосредовании их поляризации в эффекторные клетки;
- гамма-дельта-T-клетки (уникальная субпопуляция T-клеток, которая редко встречается во вторичных лимфоидных органах, но присутствует во многих периферических тканях, таких как кожа, кишечник и лёгкие, в которых продуцируется большое количество цитокинов);
- ассоциированные со слизистой оболочкой инвариантные T-клетки;
- макрофаги, M ϕ -макрофаги и гранулоциты.

О развитии и функциях этих видов клеток информация получена в исследованиях на людях и на модельных организмах (мышях), а также на животных (по маститу, туберкулезу, BVDV, FMDV, BHV1 и BRSV) (Ackermann et al., 2010; Smith, 2015; Vlasova et al., 2016; Chase et al., 2019). Новорожденные телята имеют необычно высокое количество циркулирующих $\gamma\delta$ T-клеток (до 60% от пула лимфоцитов), а $\gamma\delta$ T-клетки жвачных животных экспрессируют антиген WC-1, функция которого пока неизвестна (вероятно, он действует на PPR) (Vlasova et al., 2016). Возможно, это компенсаторная реакция, которая уравнивает незрелость функции нейтрофилов, макрофагов и DC у новорожденных телят (Levings, Roth, 2013). За исключением NK-клеток, присутствие ILC у скота не выявлено (Smith, 2015).

Ряд подмножеств иммунных клеток снабжён молекулами PPR. Эти молекулы на начальных стадиях иммунного ответа взаимодействуют с PAMP. Среди PPR лучше всего охарактеризованы

молекулы TLR. У человека и животных выявлено десять TLR с разнообразным сродством к PAMP (Novák, 2014): рецептор TLR1 распознаёт триациллипопептиды микобактерий; TLR2 – пептидогликаны грамположительных организмов и липоарбиноманнан микобактерий и зимозан грибов; TLR3 – дцПНК; TLR4 – LPS; TLR5 – флагеллины; TLR6 – диацил-липопептиды микоплазм; молекулы TLR7, 8 – оцПНК; TLR9 – CpG; функция и сродство TLR10 точно не определены (Levings, Roth, 2013).

Перед связыванием лигандов LPS с TLR4, бактериальные компоненты *H. somni*, *M. haemolytica* и *P. multocida*, взаимодействуют с LPS, растворимым CD14 и кофактором MD2 от TLR4. Рецептор TLR4 также распознаёт и связывает белок F-RSV. В дополнение к этому необходимо отметить, что молекулы TLR3, 7, 9, BHV-1, PIV-3, BRSV и BVDV являются цитозольными рецепторами и могут распознавать вирусные патогены RIGI и MDA5. Такие взаимодействия приводят к независимой активации TLR через вектор действия NF- κ B, молекулы IRF3,7 через систему MAVS, IPS1, вирус-индуцирующий сигнальный адаптер и ген Cardif (Vlasova et al., 2016). При активации местных эффекторных клеток врождённого иммунитета (эндотелиальных, эпителиальных клеток, M ϕ и DC) воспалительными цитокинами (интерлейкин IL1, TNF α и IL6) продуцируется ряд хемоаттрактивных цитокинов, которые в свою очередь вызывают миграцию нейтрофилов и моноцитов в поражённую область. Нейтрофилы и моноциты затем, в свою очередь, сигнализируют о своём рекрутировании в обратную связь DC и NK, T- и B-клетки, а IL4, IL10 и IL17 активно гасят воспалительный каскад (Novák, 2014).

Тучные клетки соединительной ткани – гетерогенная группа клеток слизистых оболочек, кожи, молочной железы и других органов, играющие ключевую роль в аллергических и воспалительных реакциях. Они секретируют биологически активные вещества, такие как гистамин, лейкотриены, PAF и простагландины (Chen et al., 1990; Belluzzi et al., 2004; Bannerman, 2009). Иммуногистохимическая и функциональная гетерогенность тучных клеток у скота охарактеризована плохо, известно лишь, что их распределение и частота варьируют в зависимости от анатомического участка, возраста и состояния здоровья животных (Chen et al., 1990).

Воспалительными хемоаттрактивными цитокинами (chemokines) являются IL8 (CXCL8), GCP2 (CXCL6), ENA78 (CXCL5), Gro (CXCL1-CXCL13), IP-10 (CXCL10), I-Tac (CXCL11), RANTES (CCL5), MIP-alpha (CCL3) и -beta (CCL4), MCP1-MCP5 (CCL7, 8, 12, 13) и эотаксины 1-3 (CCL24, 26), которые, в зависимости от вектора стимулирования и рецепторов, представлены цитокинами CXCR1, 2 и 3 и CCR1, 2, 3 и 5. В тканях слизистой оболочки лимфоциты используют другой набор цитокинов (например, «наивные» клетки экспрессируют CCR1-10, CSCR1-3, а клетки памяти экспрессируют CCR8-CCR10, CSCR1, 2, 4 и 5). При этом хемерин для DC и макрофагов действует в качестве хемотаксического фактора.

Оксипилиды (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и липоксины) регулируют начало, величину, продолжительность и чувствительность воспалительной реакции; они образуются из полиненасыщенных жирных кислот (n6 (омега6) линолевой и арахидоновой кислот, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот) (Küther et al., 1998). Жирные кислоты окисляются неферментативно за счёт взаимодействия с ROS или с участием циклооксигеназ, липоксигеназ и цитохрома P450 (Raphael, Sordillo, 2013). Молекулы НАТ являются частью гуморального компонента врождённого иммунитета. В основном они представлены АТ IgM (и некоторыми типами IgG и IgA), продуцируемыми В-клетками без антигенной стимуляции (Sordillo, Raphael, 2013). Большая часть НАТ связывается с PAMP с относительно низкой аффинностью, вызывая активацию комплемента по классическому пути.

Система комплемента является механизмом врождённой иммунной защиты; она состоит из группы белков (C1-C9), постоянно присутствующих в сыворотке в неактивной форме. С-белки активируются комплексами антиген-АТ (классический путь), углеводами (лектиновый путь) или поверхностными комплексами, не защищёнными естественными ингибиторами (альтернативный путь). Классический путь ферментативного каскада инициируется активацией C-1, альтернативный путь – активацией C3 (Ploegaert et al., 2011). Поверхности клеток, заражённые бактериями или вирусами, покрываются фрагментами компонентов C3 и C4 (опсонины), что приводит к их поглощению фагоцитами, несущими такие метки и рецепторы (Korhonen et al., 2000; Ploegaert et al., 2011). Помимо прямого антимикробного действия, комплемент поддерживает иммуноглобулины в растворимой форме, ограничивая образование иммунных комплексов и преципитацию.

Таким образом, несмотря на многочисленные сходства с другими видами, врождённая иммунная система у жвачных животных обладает уникальными особенностями, которые

способствуют устойчивости рубцового микробиома и резистентности лёгких, кишечного тракта и молочной железы к возбудителям бактериальных инфекций.

Адаптивный иммунитет

Клетки плазмы продуцируют, как минимум, пять классов тяжёлых цепей иммуноглобулинов (АТ) (IgM, IgG, IgA, IgD и IgE), три подкласса IgG (IgG1-IgG3), два подкласса IgM (IgM1 и 2) и два типа лёгких цепей (λ и κ) (Rainard, 2003). Функции IgM, IgA, IgG1 и IgG 2 изучены хорошо, а функции IgG3 и IgD были выявлены намного позже. В отличие от многих других животных, у животных экспрессируется ограниченное количество варибельных сегментов гена АТ, и считается, что разнообразие АТ крупного рогатого скота достигается за счёт частых рекомбинаций и эндогенных мутаций в области CDR3 (Stanfield et al., 2018). Кроме того, в необычно длинных областях CDR3 образуются «микроскладки», позволяющие АТ скота связывать ряд ранее неизвестных антигенов (Zhuang et al., 2007).

Функциями иммуноглобулинов являются образование нейтрализующих АТ, активация комплемента, опосредованный Fc-рецептором фагоцитоз и АТ-зависимая клеточная цитотоксичность. Количество АТ у разных пород скота различно (Wang et al., 2013). Молекулы IgG1 и 2 распространены больше всего, при этом IgG1 чаще выявляются в молозиве. АТ IgG важны для нейтрализации вирусов и токсинов, а также для агглютинации и опсонизации бактерий.

Известно, что молекулы IgG1 являются менее активным опсономом, чем IgG2. АТ IgM представляют собой пентамерные молекулы, вызывающие бактериальную агглютинацию, фиксацию комплемента и опсонизацию поверхностей. Реализация активности IgM из-за своего размера ограничена внутрисосудистым пространством. АТ IgA выявляются во многих выделениях, они важны для противовирусной защиты верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, но при этом в сыворотке крови присутствуют в очень небольших количествах (Wang et al., 2013).

Методы анализа клонального состава Т-клеток широко использовались для понимания механизмов ответа Т-клеток у человека и у модельных организмов (мышей) и крайне ограниченно у крупного рогатого скота (Stanfield et al., 2018). Антигенная специфичность Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ определяется $\alpha\beta$ Т-рецептором, который связывается с пептидами в ассоциации с молекулами МНС I и II (Zhuang et al., 2007). Большинство Т-лимфоцитов CD4⁺ способствуют реализации клеточно-опосредованного иммунитета и выработки АТ, в то время как ряд Th-лимфоцитов CD4⁺ способен лишь лизировать сенсibilизированные клетки.

Большинство Т-лимфоцитов CD8⁺ функционируют как эффекторные клетки при прямом лизисе бактериальных клеток-мишеней, и они известны как классические CTL, но некоторые из них могут функционировать как нелинейные супрессорные клетки (Neefjes et al., 2011). Основные субпопуляции $\alpha\beta$ Т-клеток, обнаруженные у других видов животных, также были идентифицированы у крупного рогатого скота. К ним относятся: Т-киллеры (CD8⁺), Т-хелперы (CD4⁺, Th1, Th2 и Th17) и Т-регуляторные клетки (CD4⁺/CD8⁺/CD25⁺) (Wyckoff, 2002; Endsley et al., 2003).

Опосредованная цитокинами регуляция ответов Th1/Th2 клеток у крупного рогатого скота может быть более сложной и отличной от наблюдаемой у мышей (Nene et al., 2012). В частности, паразитоспецифические Th-клетки скота продуцируют IL4 и IFN γ , в то время как экспрессия в клетках, продуцирующих IFN γ и IL4, не ограничивается IL2 и IL10. Кроме того молекулы IL4, IL10 и IL12 на Th1-подобные клетки не оказывают селективного супрессивного или стимулирующего действия. Тем не менее, развитие и поддержание ответа Th1 клеток на IFN γ может быть связано с более сильным контролем некоторых инфекций (*M. bovis*) (Neefjes et al., 2011).

При отсутствии гуморальных ответов В- и Т-клеток, формирование иммунного ответа способствует элиминации инфекций (*Cryptosporidium parvum*) (Welsh et al., 2005). Т-клетки памяти с маркерами CD4⁺, CD8⁺ и $\gamma\delta$ обнаружены у телят на фоне наличия материнских антител при отсутствии активного ответа своих антител (Wyckoff, 2002).

Таким образом, адаптивные иммунные реакции КРС обусловлены особенностями, которые необходимо учитывать при разработке профилактических и терапевтических стратегий с учётом возраста животных и их иммуногенетических свойств.

Защитные свойства слизистых оболочек

Защитная система в слизистых включает в себя 4 основных компонента:

1. микробиом оболочки;
2. слизистый слой;
3. эпителиальный барьер слизистой оболочки;
4. MALT, также LP (фибробласты, лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, эозинофилы, тучные клетки), пейеровы бляшки, PP, клетки тонкого кишечника.

Микробиом важен для развития иммунитета у молодых телят, а также для иммунной защиты и поддержания здоровья скота (Chase, Kaushik, 2019). Роль рубца в развитии иммунитета слизистой оболочки полностью ещё не выяснена. Установлено, что бактериальное разнообразие содержимого рубца самое высокое, по сравнению с другими секциями ЖКТ (Gomez et al., 2019). В тонкой кишке желчные кислоты инактивируют вирусы и некоторые энтеропатогенные бактерии, но в толстой кишке присутствуют *Bacteroides spp.* и другие комменсальные бактерии (Malmuthuge et al., 2013).

Слизистый барьер состоит из слизистых оболочек и слизи, секретируемой бокаловидными клетками (это столбчатые эпителиальные клетки, секретирующие гелеобразующие муцины), пептидов (AMP, дефенсины, REGIII, лактоферцины, молекулы IgG, секреторные IgA, транспортируемые из LP), а также из ЕС, которые выстилают GIT, RepT, UT и RespT тракты и экспрессируют на своей поверхности плотные белки, образующие слизистый эпителий. Если плотные белковые соединения разрушаются, то эпителий становится проницаемым, и это приводит к системному воспалению.

Это состояние известно как «дырявый кишечник», его можно наблюдать в RepT и RespT. Помимо обеспечения механической сегрегации, функции ME включают в себя секрецию и абсорбцию (в кишечнике), развитие плода (в матке), кислородный обмен, клиренс инородных веществ и патогенов (в RespT) и врождённый иммунный ответ. Клетки ЕС экспрессируют весь перечень белков-рецепторов TLR (Saif, 2010; Toka, Golde, 2013; Meade, 2015; Ferluga et al., 2020). На основании люминальных сигналов ЕС могут продуцировать провоспалительные (IL1 α , IL8 и TNF α) или регуляторные цитокины (IL10 и TGF β). Микробные компоненты клеток стимулируют ME к выработке амилоида сыворотки А, который стимулирует DC к активации клеток слизистой оболочки – Treg и Th17, продуцирующих большое количество IL17 α , а также умеренное количество IL22 и IFN γ (Villena et al., 2014; Cunha et al., 2019). Последние важны для защиты и восстановления слизистой оболочки, а также для продукции дефенсинов (например, REGIII γ и REGIII β).

Информация по лимфоидным тканям рубца недостаточна. Предполагается, что популяции лейкоцитов рубца (моноциты, Т- и В-клетки), вероятно, играют значимую роль в регуляции иммунных и биохимических процессов у жвачных животных (Kim et al., 2016). Показано, что экспрессия гена CD45 в содержимом рубца (указывающая на лейкоцитарную инфильтрацию) отрицательно коррелировала с рН рубца. Численность В-клеток (а также количество IgG и IgM) отрицательно влияли на рН рубца и концентрацию летучих жирных кислот. Кроме того, было показано, что нарушения иммунитета рубца (например, подострый ацидоз рубца) вызывают дисбактериоз рубца, нарушающий эпителиальный барьер и приводящий к воспалению рубца (Trevisi et al., 2018).

Организованные MALT распространены в слизистых оболочках по всему телу, они состоят из GALT, BALT, NALT, лимфоидной ткани в RepT, UT, в молочных железах, слёзных и слюнных железах и матке; это консорциумы лимфоцитов или фолликулы (LF или PP в кишечнике), В-клетки, Т-клетки и антиген-презентирующие клетки, DC, а также макрофаги APC, специализированные эпителиальные клетки, называемые куполообразными или М-клетками (Brandtzaeg, 2011; Aditya et al., 2017). Ткани GALT являются крупнейшим лимфоидным органом и самой большой поверхностью тела, контактирующей с разнообразными пищевыми и микробными антигенами. М-клетки (присутствующие в MALT) пиноцитозуют антигены и транспортируют их через ME, где они обрабатываются APC и передаются Т- и В-лимфоцитам (Brandtzaeg, 2011; Wira et al., 2014).

Стимулированные антигеном, зрелые Т- и В-клетки действуют вместе, продуцируя IgA. Некоторые из них нарабатывают в своих мембранах специальные молекулы – самонаводящиеся рецепторы (homing receptors) клеточной адгезии, молекулы, экспрессируемые на клеточных мембранах лимфоцитов, которые находят адресины (белки клеток внутренней выстилки венул) в тканях-мишенях), покидают подслизистую лимфоидную ткань и попадают в кровоток. Затем они выходят из кровотока через венулы с высоким эндотелием и передаются в LP. В конечном счёте,

такая местная стимуляция приводит к появлению Т- и В-клеток памяти, мигрирующих к близлежащим и отдалённым слизистым оболочкам и другим тканям, что известно как CMIS.

Часть CMIS – ось (кишечник – молочная железа) крайне важна для выживания и здоровья новорожденных телят, для жизнеспособности молодняка (Malmuthuge et al., 2013). Эндогенный энтеромаммарный путь не только позволяет лимфоцитам поступать в молочную железу, но также транспортирует некоторые бактериальные компоненты у коров во время лактации (Inman et al., 2010).

Для того, чтобы лучше понять структуру иммунного ответа 2 типа слизистой оболочки и провести систематическую оценку эффективности вакцин для крупного рогатого скота, нужно при использовании методов сетевой биологии определить пути иммунного ответа на патогены, выявить, какие из них могут быть элиминированы более эффективно с помощью мукозальных вакцин по сравнению с парентеральными.

Системные иммунные реакции

Для элиминации большинства патогенов (особенно кишечных и респираторных) более важны иммунные реакции слизистых оболочек, а для вирусных и бактериальных агентов, связанных с системными, хроническими или лимфоидными инфекциями органов, защитный иммунитет срабатывает как системная иммунная реакция. Такими патогенами являются, например: *Staphylococcus aureus*, вирус ящура (FMDV), BRSV (Bovine Respiratory Syncytial Virus, респираторно-синцитиальный вирус крупного рогатого скота), *Haemophilus somnus* и *Mycoplasma bovis* (Young et al., 2015; Eschbaumer et al., 2016).

Исследования иммунных реакций на патогены выявили у различных системных реакций общие черты. Преобладание АТ IgG1 и IgG2 в сыворотке крови (в отличие от IgA в различных секретах слизистых оболочек), а также согласованных ответов Т-клеток CD4+, CD8+ и IFN в органах системного иммунитета 1 типа и крови связаны с усилением защитной функции организма. Возбудитель *Leptospira interrogans* (*L. interrogans*) проникает у скота через натёртую кожу или слизистые оболочки, а затем диссеминируется в крови, приводя к почечной инфекции.

В начале заболевания симптомы нетипичны; это приводит к недостаточной точности диагностики и плохому обратному контролю применения вакцин. Выявлено, что внутрибрюшинное введение агониста TLR2/NOD2 индуцирует устойчивый системный врождённый иммунный ответ, характеризующийся усилением продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и оксида азота макрофагами независимо от присутствия В- и Т-клеток (Ko et al., 2009).

Изучение системного иммунного врождённого ответа очень важно, причём тканеспецифический иммунный ответ играет роль, характерную для каждого отдельного патогена, и это требует дальнейшего изучения.

Факторы иммунопатологии скота

Некоторые из патогенов для развития инфекции действуют у крупного рогатого скота по пути нарушения функций врождённой иммунной системы, что приводит к стойким инфекциям. Такие механизмы разнообразны и до конца не изучены, а классическая вакцинация с этими возбудителями затруднительна, а иногда и невозможна. Ниже рассмотрены общие стратегии, используемые патогенами для подавления иммунного ответа, а также механизмы, которые они используют для модификации себя или своего местоположения в хозяине, чтобы блокировать распознавание иммунной системой.

Вирус BVDV в ходе эволюции развил уникальные механизмы поддержания персистирующей инфекции, характеризующейся иммунной толерантностью к нецитопатогенному (*ncp*) варианту вируса (Santecchia et al., 2019). Из-за иммуносупрессивного действия на врожденную и адаптивную иммунную систему, BVDV действует как основной предрасполагающий фактор для BRD. Вариант *ncp*BVDV подавляет продукцию IFN α и провоспалительных цитокинов в альвеолярных макрофагах, тогда как его цитопатогенный аналог запускает этот ответ. Подавление приводит к снижению фагоцитарной активности.

Инфицированные *ncp*BVDV клетки устойчивы к индукции IFN α с помощью дцРНК. Кроме того, инфицирование *in vitro* макрофагов, происходящих из моноцитов по цитопатическому или *ncp*BVDV типу, подавляет чувствительность к лигандам TLR2, TLR3, TLR4, но не к TLR7 (Peterhans et al., 2003). Поскольку экспрессия IFN α важна для инициации адаптивного иммунного ответа, инактивация *ncp*BVDV представляет собой ключевой механизм, влияющий на врождённый и на

адаптивный иммунитет. По результатам экспериментов видно, что инфекция BVDV *in vivo* модулирует способность моноцитов и макрофагов реагировать через сигнальную связь с TLR4 (Peterhans et al., 2003).

Другой пример иммунопатологии – BLV, которая характеризуется повышенным количеством Treg-клеток CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, которые продуцируют более высокие уровни TGFβ, что приводит к снижению продукции IFNγ и TNFα Т-клетками CD4⁺ и нарушению функции NK-клеток (Schaut et al., 2015; Tomley, Shirley. 2009). Патология приводит к повышенной восприимчивости к оппортунистическим инфекциям. Кроме того, продукция противовирусных цитокинов (IFNγ, IL2 и IL12) лимфоцитами и их пролиферативная способность при персистирующем лимфоцитозе значительно снижается (Suzuki et al., 2013). Защитный Th1-ответ против *Mycobacterium avium* позже в ходе инфекции ослабевает, в то время как Th2-ответ увеличивается; при этом показано, что именно невосприимчивость Т-клеток, а не активность Treg, вызывает иммунный сдвиг с Th1 на Th2 (Ikebuchi et al., 2011).

Исследования дисфункции антиген-специфических Т-клеток при хронических инфекционных заболеваниях скота показали, что повышающая регуляция поверхностной экспрессии иммуноингибиторных рецепторов, таких как PD1, LAG3, Т-клеточный иммуноглобулин, Tim3, CTLA4 играют важную роль в иммунном истощении и усилении BLV, болезни Джона (вызванной *Mycobacterium avium*) и анаплазмоза скота (Tomley, Shirley. 2009; Roussey et al., 2014; Leite et al., 2015).

У инфицированных ящуром жвачных животных вирус может исчезнуть течение 1-2 недель или сохраниться в виде персистентной инфекции до 3 лет (Okagawa et al., 2015); причины такой дихотомии, иммуномодуляции и восприимчивости до конца не изучены.

Патогены могут ухудшать здоровье скота, предрасполагая их к вторичным инфекциям из-за подавления иммунитета. Для снижения распространенности таких патогенов необходимо применять строгие меры биобезопасности в сочетании с вакцинами и диетой в кормлении.

Иммунная система и кишечный микробиом

Как и у большинства других млекопитающих, в фекальной микробиоте крупного рогатого скота преобладают 5 типов организмов: *Firmicutes* (наиболее распространенные, 64-82%), *Bacteroidetes* (8-24%), *Proteobacteria* (4-10%), *Fusobacteria* (1-6%) и актинобактерий (1-2%) (Willing et al., 2010). Микробное разнообразие фекалий связано с рационом питания, возрастом, состоянием болезни и темпами роста, а также с повышенным содержанием *Faecalibacterium spp.*, что важно для обеспечения роста и жизнеспособности молодняка (Arzt et al., 2011).

Развитие и становление кишечного микробиома – это динамический процесс, на который могут влиять внутренние и внешнесредовые факторы. Внутренние факторы включают в себя степень зрелости кишечника и иммунной системы, секрецию желчи и пул бактериальных рецепторов на слизистой оболочке (Oikonomou et al., 2013). Список внешних факторов шире: рацион питания, микробный состав влагиалища, фекалий и молока, использование антибиотиков и т.д. (Willing et al., 2010). По мере роста телёнка бактериальный состав кишечника быстро развивается, изменяется и достигает кульминации в «климаксном» сообществе, поддерживающем анаэробную среду.

В рубце, анаэробном и метаногенном преджелудке, обитает обильная и сложная микробиота (~10¹⁰ кл./мл и более 200 видов организмов), которая превращает неперевариваемую растительную массу в питательные вещества (Chase, 2004). Здесь наиболее распространены бактерии, их состав определяется рядом факторов, включая рацион питания, потребность в энергии и устойчивость к определенным побочным продуктам метаболизма, токсичным для некоторых видов бактерий. Показано, что бактерии рубца у животных, получавших рацион с высоким содержанием фуража или зерна, в основном состоят из грамотрицательных или грамположительных бактерий (включая *Lactobacillus*) соответственно, в то время как увеличение доли кукурузного силоса приводит к увеличению численности *Prevotella* и к снижению количества простейших (Hungate, 2013; Matthews et al., 2019).

Исследования выявили, что большая часть микробного компонента некультивируема (Lettat, Venchaar et al., 2013), а разные породы КРС имеют разные метаболические, иммунологические и ферментативные характеристики микробиоты рубца (Brulc et al., 2009). Антральные (костный мозг, тимус) и периферические (лимфатические узлы, селезенка, MALT) органы иммунной системы телят

развиваются во внутриутробный и внеутробный периоды, когда микробиота и матери, и телёнка играют значительную роль (Willing et al., 2010; Xue et al., 2020). В первые 24-36 ч. жизни проницаемость стенки кишечника телят значительно снижается из-за увеличения экспрессии белков TJ и *zonula occludens* (комплексы контактов между клетками, содержащих факторы соединительной адгезии – окклюдины, клаудины, десмосомы. Точные механизмы целостности кишечного барьера, взаимосвязи между клетками ME, бактериями (например, *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*) и бактериальными метаболитами, повышающими экспрессию компонентов TJ, неизвестны (Barrington, Parish, 2001).

Производство слизи, как одного факторов иммунной защиты, стимулируется комменсальными бактериями (Sultana et al., 2013). Комменсальная микробиота стимулирует обновление энтероцитов и их метаболическую активность, усиливает продукцию энтероцитами AMP, а клетками Панета – секрецию молекул IgA (Willing et al., 2010).

Низкий уровень секреции IgA связан с бактериальной экспансией, приводящей к воспалению стемы и/или диарее. Чрезмерная пролиферация *Enterobacteriaceae* у телят связана с диареей (Cunningham-Rundles, 2001). Роль секреции IgA в этом состоянии неизвестна и требует дальнейшего изучения. Кроме того, экспрессия рецепторов TLR2 и TLR6 с возрастом у телят снижается, что связано с увеличением количества пищеварительных молочнокислых бактерий. На экспрессию TLR в кишечнике телят также влияет локализация места и секция кишечника, что, в свою очередь, связано с плотностью микробных сообществ (Derakhshani et al., 2016).

Колонизация кишечника теленка бактериями *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* способствует развитию регуляторного иммунного ответа (повышение секреции IL10), что позволяет в дальнейшем избежать обострения воспалительных реакций на комменсальную микробиоту (Malmuthuge et al., 2012).

Изменения иммунной защиты, связанные с микробиомом, наблюдаются в кишечнике системно. Например, во время стресса, связанного со спариванием, транспортировкой, отнятием от вымени, резкими изменениями в рационе, изменяется микробный состав, что приводит к дисбактериозу кишечника. Дисбактериоз (и связанное с ним нарушение иммунитета) предрасполагает телят к различным инфекционным заболеваниям, включая болезнь Джона (паратуберкулёз) (Cunningham-Rundles, 2001).

Другим примером системной иммуномодуляции кишечными бактериями является исследование, в котором проводилось лечение лизоцимом, молочной кислотой и гликопептидом, выделенным из *Lactobacillus spp.* Во время лечения у оров уменьшилось количество Т-хелперов CD25+, CD38+, а также CD69+ и CD95+ (но не клеток CD8+), в крови экспрессировались рецепторы IL2, увеличилось количество соматических клеток и снизилось количество патогенных бактерий в молоке (Weng, Walker, 2013). Эти данные свидетельствуют о том, что дисбактериоз кишечника и связанные с ним инфекционные или метаболические заболевания у молочного скота следует лечить, например, путем корректировки рациона питания или лечения пробиотиками.

Иммунная система и питание животных

Для адекватного функционирования иммунной и других клеток важны рацион питания дойных коров и метаболизм определённых питательных веществ. Факторы изменения рациона могут быть прямыми, через питательные вещества, и косвенными, через метаболиты. Большинство проблем со здоровьем у дойного скота возникает во время отёла и лактации из-за гормональных сдвигов и необходимости адаптации к повышенной потребности в питательных веществах. Это приводит к отрицательному энергетическому балансу, неконтролируемым воспалениям, связанным с ошибками рациона питания, метаболическими заболеваниями, распространёнными у дойного скота, включая мастит, задержку плаценты, метрит, смещение сычуга и кетоз (Gulbe et al., 2020).

Исследования показали, что коровы при перекармливании или недоедании в предотельный период более восприимчивы к различным инфекционным заболеваниям, по сравнению с коровами с адекватным статусом питания. Диетические ограничения снижают функцию нейтрофилов к инфекциям у дойных коров после отёла, а добавки в виде соответствующих антиоксидантов, включая полиненасыщенные жирные кислоты омега-3, конъюгированную линолевою кислоту и витамин D, способствуют повышению резистентности к воздействию факторов производственной среды.

Дефицит микроэлементов и витаминов повышает риск мастита, задержки плаценты и метрита (Haubold et al., 2020). Иммуномодулирующее и антиоксидантное действие макро- и

микроэлементов обобщено в табл. 1. Известно, что иммунологические и метаболические нарушения у лактирующих коров, а также неадекватные рационы кормления телят повышают риск нарушения иммунной защиты.

Таблица 1. Роль макро- и микроэлементов в иммунной защите молочного скота

Элементы	Роль в иммунитете
Жир/энергия	Регулирует клеточный иммунитет и антитела. Жирные кислоты иммунных клеток, полученных из жира, влияют на фагоцитоз, передачу сигналов Т-клетками и способность к экспрессии антигенов (Johannisson et al., 2001; Meade, 2015).
Белок	Белки/аминокислоты необходимы для пролиферации и созревания иммунных клеток. Определённые аминокислоты (например, триптофан, аргинин, глутамин) необходимы для системной кишечной иммунной функции (Calder, 2013).
Глюкоза	Повышает клеточную пролиферацию, дифференцировку, выживание, хемотаксис, фагоцитоз (Galyean et al., 1999).
Глутамин	Повышает регуляцию выработки цитокинов и активных метаболитов кислорода (ROM, reactive oxygen metabolites), деление клеток, фагоцитоз, пролиферацию Т-клеток CD4 (Kvidera et al., 2017).
Триптофан	Активация и поддержание иммунного ответа (Caroprese et al., 2013).
Жирные кислоты	Снижение секреции IgM, продукции цитокинов, жизнеспособности клеток, фагоцитоза, диапедеза, презентации антигена. Улучшает регуляцию фагоцитоза, продукцию цитокинов и ROM, передачу сигналов TLR (Kvidera et al., 2017).
Селен	Поддержание антиоксидантной системы, усиление функции нейтрофилов и миграции нейтрофилов и макрофагов (Hemingway, 1999; Bai et al., 2017).
Цинк	Общая иммунная функция, антиоксидантная защита (часть SOD - супероксиддисмутазы), целостность эпителиального барьера, синтез нуклеиновых кислот и белков, деление клеток (Hemingway, 1999; Bai et al., 2017).
Медь	Общая иммунная функция, антиоксидантная защита (часть SOD), усиление продукции интерферона (Bai et al., 2017).
Железо	Антиоксидантная защита (компонент каталазы), энергетический и белковый обмен, окислительно-восстановительные реакции (Spears, 2000)
Марганец	Общая иммунная функция, антиоксидантная защита (часть SOD - супероксиддисмутазы), углеводный и липидный обмен (Gygas et al., 1993).
Хром	Регуляция клеточно-опосредованного и гуморального иммунного ответа, усиление blastогенного ответа, усиление мононуклеарными клетками продукции цитокинов (IL2, IFN и TNF α), продукция антител (Bai et al., 2017).
Витамин А, β -каротин	Общая иммунная функция, активация пролиферации лимфоцитов (Hemingway, 1999).
Витамин В	Антиоксидантная защита, активация пролиферации лимфоцитов (Bai et al., 2017).
Витамин D	Антиоксидантная защита, подавление воспаления (Van Emon et al., 2020).
Витамин С	Антиоксидантная защита, подавление воспаления (Hemingway, 1999).
Витамин Е	Липидорастворимый антиоксидант, усиление функции нейтрофилов, увеличивает продукцию IL1 и способствует экспрессии антигена класса II главного комплекса гистосовместимости (МНС) (Hemingway, 1999).

Иммунная функция при стельности и ранних отёлах

Иммунные механизмы защиты при контакте матери и плода в неонатальный период крайне важны. Гормоны в период стельности вызывают изменения в численности популяции и функции иммунных клеток, поддерживая иммунную толерантность, снижая экспрессию белков гистосовместимости, трофобластом, ремоделируя ткани и ангиогенез. На ранних сроках стельности

у коров происходят сложные гормональные и иммунные сдвиги: зачатие зиготы блокирует лютеиновую регрессию и поддержание выработки прогестерона, предотвращая разрушение плода материнской иммунной системой, изменяет иммунную регуляцию материнской матки, мононуклеарных лейкоцитов периферической крови и жёлтого тела. Эти процессы индуцируются молекулами $IFN\tau$ – первичным сигналом распознавания стельности (Ott, 2019).

На ранних сроках стельности заметно увеличивается численность эндометриальных НК-клеток, Т-клеток $CD8+$, макрофагов, DC, а также уровни цитокинов IL15 и IL10. Эмбрион вызывает противовоспалительную реакцию в иммунных и эпителиальных клетках; кроме того, в первом триместре у тёлочек увеличивается экспрессия индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO превращает триптофан в кинуренин, изменяя иммунную функцию). IDO активирует рецепторы арильных углеводов (их много в матке), тем самым индуцируя толерогенные медиаторы DC.

Во время стельности происходит повышенная экспрессия белков, ингибирующих активацию иммунитета и вызывающих толерантность лимфоцитов, лиганд-1 запрограммированную гибель клеток, активацию лимфоцитов через ген-3, и белок-4, ассоциированных с цитотоксическими Т-лимфоцитами. Также имеются данные об усилении на ранних сроках стельности экспрессии рецепторов TLR, рекрутирования и активации макрофагов в эндометрии (Talukder et al., 2017).

Помимо плацентарного лактогена $IFN\tau$, существуют другие белки, ассоциированные со стельностью: простагландин E2, неклассический MHC I, транскрипционные факторы GATA, белок, родственник пролактину, *Sox2* и IL6. Предполагается, что $IFN\tau$ и другие факторы вовлечены в системную иммунную регуляцию материнского организма путём модификации численности мононуклеарных лейкоцитов периферической крови, тромбоцитов и бесклеточной эмбриональной ДНК за счёт сдвигов в циркуляции лимфы и кровообращения (рис. 1).

Помимо антилютеолитической функции, $IFN\tau$ способствует повышению восприимчивости матки к развитию эмбриона. Он усиливает экспрессию IFN -стимулируемых генов (в т.ч. $TNF\alpha$ и MCP1) в ткани эндометрия. Иммунные реакции матери во время роста эмбриона включают в себя увеличение количества моноцитов и DC в строме эндометрия, а MCP1/2 служит хемотаксическим фактором моноцитов и DC (Oliveira et al., 2012). Кроме того, сдвиги в численности субпопуляции (M2) активированных макрофагов и цитокинов, в т.ч. $IFN\gamma$, IL4 и LIF, снижают активацию иммунных реакций (O'Gorman et al., 2010; Oliveira et al., 2010; Mansouri-Attia et al., 2012).

Ранние модификации и высокие уровни прогестерона (P4, рис. 1) приводят к смещению иммунного баланса в сторону Th2 и поддержанию его до уровня во внутриутробном периоде (Al Naib et al., 2011; Maeda et al., 2013). При родах соотношение Th1/Th2 должно увеличиваться, чтобы обеспечить быстрый переход от толерантности к плоду (высокий уровень Th2) и защите от инфекционных агентов (высокий Th1) (Tomley, Shirley, 2009). В межотельный период у коров происходит частичная иммуносупрессия, при этом частота клеток $CD4+$, $CD8+$, $\gamma\delta T$ -клеток, а также концентрация $IFN\gamma$ снижается, а количество Т-клеток $CD25+$ увеличивается (Oliveira, 2012).

Клональная экспансия В-клеток и продукция антител снижаются, достигая самого низкого уровня во время отёла (Oliveira, 2010). Интранатальный период связан с явлениями нейтрофилии, эозинопении, лимфоцитопении и моноцитозом, в это время у коров наблюдается снижение активности фагоцитоза и окислительной вспышки.

После отёла происходит еще один иммунологический сдвиг – множественные внешние повреждения могут в послеродовой период вызывать системный воспалительный ответ, который способен ослабить клеточный иммунитет (Meglia et al., 2001) (рис. 1). Кроме того, высвобождение плодных оболочек может быть иммунно/гормоно-опосредованным процессом, поскольку у коров, обладающих такой же антигенной специфичностью по MHC I, что и их телята, наблюдается повышенная частота задержки плаценты (RP) (Heyland et al., 2006).

Известно, что по мере приближения отёла снижается (~30%) суточное потребление кормов (Benedictus et al., 2012), а это совпадает с повышением уровня провоспалительных цитокинов. Если дойные коровы не потребляют достаточного количества питательных веществ, чтобы удовлетворить возросшую потребность в нутриентах, то это приводит к NEB, подавлению иммунной функции и плохо контролируемому воспалению. Это может способствовать заболеваниям матки и другим метаболическим заболеваниям, включая молочную лихорадку, кетоз и смещение сычуга (Oliveira, et al., 2012),

Таким образом, иммунные функции и их регуляция во внутриутробный период сложны и динамичны, в это время происходит избирательное подавление и активация множества иммунных реакций и связей. Эти аспекты необходимо учитывать при разработке схем вакцинации,

поддержании во внутриутробном периоде оптимального здоровья коров и новорожденных телят, адаптации к условиям производственных процессов и среды.

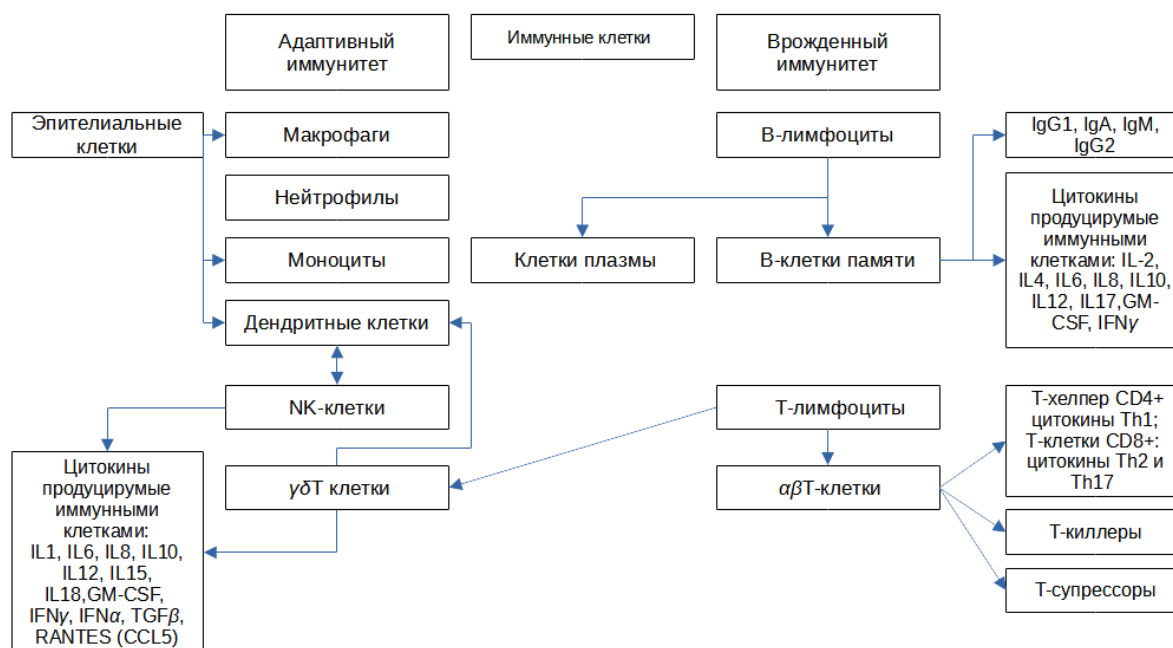


Рис. 1. Клетки молочной железы и продуцируемые в них цитокины

в

Иммунная защита тканей молочной железы (вымени)

Способность лактирующих коров уничтожать и сопротивляться проникновению патогенных микроорганизмов (бактерий) зависит от системного иммунитета и, в первую очередь, иммунной системы MG (Matthews et al., 2019). Телята рождаются с агаммаглобулинемией (поскольку у крупного рогатого скота нет трансплацентарного транспорта АТ, и они полностью зависимы от адекватного потребления молозива и молока.

MG оснащена защитным анатомическим барьером и множеством иммунных механизмов, включая скоординированное действие врождённого и адаптивного иммунитета (McClenahan et al., 2005). Механизмы иммунной защиты MG включают в себя общие клеточные и растворимые иммунные компоненты, а также некоторые уникальные биохимические и иммунные факторы (рис. 2) (Borghesi, Milcarek, 2007; Ezzat Alnakip et al., 2014). Среди уникальных факторов – барьер канала соска, который имеет следующие факторы защиты: сокращение мышц сфинктера соска, бактериостатическая активность кератина и розетка Фюрстенберга, густо заселённая лейкоцитами.

Лактоферрин, уникальный растворимый секрет MG, является одним из наиболее хорошо изученных антимикробных белков и наиболее распространённым железосвязывающим белком, который активно поглощает трёхвалентное железо, растворимое и доступное для размножающихся бактерий. Также в молоке жвачных животных присутствуют и играют различную роль в антибактериальной защите трансферрин, лизоцим, лактопероксидаза и ксантиноксидаза (Ezzat Alnakip et al., 2011).

В MG имеется множество клеток с разнообразными иммунными функциями: ЕС, клетки врождённого иммунитета, Т- и В-лимфоциты (рис. 2), которые взаимодействуют напрямую или через растворимые компоненты, обеспечивая защиту вымени от вторжения бактерий и пассивную защиту телят молозивом/молоком.

Системы мукозального системного иммунитета модулируют передачу сигналов концептуса (зародыш и его придатки, связанные с ним оболочки, плацента и пуповина). Клетки РВМС, тромбоциты и внеклеточная ДНК из костного мозга/тимуса попадают в кровоток, стимулированные из жёлтого тела высоким уровнем Р4. Миграция через систему кровообращения в эндометрий РВМС, тромбоцитов и внеклеточной ДНК контролируется $IFN\gamma$ и другими цитокинами. Далее функционально изменённые РВМС, тромбоциты и внеклеточная ДНК попадают в кровоток/лимфу и перемещаются к эффекторным клеткам, влияя на функцию иммунных и не иммунных органов,

включая яичники. Эта система передачи сигналов переключает иммунную среду на клетки Th2 для поддержания стельности. Во время отёла воспалительные реакции резко усиливаются, а клеточная иммунная функция снижается (рис. 2).

Среди рецепторов особенно значимы для защиты MG TLR, TLR2 и TLR4, поскольку они распознают PAMP, связанные с грамположительными (пептидогликаны) и грамотрицательными (LPS) возбудителями мастита *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis* и *Escherichia coli* (Borghesi, Milcarek, 2007). Быстрые и сильные воспалительные иммунные ответы эффективно блокируют и устраняют инфекцию, но их повышенная продолжительность может привести к чрезмерному повреждению тканей. Поэтому важна иммунорегуляторная функция MG, приводящая к прекращению синтеза провоспалительных медиаторов и к их катаболизму. Погашение воспаления и его регуляция обеспечивается цитокинами IL4, IL10, IL17, оксипидами (регулирующими микроциркуляторное русло и про-/противовоспалительные реакции) (Novák, 2014).

Система комплемента также обеспечивает вклад в иммунную защиту MG (Rainard, 2003; Rainard, Riollet, 2006). Из-за отсутствия фрагмента C1q, классический путь активации не работает, но может работать альтернативный путь, приводящий к отложению на бактериях опсонических C3b и C3bi и к образованию провоспалительного фрагмента C5a (Rainard, Riollet, 2006).

Нейтрализующие АТ являются компонентом врождённой гуморальной защиты; они вызывают опсонизацию бактерий. Обычно опсонические антитела представляют собой изотипы IgG2 и IgM, и большинство антител в коровьей сыворотке и молоке представляют собой IgM (Ezzat Alnakip et al., 2014). Растворимыми гуморальными факторами адаптивной иммунной защиты в MG служат вирус- или бактериоспецифические иммуноглобулины. На антибактериальную иммунную защиту MG, в зависимости от стадии лактации, влияют и играют разные роли четыре класса АТ (IgG1, IgG2, IgA и IgM). В коровьем молоке и молозиве наиболее распространённым классом АТ является IgG1 (Rainard et al., 2005; Borghesi, Milcarek, 2007), а уровень IgG2 при воспалении существенно увеличивается (Korhonen et al., 2000) (рис. 2).

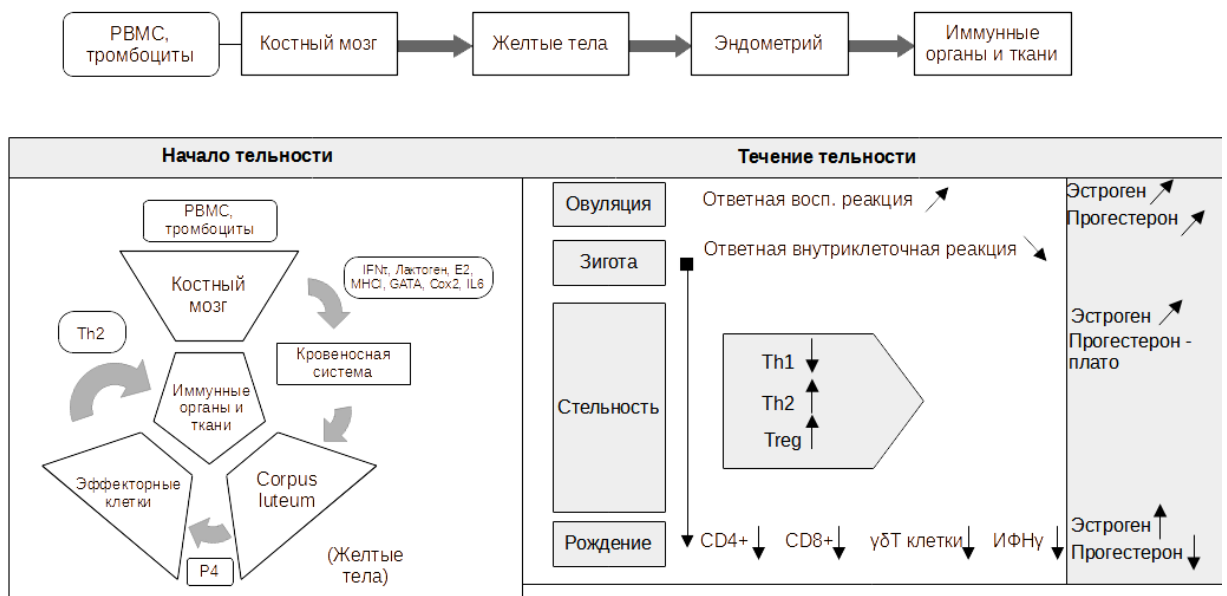


Рис. 2. Иммуномодуляция во время стельности.

Иммуноглобулины в молоко попадают из крови или продуцируются *in situ* активированными антигеном плазматическими клетками, которые попадают в вымя из крови, что позволяет у стельных коров использовать парентеральные вакцины для повышения в сыворотке уровня АТ IgG1 с их последующим переходом в молоко и молозиво (Shafer-Weaver et al., 1996). Активный транспорт IgG, являющийся внутриклеточным, двунаправленным и рН-зависимым процессом, опосредован неонатальным Fc-рецептором.

После отёла подавление иммунных функций (частично регулируемых в крови повышенным уровнем глюкокортикоидов) связано с высокой распространённостью клинического мастита и других заболеваний. В период от поздних сроков стельности до отёла секреция IL2 увеличена и

усиливает противовирусную защиту (Gulbe et al., 2020).

Эти уникальные механизмы иммунного ответа обеспечивают возможность эффективной защиты новорождённых телят с использованием парентеральной вакцинации матери, которую можно оптимизировать при выборе сроков вакцинации, типов вакцин, доз и адъювантов.

Пассивная иммунная защита у новорождённых телят

Молочные телята необходимы для ремонта дойного стада. Пассивный иммунитет у телят оценивают путём количественного определения уровня сывороточных IgG или общего белка в течение первых 7 дней жизни. Кормление мясных и молочных телят осуществляется по-разному, мясным телятам разрешается сосать вымя, а молочных телят отделяют от маток при рождении или вскоре после этого, кормят молозивом и переводят на заменители молока. Такие различия в использовании молозива влияют на раннее иммунное развитие телят. Анализ транскриптома и иммунного статуса показал, что у молочных телят наблюдается всплеск экспрессии провоспалительных цитокинов, а у сосущих мясных телят экспрессия генов, связанных со созреванием гуморального иммунитета, увеличивается лишь к 7-дн. возрасту.

Коровье молозиво и молоко обеспечивают новорожденных телят основными питательными веществами и пассивной защитой. Компоненты молозива/молока включают в себя казеин, лактоферрин, белки молочной сыворотки и лактопероксидазу, а также эпителиальные и иммунные клетки (макрофаги, Т- и В-лимфоциты). Эти клетки преодолевают неонатальный кишечный барьер и заселяют периферические и центральные лимфоидные ткани, способствуя развитию иммунитета у телят (Surlis et al., 2018). Молозиво содержит сильнодействующие биологически активные компоненты, которые стимулируют рост (EGF и TGF β) и противодействуют патогенам (провоспалительные цитокины: IL1b, IL6, TNF α и IFN α), усиливают функцию лимфоцитов и способствуют созреванию у молодняка кишечной иммунной системы (Liebler-Tenorio et al., 2002).

Концентрация цитокинов в молозиве выше, чем в зрелом молоке, это способствует выработке секреторного IgA, а также продукции клеток Th1 и Th2 (Kessler et al., 2020). Молозиво подавляет развитие активного иммунитета, поэтому следует раньше приучать молочных телят к комбикорму, учитывая влияние иммуноглобулинов и иммуномодулирующих факторов матери (Wheeler et al., 2010). Таким образом, в дополнение к функции вскармливания потомства, молочная железа играет, по крайней мере, ещё две важные роли: формирование резистентности к кормовым антигенам и комменсальной микробиоте, и активация развития иммунного ответа на патогены.

Поскольку пассивный перенос растворимых и клеточных лактогенных компонентов от матери к телёнку до закрытия у них кишечника (прекращения транспорта макромолекул через кишечный барьер) является средством противoinфекционной защиты, то FPT, из-за ухудшения здоровья матери, позднего кормления телят, кормления некачественным молозивом может вызвать смертность телят перед отъёмом >30% (Butler et al., 2009). Низкое потребление молозива при рождении является фактором риска FPT для всех телят, и телята от более молодых (особенно первородящих) коров имеют более низкие концентрации АТ в сыворотке, по сравнению с телятами, рождёнными от более старых коров, и это также способствует повышению заболеваемости и смертности. Использование коммерческого молозива для прикормки – вполне жизнеспособная стратегия смягчения негативных последствий недостаточности пассивного переноса (Stilwell, Carvalho, 2011).

Большинство молочных телят выращивается на пастеризованном отработанном молоке и заменителях молока (Chamorro et al., 2017) и подвергаются высокому риску негативных последствий для здоровья из-за FPT. Дополнительное кормление молозивом после рождения приводит к снижению риска FPT, снижению заболеваемости и ускорению темпов роста (Palczynski et al., 2020; Abuelo et al., 2021). Защита за счёт пассивного иммунитета достигает у телят пика на 1-е – 2-е сутки, а затем начинает снижаться. Доступные в настоящее время коммерческие заменители молока, как правило, изготавливаются из сухого обезжиренного молока, растительного или животного жира, сухой пахты, сывороточного белка, соевого лецитина и витаминно-минерального премикса (Lora et al., 2019). Хотя их питательная ценность за последние десятилетия улучшилась, в них по-прежнему не хватает иммунологических компонентов и составляющих, благоприятствующих росту/развитию, что приводит к более высокому уровню инфекционных заболеваний у молодняка. Существующая практика кормления молочных телят перед отъёмом должна быть дополнительно оптимизирована путём многократного поения молозивом, а стратегии вакцинации стельных коров нуждаются в совершенствовании.

Существующие вакцины и их эффективность

Вакцинация является важнейшим компонентом управления производством в плане поддержания здоровья крупного рогатого скота. Программы вакцинации требуют знаний о циркулирующих в стадах патогенах, патогенезе и иммунных реакциях, с выбором оптимальных сроков вакцинации и учётом таких факторов, как возраст, состояние здоровья, репродуктивный статус животных и производственный стресс.

Рекомендуется по прибытии скота на откормочную площадку по мере доступности использовать вакцины против респираторных патогенов с генно-модифицированным живым вирусом. Стресс, связанный с транспортировкой, приводит к повышению уровня кортизола и других провоспалительных факторов, которые снижают эффективность вакцин, поэтому целесообразно вводить вакцины перед отправкой скота (Richeson et al., 2019).

Таблица 2. Противовирусные и антибактериальные вакцины и профилактические терапевтические продукты для крупного рогатого скота в регионах США и ЕС

Вакцина/тип	Лицензированный производитель	Эффективность
Аутогенная вакцина/аутогенная бактериальная вакцина	Biomune Company, Cambridge Technologies, Colorado Serum Company, Elanco US, Hennessy Research Associates, Huvepharma, Kennebec River Biosciences, Newport Laboratories, Phibro Animal Health, Texas Vet Lab	
Живая вирусная вакцина BHV1; бактериальные анатоксины <i>H. somnus</i> , <i>M. haemolytica</i> , <i>P. multocida</i> , <i>S. typhimurium</i>	Texas Vet Lab	Непостоянная (Theurer et al, 2015)
Живая вирусная вакцина BHV1; бактериальная вакцина <i>L. interrogans</i> (Hardjo-Pomona)	Boehringer Ingelheim Vetmedica	
Живая вирусная вакцина BHV1; бактериальная вакцина <i>L. interrogans</i> (Pomona)	Diamond Animal Health	
Живая вирусная вакцина BHV1, BVDV; <i>Campylobacter fetus</i> , бактериальная вакцина <i>TL. canicola grippotyphosa hardjo icterohaemorrhagiae pomona</i>	Zoetis	
Живая вирусная вакцина BHV1, BVDV, 9PIV3, BRSV; бактериальная вакцина <i>M. haemolytica</i>	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Elanco US	
Живая вирусная вакцина BHV1, BVDV, PIV3, BRSV; анатоксин <i>M. haemolytica</i>	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Zoetis	
Живая вирусная вакцина BHV1, BVDV, PIV3, BRSV; бактериальный анатоксин <i>M. Haemolytica</i> - <i>P. multocida</i>	Diamond Animal Health	
Живая вирусная вакцина BHV1, BVDV, PIV3, BRSV; бактериальная вакцина <i>L. pomona</i>	Diamond Animal Health	
BRV, инактивированная вирусная вакцина BCoV; <i>C. perfringens</i> тип С, бактериальный анатоксин <i>E. coli</i>	Elanco US, Zoetis	Низкая (Chase, 2018)
Инактивированная вирусная вакцина BRV, BCoV; <i>C. perfringens</i> тип С и D, бактериальный анатоксин <i>E. coli</i>	Intervet	

Продолжение таблицы 2. Противовирусные и антибактериальные вакцины и профилактические терапевтические продукты для крупного рогатого скота в регионах США и ЕС

Вакцина/тип	Лицензированный производитель	Эффективность
Инактивированная вирусная вакцина BRV, BCoV; бактериальная вакцина <i>E. coli</i>	Zoetis	
Живая вирусная вакцина BVDV; <i>C. fetus</i> , <i>L. canicola grippotyphosa hardjo icterohaemorrhagiae pomona</i> бактериальная вакцина	Zoetis	Эффективная (Newcomer et al., 2017)
Живая вирусная вакцина BVDV; <i>L. canicola grippotyphosa hardjo icterohaemorrhagiae pomona</i> бактериальная вакцина	Zoetis	
Живая вирусная вакцина BVDV; <i>M. haemolytica</i> анатоксин	Zoetis	
Вакцина от трихомонады плода, убитые простейшие <i>C. fetus</i> , бактериальная вакцина <i>L. canicola grippotyphosa hardjo icterohaemorrhagiae pomona</i>	Boehringer Ingelheim Elanco US	Vetmedica,
Бактериальный анатоксин <i>C. botulinum</i> тип С	United Vaccines	Непостоянная (Walz et al., 2018)
Бактериальный анатоксин <i>C. chauvoei septicum haemolyticum novyi sordellii perfringens</i> типы С и D	Boehringer Ingelheim Intervet, Zoetis	Vetmedica, Низкая-умеренная (Lalsiamthara, Lee, 2017)
Бактериальный анатоксин <i>C. chauvoei septicum haemolyticum novyi sordellii perfringens</i> типы С и D, <i>H. somnus</i>	Intervet	
Бактериальный анатоксин <i>C. chauvoei septicum haemolyticum novyi sordellii perfringens</i> типы С и D, <i>M. haemolytica</i>	Zoetis	
Бактериальный анатоксин <i>C. chauvoei septicum haemolyticum-novyi sordellii tetani perfringens</i> типы С и D	Intervet	
Бактериальный анатоксин <i>C. chauvoei septicum haemolyticum novyi tetani perfringens</i> типы С и D	Intervet	
Бактериальный анатоксин <i>C. chauvoei septicum novyi</i>	Colorado Serum Company	
Бактериальный анатоксин <i>C. chauvoei septicum novyi sordellii</i>	Colorado Serum Company	
Бактериальный анатоксин <i>C. chauvoei septicum novyi sordellii perfringens</i> типы С и D	Boehringer Ingelheim Elanco US, Intervet, Zoetis	Vetmedica,
Живая вирусная вакцина BHV1, BVDV, PIV3, BRSV; бактериальная вакцина <i>M. haemolytica</i>	Boehringer Ingelheim Elanco US	Vetmedica,
Живая вирусная вакцина BHV1, BVDV, PIV3, BRSV; анатоксин <i>M. haemolytica</i>	Boehringer Ingelheim Zoetis	Vetmedica,
Живая вирусная вакцина BHV1, BVDV, PIV3, BRSV; бактериальный анатоксин <i>M. Haemolytica - P. multocida</i>	Diamond Animal Health	
Живая вирусная вакцина BHV1, BVDV, PIV3, BRSV; бактериальная вакцина <i>L. pomona</i>	Diamond Animal Health	
BRV, инактивированная вирусная вакцина BCoV; <i>C. perfringens</i> тип С, бактериальный анатоксин <i>E. coli</i>	Elanco US, Zoetis	Низкая (Chase, 2018)

Продолжение таблицы 2. Противовирусные и антибактериальные вакцины и профилактические терапевтические продукты для крупного рогатого скота в регионах США и ЕС

Вакцина/тип	Лицензированный производитель	Эффективность
Инактивированная вирусная вакцина BRV, BCoV; бактериальная вакцина <i>E. coli</i>	Zoetis	
Живая вирусная вакцина BVDV; <i>C. fetus</i> , <i>L. canicola grippotyphosa hardjo icterohaemorrhagiae pomona</i> бактериальная вакцина	Zoetis	Эффективная (Newcomer et al., 2017)
Бактериальный анатоксин <i>C. chauvoei septicum novyi sordellii perfringens</i> типы С и D, <i>H. somnus</i>	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Intervet, Zoetis	
Бактериальный анатоксин <i>C. chauvoei septicum novyi sordellii perfringens</i> типы С и D, <i>M. haemolytica</i>	Zoetis	
Бактериальный анатоксин <i>C. chauvoei septicum novyi sordellii perfringens</i> типы С и D, <i>Moraxella bovis</i>	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Intervet	
Бактериальный анатоксин <i>C. perfringens</i> тип С, <i>E. coli</i>	Elanco US, Intervet, Zoetis	Эффективная (Uzal et al., 2012)
Бактериальный анатоксин <i>C. perfringens</i> типы С и D	Elanco US, Intervet, Zoetis	
Бактериальный анатоксин <i>C. perfringens</i> типы С и D <i>tetani</i>	Intervet	
Бактериальный анатоксин <i>C. tetani perfringens</i> тип D, <i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	Colorado Serum Company	
Бактериальный анатоксин <i>C. pseudotuberculosis</i>	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Colorado Serum Company	Эффективная (Zaragoza et al., 2019)
Бактериальный анатоксин <i>E. coli</i>	Meril	Непостоянная (Moussa et al., 2016)
Бактериальный анатоксин <i>H. somnus</i> , <i>M. haemolytica</i> , <i>P. multocida</i>	Texas Vet Lab	Непостоянная
Бактериальный анатоксин <i>H. somnus</i> , <i>M. haemolytica</i> , <i>P. multocida</i> , <i>S. typhimurium</i>	Texas Vet Lab	
Бактериальный экстракт-анатоксин <i>M. haemolytica</i>	Elanco US	
Бактериальный анатоксин <i>M. haemolytica</i>	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Elanco US, Zoetis	
Бактериальный анатоксин <i>M. haemolytica</i> , <i>P. multocida</i>	American Animal Health, Meril	
Анатоксин - бактериальный экстракт <i>P. multocida M. haemolytica</i>	Boehringer Ingelheim Vetmedica	
Бактериальный анатоксин <i>S. typhimurium</i>	S. Immvac	
Бактериальный анатоксин <i>S. aureus</i>	Hygieia Biological Laboratories	
Анатоксин <i>C. botulinum</i> тип В	Neogen	
Анатоксин <i>C. perfringens</i> тип А	Elanco US, Intervet	
Анатоксин <i>C. perfringens</i> тип С	Colorado Serum Company	
Анатоксин <i>C. perfringens</i> тип D	Colorado Serum Company	
Анатоксин <i>C. perfringens</i> тип D <i>tetanus</i>	Colorado Serum Company	
Анатоксин <i>C. perfringens</i> типы С и D	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Colorado Serum Company	
Анатоксин <i>C. perfringens</i> типы С и D <i>tetanus</i>	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Colorado Serum Company	
Анатоксин <i>C. perfringens D tetanus</i>	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Colorado Serum Company, Intervet, Zoetis, Merck, Santa Cruz Animal Health	Эффективная (Uzal, 2012)

Предприняты значительные усилия для оценки эффективности вакцинации против BRDC с использованием BCG (Langel et al., 2019; Buddle, 2001). Метаанализ данных об эффективности вакцинации от BRDC коммерчески доступными вирусными вакцинами для снижения заболеваемости и смертности продемонстрировал различные результаты. Риск смертности/заболеваемости BRDC снижали вакцины BHV-1 и BVDV. Экспериментальные испытания не показали различий в снижении риска заболеваемости или смертности между телятами, вакцинированными BRSV, PI3 и телятами контрольной группы (Nugent et al., 2017).

Несмотря на то, что для крупного рогатого скота доступно множество лицензированных вакцин и профилактических терапевтических продуктов (табл. 2), данные об эффективности существующих вакцин ограничены и насыщены повторами. Таким образом, большинство вакцин, демонстрируя некоторую эффективность, ещё нуждаются в дальнейшей оптимизации и более глубоком определении иммунного ответа в различных возрастных и производственных группах скота. Не определены оптимальные сроки вакцинации стельных коров, а охват поголовья некоторыми вакцинами остаётся недостаточным. Пероральная вакцинация аттенуированными патогенами обеспечивает более сильный и продолжительный иммунитет, но необходимо детальное изучение молекулярных механизмов, используемых каждым патогеном, иммуносупрессивные механизмы и учёт факторов производственной среды.

Антимикробная и вспомогательная терапия крупного рогатого скота

Лечение BRD и поноса у КРС проводится в основном за счёт применения противомикробных препаратов (Constable, 2009; Foster et al., 2019). В развитие BRD вовлечено множество бактерий, лечение обычно включает в себя эмпирическую антимикробную терапию, в том числе применение препаратов разных классов, из которых наиболее часто используются пенициллины, тетрациклины, макролиды и хинолоны (Fulton, 2009). Даже если клинические симптомы проявляются лишь у небольшой части животных, лечение применяется ко всему поголовью, что способствует улучшению контроля над патогенами и выживаемости животных (De Briyne et al., 2014).

Однако такой (метафилактический) подход может привести к инвазии в пищевую цепь и производственную среду факторов устойчивости (бактерий и генов) к противомикробным препаратам AMR. Раннее выявление и лечение больных животных позволяет использовать меньшие дозы противомикробных препаратов, что снижает риск AMR (Nickell, White, 2010).

Окситетрациклин и сульфакхлорпиридиазин, вводимые парентерально, и амоксициллин, хлортетрациклин, неомицин, окситетрациклин, стрептомицин, сульфакхлорпиридиазин, сульфаметазин и тетрациклин, вводимые перорально, для лечения энтерита одобрены FDA, вызванного *E. coli* (колибактериоза) (Foster et al., 2019). Оптимально дополнительное проведение терапии препаратами галофугинона, азитромицина и лазалоцида (Nickell, White, 2010).

Результаты наблюдения за увеличением частоты AMR у телят с диареей, получавших пенициллин, хлорамфеникол и неомицин, с замедлением роста и мальабсорбцией (недостатке всасывания нутриентов в тонкой кишке) против контрольной группы здоровых телят, позволяют предположить, что использование противомикробных препаратов должно быть консервативным (Lhermie et al., 2017; Foster et al., 2019). Также необходимо отметить, что отсутствие высокоэффективных вакцин для скота против большинства патогенов заставляет искать вспомогательные и комплексные стратегии улучшения и поддержания здоровья молодняка и коров.

Дополнительные методы лечения, направленные на минимизацию воздействия патогенов и улучшение неспецифической резистентности организма, включают в себя оптимальный рацион питания и подкормку микроэлементами, обеспечение телят достаточным количеством молозива/молока и кормление малыми дозами для оптимального переваривания, обезболивающие и противовоспалительные препараты (включая мелоксикам и нестероидные противовоспалительные средства) для облегчения признаков воспаления кишечника, про- и пребиотики, пассивная иммунная терапия. Становится всё более очевидным, что для оптимизации восстановления повреждённого кишечника необходимо обеспечение питательными, иммунными и метаболическими/ростовыми факторами, присутствующими в свежем коровьем молоке. Одновременный приём молока и растворов для пероральной регидратации (ORT) приводит к улучшению состояния кишечника (Foster et al., 2019).

Для стимуляции врождённого иммунитета и в дополнение к «тренировке» неспецифического иммунитета, применяется новый подход - аэрозольная вакцинация вакциной

BCG, что позволяет снизить частоту болезней у молодых телят до того момента, когда их адаптивная иммунная система достаточно созреет (Morley et al., 2005).

В настоящее время в качестве противоинфекционной терапии пробиотики не рекомендуются, но их можно давать животным (с кормом или без него) с целью улучшить продуктивность или повысить устойчивость к кишечным патогенам (McDaniel et al., 2014)[76]. Так, добавка молочнокислых бактерий (*Lactobacillus rhamnosus* GG) телятам не снижала распространённость *C. parvum* и вызывала дополнительно диарею (Guerra-Maupome et al., 2019), в то же время добавка вакцины *E. coli* Nissle 1917 телятам приводила к снижению частоты диареи (Weese., Rousseau, 2005).

Антитела IgY желтка куриного яйца, полученные от цыплят, иммунизированных против определённых микробов, эффективно защищали телят от нескольких патогенов (BCoV, RV, CoV, BRSV, энтеротоксигенной кишечной палочки, сальмонелл) (Von Buenau et al., 2005; Abbas et al., 2019). Несколько продуктов АТ IgY для телят коммерчески доступны. Комбинированное лечение с использованием про-, пребиотиков и АТ IgY успешно снижает диарею. Комбинация *Lactobacillus acidophilus*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium thermophilum*, *Enterococcus faecium* и *Bifidobacterium longum*, пребиотиков (RFC-MOS, FOS), древесного угля и сухого яичного белка от кур, гипериммунизированных антигенами *E. coli* K99+, *S. enterica* типов *Typhimurium* и *Dublin*, CoV и RV, привела к снижению заболеваемости телят диареей в течение первых 3-х недель жизни (25% против 51 в контрольной группе) (Vega et al., 2015).

Дополнительные методы лечения для уменьшения количества патогенных бактерий (таких, как сальмонелла) включают в себя поддержание низкого уровня рН сыворотки добавки короткоцепочечных жирных кислот (ацетат и пропионат), гомеопатическое лечение (например, подофиллум или орегано), использование кишечных «защитных средств» и абсорбентов (таких как каолин, активированный аттапульгит, пектин и активированный уголь), введение средств, снижающих перистальтику кишечника, таких как N-бутилбромид гиосцина или атропин, парентеральное введение экстрактов клеточных стенок микобактерий.

Таким образом, пока не существует терапевтических средств (за исключением IgY, ОРТ и антибиотиков), доступных для широкого применения, которые могли бы радикально улучшить здоровье дойного скота. Вероятно, наиболее практически эффективный подход должен основываться на комбинированной терапии с поддержкой пассивной иммунной защиты, вакцинации и дополнительного лечения с использованием пробиотиков/пробиотических продуктов и минерально-витаминных комплексов.

Заключение

Недостаточность знаний о механизмах формирования иммунного статуса у крупного рогатого скота и набора инструментов для иммунологических исследований препятствуют достижению прогресса в повышении уровня здоровья коров и жизнеспособности молодняка. Особенно сложно поддерживать здоровье новорожденных молочных телят (из-за незрелости иммунитета) и дойных коров в транзитный период (из-за метаболической и иммунной дисфункции). Крайне важна дальнейшая оценка и оптимизация современных вакцин в ходе полевых испытаний. Метагеномные исследования механизмов взаимодействия комменсальных и пробиотических бактерий и факторов иммунной системы скота помогут найти новые средства борьбы с инфекционными и воспалительными заболеваниями животных.

Обеспечение в достаточном количестве молозивом и молоком в первую неделю жизни и оптимизация кормления способствуют развитию системы иммунитета и помогают поддерживать устойчивость молодняка к воздействию патогенов. Регулярная иммунизация и разработка отечественных эффективных вакцин должны составлять основу национальной стратегии борьбы против наиболее опасных патогенов. Проведение дополнительных исследований для определения оптимальных сроков вакцинации и применения вакцин и адъювантов (микроэлементов, пробиотиков и т.д.) позволит улучшить протоколы применения вакцин (например, вакцинация стрессированного перевезённого скота). Комбинация доступных вспомогательных стратегий, включая кормление про- и пребиотиков, IgY-АТ, контроль рН сычуга и сохранение целостности эпителия, а также минимизация использования синтетических генно-инженерных препаратов могут оказывать положительное влияние на эффективность производственных процессов.

References

1. Abbas A.T., El-Kafrawy S.A., Sohrab S.S., Azhar E. IgY antibodies for the immunoprophylaxis and therapy of respiratory infections. *Hum. Vac. Immunother.* 2019. 15: 264-275. DOI: 10.1080/21645515.2018.1514224
2. Abuelo A., Cullens F., Hanes A., Brester J.L. Impact of 2 versus 1 colostrum meals on failure of transfer of passive immunity, pre-weaning morbidity and mortality, and performance of dairy calves in a large dairy herd. *Animals (Basel)*. 2021. 11(3): 782. DOI:10.3390/ani11030782
3. Ackermann M.R., Derscheid R., Roth J.A. Innate immunology of bovine respiratory disease. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2010. 26(2): 215-228. DOI: 10.1016/j.cvfa.2010.03.001
4. Aditya S., Humer E., Pourazad P., Khiaosa-Ard R., Huber J., Zebeli Q. Intramammary infusion of *Escherichia coli* lipopolysaccharide negatively affects feed intake, chewing, and clinical variables, but some effects are stronger in cows experiencing subacute rumen acidosis. *J. Dairy Sci.* 2017. 100(2): 363-1377. DOI: 10.3168/jds.2016-11796
5. Al Naib A., Mamo S., O'Gorman G.M., Lonergan P., Swales A., Fair T. Regulation of non-classical major histocompatibility complex class I mRNA expression in bovine embryos. *J. Repr. Immun.* 2011. 91(1-2): 31-40. DOI: 10.1016/j.jri.2011.05.005
6. Arzt J., Baxt B., Grubman M.J., Jackson T., Juleff N., Rhyan J., Rieder E., Waters R., Rodriguez L.L. The pathogenesis of foot-and-mouth disease II: viral pathways in swine, small ruminants, and wildlife; myotropism, chronic syndromes, and molecular virus-host interactions. *Transb. Emerg. Disease.* 2011. 58(4): 305-326. DOI: 10.1111/j.1865-1682.2011.01236.x
7. Ayalew S., Confer A.W., Shrestha B., Wilson A.E., Montelongo M. Proteomic analysis and immunogenicity of *Mannheimia haemolytica* vesicles. *Clin. Vac. Immun.* 2013. 20(2): 191-196. DOI: 10.1128/CVI.00622-12
8. Bai M., Liu H., Xu K., Oso A.O., Wu X., Liu G., Tossou M.C., Al-Dhabi N.A., Duraipandiyar V., Xi Q., Yin Y. A review of the immunomodulatory role of dietary tryptophan in livestock and poultry. *Amino Acids.* 2017. 49(1): 67-74. DOI: 10.1007/s00726-016-2351-8
9. Bannerman D.D. Pathogen-dependent induction of cytokines and other soluble inflammatory mediators during intramammary infection of dairy cows. *J. Anim. Sci.* 2009. 87(13): 10-25. DOI: 10.2527/jas.2008-1187
10. Barrington G.M., Parish S.M. Bovine neonatal immunology. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2001. 17(3): 463-476. DOI: 10.1016/s0749-0720(15)30001-3
11. Belluzzi S., Galeotti M., Eutizi C.M., Castagnetti C. The correlation between mast cells and some inflammatory mediators in the bovine endometrium. *Vet. Res. Comm.* 2004. 28(1): 165-168. DOI: 10.1023/b:verc.0000045397.58562.6b
12. Benedictus L., Thomas A.J., Jorritsma R., Davies C.J., Koets A.P. Two-way calf to dam major histocompatibility class I compatibility increases risk for retained placenta in cattle. *Am. J. Repr. Imm.* 2012. 67(3): 224-230. DOI:10.1111/j.1600-0897.2011.01085.x
13. Borghesi L., Milcarek C. Innate versus adaptive immunity: a paradigm past its prime? *Canc. Res.* 2007. 67(9): 3989-3993. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0182
14. Brandtzaeg P. Potential of nasopharynx-associated lymphoid tissue for vaccine responses in the airways. *Am. J. Resp. Crit. Care Medicals.* 2011. 183(12): 1595-1604. DOI: 10.1164/rccm.201011-1783OC
15. Brown W.C., Rice-Ficht A.C., Estes D.M. Bovine type 1 and type 2 responses. *Vet. Imm. Immunopath.* 1998. 63(1-2): 45-55. DOI:10.1016/s0165-2427(98)00081-6
16. Brulc J.M., Antonopoulos D.A., Miller M.E., Wilson M.K., Yannarell A.C., Dinsdale E.A., Edwards R.E., Frank E.D., Emerson J.B., Wacklin P., Coutinho P.M., Henrissat B., Nelson K.E., White B.A. Gene-centric metagenomics of the fiber-adherent bovine rumen microbiome reveals forage specific glycoside hydrolases. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2009. 106(6): 1948-1953. DOI: 10.1073/pnas.0806191105
17. Buddle B.M. Vaccination of cattle against Lora I., Gottardo F., Bonfanti L., Stefani A.L., Soranzo E., Dall'Ava B., Capello K., Martini M., Barberio A. Transfer of passive immunity in dairy calves: the effectiveness of providing a supplementary colostrum meal in addition to nursing from the dam. *Animal.* 2019. 13(11): 2621-2629. DOI: 10.1017/S1751731119000879
18. Butler J.E., Zhao Y., Sinkora M., Wertz N., Kacskovics I. Immunoglobulins, antibody repertoire and B cell development. *Dev. Comp. Imm.* 2009. 33(3): 321-333. DOI: 10.1016/j.dci.2008.06.015
19. Calder P.C. Editorial: Fat chance to enhance B cell function. *J. Leuk. Biol.* 2013. 93(4): 457-459. DOI: 10.1189/jlb.1212646
20. Caroprese M., Marzano A., Entrican G., Wattedegera S., Albenzio M., Sevi A. Immune response of cows fed polyunsaturated fatty acids under high ambient temperatures. *J. Dairy Sci.* 2009. 92(6): 2796-2803. DOI: 10.3168/jds.2008-1809
21. Caroprese M., Albenzio M., Marino R., Santillo A., Sevi A. Dietary glutamine enhances immune responses of dairy cows under high ambient temperature. *J. Dairy Sci.* 2013. 96(5): 3002-3011. DOI: 10.3168/jds.2012-6306
22. Chamorro M.F., Cernicchiaro N., Haines D.M. Evaluation of the effects of colostrum replacer supplementation of the milk replacer ration on the occurrence of disease, antibiotic therapy, and performance of pre-weaned dairy calves. *J. Dairy Sci.* 2017. 100(2): 1378-1387. DOI: 10.3168/jds.2016-11652

23. Chase C., Kaushik R.S. Mucosal immune system of cattle: all immune responses begin here. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2019. 35(3): 431-451. DOI: 10.1016/j.cvfa.2019.08.006
24. Chase C.C. Autogenous vaccines: current use in the field in the U.S. cattle and hog industry. *Dev. Biol. (Basel)*. 2004. 117: 69-71.
25. Chase C. Enteric immunity: happy gut, healthy animal. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2018. 34(1): 1-18. DOI: 10.1016/j.cvfa.2017.10.006
26. Chen W., Alley M.R., Manktelow B.W., Slack P. Mast cells in the bovine lower respiratory tract: morphology, density and distribution. *Brit. Vet. J.* 1990. 146(5): 425-436. DOI:10.1016/0007-1935(90)90031-W
27. Connelley T., MacHugh N.D., Burrells A., Morrison W.I. Dissection of the clonal composition of bovine alpha T cell responses using T cell receptor Vbeta subfamily-specific PCR and heteroduplex analysis. *J. Imm. Meth.* 2008. 335(1-2): 28-40. DOI: 10.1016/j.jim.2008.02.015
28. Constable P.D. Treatment of calf diarrhea: antimicrobial and ancillary treatments. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2009. 25(1): 101-120. DOI:10.1016/j.cvfa.2008.10.012
29. Cunha P., Vern Y.L., Gitton C., Germon P., Foucras G., Rainard P. Expansion, isolation and first characterization of bovine Th17 lymphocytes. *Sci. Rep.* 2019. 9(1): 16115. DOI: 10.1038/s41598-019-52562-2
30. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J. Clin. Imm.* 2001. 21(5): 303-309. DOI: 10.1023/a:1012241117984
31. De Briyne N., Atkinson J., Pokludová L., Borriello S.P. Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. *Vet. Rec.* 2014. 175(13): 325. DOI: 10.1136/vr.102462
32. Derakhshani H., De Buck J., Mortier R., Barkema H.W., Krause D.O., Khafipour E. The features of fecal and ileal mucosa-associated microbiota in dairy calves during early infection with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis. *Front. Immun.* 2016. 7: 426. DOI:10.3389/fmicb.2016.00426
33. Endsley J.J., Roth J.A., Ridpath J., Neill J. Maternal antibody blocks humoral but not T cell responses to BVDV. *Biologicals.* 2003. 31(42): 123-125. DOI: 10.1016/s1045-1056(03)00027-7
34. Eschbaumer M., Stenfeldt C., Rekant S.I., Pacheco J. M., Hartwig E. J., Smoliga G. R., Kenney M. A., Golde W. T., Rodriguez L. L., Arzt J. Systemic immune response and virus persistence after foot-and-mouth disease virus infection of naïve cattle and cattle vaccinated with a homologous adenovirus-vectored vaccine. *BMC Vet. Res.* 2016. 12: 205. DOI: 10.1186/s12917-016-0838-x
35. Ezzat Alnakip M., Quintela-Baluja M., Böhme, K., Fernández-No I., Caamaño-Antelo S., Calo-Mata P., Barros-Velázquez J. The immunology of mammary gland of dairy ruminants between healthy and Brandtzaeg P. potential of nasopharynx-associated lymphoid tissue for vaccine responses in the airways. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2011. 183(12): 1595-1604. DOI: 10.1164/rccm.201011-1783OC
36. Ferluga J., Yasmin H., Al-Ahdal M.N., Bhakta S., Kishore U. Natural and trained innate immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunobiology.* 2020. 225(3): 151951. DOI: 10.1016/j.imbio.2020.151951
37. Foster D., Jacob M., Stowe D., Smith G. Exploratory cohort study to determine if dry cow vaccination with a *Salmonella* Newport bacterin can protect dairy calves against oral *Salmonella* challenge. *J. Vet. Intern. Med.* 2019. 33(4): 1796-1806. DOI: 10.1111/jvim.15529
38. Fulton R.W. Bovine respiratory disease research (1983-2009). *Anim. Health Res. Rev.* 2009. 10(2): 131-139. DOI: 10.1017/S146625230999017X
39. Fulton R.W., Herd H.R., Sorensen N.J., Confer A.W., Ritchey J.W., Ridpath J.F., Burge L.J. Enteric disease in postweaned beef calves associated with bovine coronavirus clade 2. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2015. 27(1): 97-101. DOI: 10.1177/1040638714559026
40. Galyean M.L., Perino L.J., Duff G.C. Interaction of cattle health/immunity and nutrition. *J. Anim. Sci.* 1999. 77(5): 120-1134. DOI: 10.2527/1999.7751120x
41. Gomez D.E., Galvão K.N., Rodriguez-Lecompte J.C., Costa M.C. The cattle microbiota and the immune system: an evolving field. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2019. 35(3): 485-505. DOI: 10.1016/j.cvfa.2019.08.002
42. Guerra-Maupome M., Vang D.X., McGill J.L. Aerosol vaccination with Bacille Calmette-Guerin induces a trained innate immune phenotype in calves. *PLoS One.* 2019. 14(2): e0212751. DOI: 10.1371/journal.pone.0212751
43. Gulbe G., Pilmane M., Saulīte V., Doniņa S., Jermolajevs J., Peškova L., Valdovska A. Cells and cytokines in milk of subclinically infected bovine mammary glands after the use of immunomodulatory composition GLP 810. *Med. Inflamm.* 2020. 8238029: 1-5. DOI: 10.1155/2020/8238029
44. Gyax M., Hirni H., Zwahlen R., Lazary S., Blum J.W. Immune functions of veal calves fed low amounts of iron. *Zentralb. Veter. A.* 1993. 40(5): 345-358. DOI:10.1111/j.1439-0442.1993.tb00638.
45. Haubold S., Kröger-Koch C., Starke A., Tuchscherer A., Tröscher A., Kienberger H., Rychlik M., Bernabucci U., Trevisi E., Hammon H.M. Effects of abomasal infusion of essential fatty acids and conjugated linoleic acid on performance and fatty acid, antioxidative, and inflammatory status in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2020. 103(1): 972-991. DOI: 10.3168/jds.2019-17135
46. Hemingway R.G. The influences of dietary selenium and vitamin E intakes on milk somatic cell counts and mastitis in cows. *Vet. Res. Comm.* 1999. 23(8): 481-499. DOI: 10.1023/a:1006362422945
47. Heyland D.K., Dhaliwal R., Day A.G., Muscedere J., Drover J., Suchner U., Cook D. Canadian critical care trials group.reducing deaths due to oxidative stress (REDOXS study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Proc. Nutr. Soc.* 2006. 65(3): 250-263.

- DOI: 10.1079/pns2006505
48. Holschbach C.L., Peek S.F. Salmonella in dairy cattle. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2018. 34(1): 133-154. DOI: 10.1016/j.cvfa.2017.10.005
 49. Hungate R. E. *The rumen and its microbes*. Elsevier, 2013. P.1-147.
 50. Ikebuchi R., Konnai S., Shirai T., Sunden Y., Murata S., Onuma M., Ohashi K. Increase of cells expressing PD-L1 in bovine leukemia virus infection and enhancement of anti-viral immune responses in vitro via PD-L1 blockade. *Vet. Res.* 2011. 42(1): 103. DOI: 10.1186/1297-9716-42-103
 51. Inman C.F., Haverson K., Konstantinov S.R., Jones P.H., Harris C., Smidt H., Miller B., Bailey M., Stokes C. Rearing environment affects development of the immune system in neonates. *Clin. Exp. Immun.* 2010. 160(3): 431-439. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04090.x
 52. Ismail Z.B. Mastitis vaccines in dairy cows: Recent developments and recommendations of application. *Vet. World.* 2017. 10(9): 1057-1062. DOI: 10.14202/vetworld.2017.1057-1062
 53. Kessler E.C., Bruckmaier R.M., Gross J.J. Colostrum composition and immunoglobulin G content in dairy and dual-purpose cattle breeds. *J. Anim. Sci.* 2020. 98(8): 237. DOI: 10.1093/jas/skaa237
 54. Kim D., Yoo S.A., Kim W.U. Gut microbiota in autoimmunity: potential for clinical applications. *Arch. Pharm. Res.* 2016. 39(11): 1565-1576. DOI: 10.1007/s12272-016-0796-7
 55. Ko A.I., Goarant C., Picardeau M. Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat. Rev. Microb.* 2009. 7(10): 736-747. DOI: 10.1038/nrmicro2208
 56. Konnai S., Murata S., Ohashi K. Immune exhaustion during chronic infections in cattle. *Vet. Med. Sci.* 2017. 79(1): 1-5. DOI: 10.1292/jvms.16-0354
 57. Korhonen H., Marnila P., Gill H.S. Milk immunoglobulins and complement factors. *Brit. J. Nutr.* 2000. 84(1): 75-80. DOI: 10.1017/s0007114500002282
 58. Küther K., Audigé L., Kube P., Welle M. Bovine mast cells: distribution, density, heterogeneity, and influence of fixation techniques. *Cell. Tissue Res.* 1998. 293(1): 111-119. DOI: 10.1007/s004410051103
 59. Kvidera S.K., Horst E.A., Abuajamieh M., Mayorga E.J., Fernandez M.V, Baumgard L.H. Glucose requirements of an activated immune system in lactating Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 2017. 100(3): 2360-2374. DOI: 10.3168/jds.2016-12001
 60. Lalsiamthara J., Lee J.H. Development and trial of vaccines against Brucella. *J. Vet. Sci.* 2017. 18(1): 281-290. DOI: 10.4142/jvs.2017.18.S1.281
 61. Langel S.N., Paim F.C., Alhamo M.A., Buckley A., Van Geelen A., Lager K.M., Vlasova A.N., Saif L.J. Stage of gestation at porcine epidemic diarrhea virus infection of pregnant swine impacts maternal immunity and lactogenic immune protection of neonatal suckling piglets. *Front. Immun.* 2019. 10: 727. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00727
 62. Leite F.L., Eslabão L.B., Pesch B., Bannantine J.P., Reinhardt T.A., Stabel J.R. ZAP-70, CTLA-4 and proximal T cell receptor signaling in cows infected with Mycobacterium avium subsP. Paratuberculosis. *Vet. Imm. Immunopath.* 2015. 167(1-2): 15-21. DOI: 10.1016/j.vetimm.2015.06.017
 63. Leitner G., Yadlin B., Glickman A., Chaffer M., Saran A. Systemic and local immune response of cows to intramammary infection with Staphylococcus aureus. *Res. Vet. Sci.* 2000. 69(2): 181-184. DOI: 10.1053/rvsc.2000.0409
 64. Lettat A., Benchaar C. Diet-induced alterations in total and metabolically active microbes within the rumen of dairy cows. *PLoS One.* 2013. 8(4): e60978. DOI: 10.1371/journal.pone.0060978
 65. Levings R.L., Roth J.A. Immunity to bovine herpesvirus 1: I. Viral lifecycle and innate immunity. *Anim. Health Res. Rev.* 2013. 14(1): 88-102. DOI: 10.1017/S1466252313000042
 66. Lhermie G., Toutain P.L., El Garch F., Bousquet-Mélou A., Assié S. Implementing precision antimicrobial therapy for the treatment of bovine respiratory disease: current limitations and perspectives. *Front. Vet. Sci.* 2017. 4: 143. DOI: 10.3389/fvets.2017.00143
 67. Liebler-Tenorio E.M., Riedel-Caspari G., Pohlenz J.F. Uptake of colostrum leukocytes in the intestinal tract of newborn calves. *Vet. Imm. Immunopath.* 2002. 85(1-2): 33-40. DOI: 10.1016/s0165-2427(01)00404-4
 68. Lora I., Gottardo F., Bonfanti L., Stefani A.L., Soranzo E., Dall'Ava B., Capello K., Martini M., Barberio A. Transfer of passive immunity in dairy calves: the effectiveness of providing a supplementary colostrum meal in addition to nursing from the dam. *Animals.* 2019. 13(11): 2621-2629. DOI:
 69. Maeda Y., Ohtsuka H., Tomioka M., Oikawa M. Effect of progesterone on Th1/Th2/Th17 and regulatory T cell-related genes in peripheral blood mononuclear cells during pregnancy in cows. *Vet. Res. Comm.* 2013. 37(1): 43-49. DOI: 10.1007/s11259-012-9545-7
 70. Malmuthuge N., Li M., Goonewardene L.A., Oba M., Guan L.L. Effect of calf starter feeding on gut microbial diversity and expression of genes involved in host immune responses and tight junctions in dairy calves during weaning transition. *J. Dairy Sci.* 2013. 96(5): 3189-3200. DOI: 10.3168/jds.2012-6200
 71. Malmuthuge N., Li M., Fries P., Griebel P.J., Guan L.L. Regional and age dependent changes in gene expression of Toll-like receptors and key antimicrobial defence molecules throughout the gastrointestinal tract of dairy calves. *Vet. Imm. Immunopath.* 2012. 146(1): 18-26. DOI: 10.1016/j.vetimm.2012.01.010
 72. Mansouri-Attia N., Oliveira L.J., Forde N., Fahey A.G., Browne J.A., Roche J.F., Sandra O., Reinaud P., Lonergan P., Fair T. Pivotal role for monocytes/macrophages and dendritic cells in maternal immune response to the

- developing embryo in cattle. *Biol. Reprod.* 2012. 87(5): P.2123. DOI: 10.1095/biolreprod.112.101121
73. Matthews C., Crispie F., Lewis E., Reid M., O'Toole P.W., Cotter P.D. The rumen microbiome: a crucial consideration when optimising milk and meat production and nitrogen utilisation efficiency. *Gut Microbes.* 2019. 10(2): 115-132. DOI: 10.1080/19490976.2018.1505176
 74. Maunsell F.P., Chase C. Mycoplasma bovis: interactions with the immune system and failure to generate an effective immune response. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2019. 35(3): 471-483. DOI: 10.1016/j.cvfa.2019.08.003
 75. McClenahan D.J., Sotos J.P., Czuprynski C.J. Cytokine response of bovine mammary gland epithelial cells to Escherichia coli, coliform culture filtrate, or lipopolysaccharide. *Am. J. Vet. Res.* 2005. 66(9): 1590-1597. DOI: 10.2460/ajvr.2005.66.1590
 76. McDaniel C.J., Cardwell D.M., Moeller R.B., Gray G.C. Humans and cattle: a review of bovine zoonoses. *Vect.-Borne Zoon. Dis.* 2014. 14(1): 1-19. DOI: 10.1089/vbz.2012.1164
 77. McGill J.L., Sacco R.E., The immunology of bovine respiratory disease: recent advancements. *Vet. Clin. North Amer. Food Anim. Pract.* 2020. 36(2): 333-348. DOI: 10.1016/j.cvfa.2020.03.002
 78. Meade K.G. Advances in bovine immunology—new tools and new insights to tackle old foes. *Front. Immun.* 2015. 6: 71. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00071
 79. Meglia G.E., Johannisson A., Petersson L., Waller K.P. Changes in some blood micronutrients, leukocytes and neutrophil expression of adhesion molecules in periparturient dairy cows. *Acta Vet. Scand.* 2001. 42(1): 139-150. DOI: 10.1186/1751-0147-42-1
 80. Morley P.S., Apley M.D., Besser T.E., Burney D.P., Fedorka-Cray P.J., Papich M.G., Traub-Dargatz J.L., Weese J.S. Antimicrobial drug use in veterinary medicine. *J. Vet. Intern. Med.* 2005. 19(4): 617-629. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02739.x>
 81. Moussa I.M., Ali M.S., Hessain A.M., Kabli S.A., Hemeg H.A., Selim S.A. Vaccination against Corynebacterium pseudotuberculosis infections controlling caseous lymphadenitis (CLA) and oedematous skin disease. *Saudi J. Biol. Sci.* 2016. 23(6): 718-723. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.06.005
 82. Nagai K., Otomaru K., Ogawa R., Oishi S., Wataya K., Honkawa Y., Iwamoto Y., Ando T., Hyakutake K., Shirahama H., Habiby G., Kubota C. Effect of combined vaccination for Pasteurella multocida, Mannheimia haemolytica, and Histophilus somni to prevent respiratory diseases in young Japanese Black calves in the field. *J. Vet. Med. Sci.* 2019. 81(9): 1355-1358. DOI: 10.1292/jvms.19-0256
 83. Neeffjes J., Jongsma M.L., Paul P., Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nature Rev. Imm.* 2011. 11(12): 823-836. DOI: 10.1038/nri3084
 84. Nelson C.D., Reinhardt T.A., Lippolis J.D., Sacco R.E., Nonnecke B.J. Vitamin D signaling in the bovine immune system: a model for understanding human vitamin D requirements. *Nutrients.* 2012. 4(3): 181-196. DOI: 10.3390/nu4030181
 85. Nene V., Svitek N., Toye P., Golde W.T., Barlow J., Harndahl M., Buus S., Nielsen M., Designing bovine T cell vaccines via reverse immunology. *Ticks Tick-Borne Diseases.* 2012. 3(3): 188-192. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2011.12.001
 86. Newcomer B.W., Chamorro M.F., Walz P.H. Vaccination of cattle against bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Microb.* 2017. 206(4): 78-83. DOI: 10.1016/j.vetmic.2017.04.003
 87. Nickell J.S., White B.J. Metaphylactic antimicrobial therapy for bovine respiratory disease in stocker and feedlot cattle. *Vet. Clin. North Amer. Food Anim. Pract.* 2010. 26(2): 285-301. DOI: 10.1016/j.cvfa.2010.04.006
 88. Novák K. Functional polymorphisms in Toll-like receptor genes for innate immunity in farm animals. *Vet. Imm. Immunopath.* 2014. 157(1-2): 1-11. DOI: 10.1016/j.vetimm.2013.10.016
 89. Nugent G., Yockney I.J., Whitford J., Aldwell F.E., Buddle B.M. Efficacy of oral BCG vaccination in protecting free-ranging cattle from natural infection by Mycobacterium bovis. *Vet. Microb.* 2017. 208(4): 181-189. DOI: 10.1016/j.vetmic.2017.07.029
 90. O'Gorman G.M., Al Naib A., Ellis S.A., Mamo S., O'Doherty A.M., Lonergan P., Fair T. Regulation of a bovine nonclassical major histocompatibility complex class I gene promoter. *Biol. Reprod.* 2010. 83(3): 296-306. DOI: 10.1095/biolreprod.109.082560
 91. Ohira K., Nakahara A., Konnai S., Okagawa T., Nishimori A., Maekawa N., Ikebuchi R., Kohara J., Murata S., Ohashi K. Bovine leukemia virus reduces anti-viral cytokine activities and NK cytotoxicity by inducing TGF- β secretion from regulatory T cells. *Imm. Inflam. Disease.* 2016. 4(1): 52-63. DOI: 10.1002/iid3.93
 92. Oikonomou G., Teixeira A.G., Foditsch C., Bicalho M.L., Machado V.S., Bicalho R.C. Fecal microbial diversity in pre-weaned dairy calves as described by pyrosequencing of metagenomic 16S rDNA. Associations of Faecalibacterium species with health and growth. *PLoS One.* 2013. 8(4): e63157. DOI: 10.1371/journal.pone.0063157
 93. Okagawa T., Konnai S., Nishimori A., Ikebuchi R., Mizorogi S., Nagata R., Kawaji S., Tanaka S., Kagawa Y., Murata S., Mori Y., Ohashi K. Bovine immunoinhibitory receptors contribute to suppression of mycobacterium avium subsP.paratuberculosis-specific T-cell responses. *Inf. Imm.* 2015. 84(1): 77-89. DOI: 10.1128/IAI.01014-15
 94. Oliveira L.J., Barreto R.S., Perecin F., Mansouri-Attia N., Pereira F.T., Meirelles F.V. Modulation of maternal immune system during pregnancy in the cow. *Reprod. Dom. Anim.* 2012. 47(4): 384-393. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2012.02102.x

95. Oliveira L.J., McClellan S., Hansen P.J. Differentiation of the endometrial macrophage during pregnancy in the cow. *PLoS One*. 2010. 5(10): e13213. DOI:10.1371/journal.pone.0013213
96. Ott T.L. Symposium review: Immunological detection of the bovine conceptus during early pregnancy. 10.3168/jds.2018-15668
97. Paibomesai M.A., Sharif S., Karrow N., Mallard B.A. Type I and type II cytokine production of CD4+ T-cells in immune response biased dairy cattle around calving. *Vet. Imm. Immunop.* 2018. 199: 70-76. DOI: 10.1016/j.vetimm.2018.03.001
98. Palczynski L.J., Bleach E.C.L., Brennan M.L., Robinson P.A. Appropriate dairy calf feeding from birth to weaning: "It's an investment for the future". *Animals (Basel)*. 2020. 10(1): 116. DOI: 10.3390/ani10010116
99. Peterhans E., Jungi T.W., Schweizer M. BVDV and innate immunity. *Biologicals*. 2003. 31(2): 107-112. DOI: 10.1016/s1045-1056(03)00024-1
100. Ploegaert T.C., Tijhaar E., Lam T.J., Taverne-Thiele A., van der Poel J.J., van Arendonk J.A., Savelkoul H.F., Parmentier H.K. Natural antibodies in bovine milk and blood plasma: variability among cows, repeatability within cows, and relation between milk and plasma titers. *Vet. Imm. Immunop.* 2011. 144(1-2): 88-94. DOI: 10.1016/j.vetimm.2011.07.008
101. Rainard P. The complement in milk and defense of the bovine mammary gland against infections. *Vet. Res.* 2003. 34(5): 647-670. DOI: 10.1051/vetres:2003025
102. Rainard P. Tackling mastitis in dairy cows, *Nat. Biotech.* 2005. 23(4): 430-432. DOI: 10.1038/nbt0405-430
103. Rainard P., Riollot C. Innate immunity of the bovine mammary gland, *Vet. Res.* 2006. 37(3): 369-400. DOI: 10.1051/vetres:2006007
104. Raphael W., Sordillo L.M. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammation: the role of phospholipid biosynthesis. *Intern. J. Mol. Sci.* 2013. 14(10): 21167-21188. DOI:10.3390/ijms141021167
105. Richeson J.T., Hughes H.D., Broadway P.R., Carroll J.A. Vaccination management of beef cattle: delayed vaccination and endotoxin stacking. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2019. 35(3): 575-592. DOI: 10.1016/j.cvfa.2019.07.003
106. Roussey J.A., Steibel J.P., Coussens P.M. Regulatory T cell activity and signs of T cell unresponsiveness in bovine paratuberculosis. *Front. Vet. Sci.* 2014. 1: 20. DOI: 10.3389/fvets.2014.00020
107. Saif L.J. Bovine respiratory coronavirus. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2010. 26(2): 349-364. DOI: 10.1016/j.cvfa.2010.04.005
108. Santecchia I., Vernel-Pauillac F., Rasid O., Quintin J., Gomes-Solecki M., Boneca I. G., Werts C. Innate immune memory through TLR2 and NOD2 contributes to the control of *Leptospira interrogans* infection. *PLoS Path.* 2019. 15(5): e1007811. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007811
109. Schaut R.G., McGill J.L., Neill J.D., Ridpath J.F., Sacco R.E. Bovine viral diarrhea virus type 2 in vivo infection modulates TLR4 responsiveness in differentiated myeloid cells which is associated with decreased MyD88 expression. *Virus Res.* 2015. 208: 44-55. DOI: 10.1016/j.virusres.2015.05.017
110. Schiller I., Oesch B., Vordermeier H.M., Palmer M.V., Harris, B.N., Orloski K.A., Waters W.R. Bovine tuberculosis: a review of current and emerging diagnostic techniques in view of their relevance for disease control and eradication. *Transb. Emerg. Dis.* 2010. 57(4): 205-220. DOI: 10.1111/j.1865-1682.2010.01148.x
111. Shafer-Weaver K.A., Pighetti G.M., Sordillo L.M. Diminished mammary gland lymphocyte functions parallel shifts in trafficking patterns during the postpartum period. *Exp. Biol. Med.* 1996. 212(3): 271-280. DOI: 10.3181/00379727-212-44016
112. Smith G. Antimicrobial decision making for enteric diseases of cattle. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2015. 31(1): 47. DOI: 10.1016/j.cvfa.2014.11.004
113. Sordillo L.M., Raphael W. Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2013. 29(2): 267-278. DOI: 10.1016/j.cvfa.2013.03.002
114. Spears J.W. Micronutrients and immune function in cattle. *Proc. Nutr. Soc.* 2000. 59(4): 587-594. DOI: 10.1017/s0029665100000835
115. Stanfield R.L., Haakenson J., Deiss T.C., Criscitiello M.F., Wilson I.A., Smider V.V. The unusual genetics and biochemistry of bovine immunoglobulins. *Adv. Imm.* 2018. 137: 135-164. DOI: 10.1016/bs.ai.2017.12.004
116. Stilwell G., Carvalho R.C. Clinical outcome of calves with failure of passive transfer as diagnosed by a commercially available IgG quick test kit. *Can. Vet. J.* 2011. 52(5): 524-526.
117. Sultana R., McBain A.J., O'Neill C.A. Strain-dependent augmentation of tight-junction barrier function in human primary epidermal keratinocytes by *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* lysates, *Appl. Envir. Microb.* 2013. 79(16): 4887-4894. DOI: 10.1128/AEM.00982-13
118. Surlis C., Earley B., McGee M., Keogh K., Cormican P., Blackshields G., Tiernan K., Dunn A., Morrison S., Arguello A., Waters S.M. Blood immune transcriptome analysis of artificially fed dairy calves and naturally suckled beef calves from birth to 7 days of age. *Sci. Rep.* 2018. 8(1): 15461. DOI: 10.1038/s41598-018-33627-0
119. Suzuki S., Konnai S., Okagawa T., Ikebuchi R., Shirai T., Sunden Y., Mingala C.N., Murata S., Ohashi, K. Expression analysis of Foxp3 in T cells from bovine leukemia virus infected cattle. *Microb. Imm.* 2013. 57(8): 600-604. DOI: 10.1111/1348-0421.12073
120. Talukder A.K., Yousef M.S., Rashid M.B., Awai K., Acosta T. J., Shimizu T., Okuda K., Shimada M., Imakawa K., Miyamoto A. Bovine embryo induces an anti-inflammatory response in uterine epithelial cells and immune

- cells in vitro: possible involvement of interferon tau as an intermedator. *J Reprod Dev.* 2017. 63(4): 425-434. DOI: 10.1262/jrd.2017-056
121. Theurer M.E., Larson R.L., White B.J. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of commercially available vaccines against bovine herpesvirus, bovine viral diarrhoea virus, bovine respiratory syncytial virus, and parainfluenza type 3 virus for mitigation of bovine respiratory disease complex in cattle. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 2015. 246(1): 126-142. DOI: 10.2460/javma.246.1.126
 122. Toka F.N., Golde W.T. Cell mediated innate responses of cattle and swine are diverse during foot-and-mouth disease virus (FMDV) infection: a unique landscape of innate immunity. *Imm. Lett.* 2013. 152(2): 135-143. DOI: 10.1016/j.imlet.2013.05.007
 123. Tomley F.M., Shirley M.W. Livestock infectious diseases and zoonoses. *Philos. Trans. Royal Soc. B: Biol. Sci.* 2009. 364(1530): 2637-2642. DOI: 10.1098/rstb.2009.0133
 124. Trevisi E., Riva F., Filipe J., Massara M., Minuti A., Bani P., Amadori M. Innate immune responses to metabolic stress can be detected in rumen fluids. *Res. Vet. Sci.* 2018. 117(4): 65-73. DOI: 10.1016/j.rvsc.2017.11.008
 125. Uzal F.A. Evidence-based medicine concerning efficacy of vaccination against *Clostridium chauvoei* infection in cattle. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2012. 28(1): 71-85. DOI: 10.1016/j.cvfa.2011.12.0
 126. Van Emon M., Sanford C., McCoski S. Impacts of bovine trace mineral supplementation on maternal and offspring production and health. *Animals (Basel).* 2020. 10(12): 2404. DOI: 10.3390/ani10122404
 127. Vega C., Bok M., Saif L., Fernandez F., Parreño V. Egg yolk IgY antibodies: A therapeutic intervention against group A rotavirus in calves. *Res. Vet. Sci.* 2015. 103: 1-11. DOI: 10.1016/j.rvsc.2015.09.005
 128. Villena J., Aso H., Kitazawa H. Regulation of toll-like receptors-mediated inflammation by immunobiotics in bovine intestinal epithelial cells: role of signaling pathways and negative regulators. *Front. Immun.* 2014. 5: 421. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00421
 129. Vlasova A.N., Kandasamy S., Chattha K.S., Rajashekara G., Saif L.J. Comparison of probiotic lactobacilli and bifidobacteria effects, immune responses and rotavirus vaccines and infection in different host species. *Vet. Imm. Immunop.* 2016. 172(4): 72-84. DOI: 10.1016/j.vetimm.2016.01.003
 130. Von Buenau R., Jaekel L., Schubotz E., Schwarz S., Stroff T., Krueger M. *Escherichia coli* strain Nissle 1917: significant reduction of neonatal calf diarrhoea. *J. Dairy Sci.* 2005. 88(1): 317-323. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(05)72690-4
 131. Walz P.H., Riddell K.P., Newcomer B.W., Neill J.D., Falkenberg S.M., Cortese V.S., Scruggs D.W., Short T.H. Comparison of reproductive protection against bovine viral diarrhoea virus provided by multivalent viral vaccines containing inactivated fractions of bovine viral diarrhoea virus 1 and 2. *Vaccine.* 2018. 36(26): 3853-3860. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.04.005
 132. Wang F., Ekiert D.C., Ahmad I., Yu W., Zhang Y., Bazirgan O., Torkamani A., Raudsepp T., Mwangi W., Criscitiello M.F., Wilson I.A., Schultz P.G., Smider V.V. Reshaping antibody diversity. *Cell.* 2013. 153(6): 1379-1393. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.049. PMID: 23746848; PMCID: PMC4007204.
 133. Weese J.S., Rousseau J. Evaluation of *Lactobacillus pentosus* WE7 for prevention of diarrhoea in neonatal foals. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 2005. 226(12): 2031-2034. DOI: 10.2460/javma.2005.226.2031
 134. Welsh M.D., Cunningham R.T., Corbett D.M., Girvin R.M., McNair J., Skuce R.A., Bryson D.G., Pollock J.M. Influence of pathological progression on the balance between cellular and humoral immune responses in bovine tuberculosis. *Immunology.* 2005. 114(1): 101-111. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.02003.x
 135. Weng M., Walker W.A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J. Devel. Orig. Health Dis.* 2013. 4(3): 203-214. DOI: 10.1017/S2040174412000712
 136. Wheeler T.T., Hodgkinson A.J., Prosser C.G., Davis S.R. Immune components of colostrum and milk--a historical perspective. *J. Mamm. Gland Biol. Neopl.* 2007. 12(4): 237-247. DOI: 10.1007/s10911-007-9051-0
 137. Willing B.P., Gill N., Finlay B.B. The role of the immune system in regulating the microbiota. *Gut Microbes.* 2010. 1(4): 213-223. DOI: 10.4161/gmic.1.4.12520
 138. Wira C.R., Fahey J.V., Rodriguez-Garcia M., Shen Z., Patel M.V. Regulation of mucosal immunity in the female reproductive tract: the role of sex hormones in immune protection against sexually transmitted pathogens. *Am. J. Repr. Imm.* 2014. 72(2): 236-258. DOI: 10.1111/aji.12252
 139. Wyckoff J.H. 3rd. Bovine T lymphocyte responses to *Brucella abortus*. *Vet. Microb.* 2002. 90(1-4): 395-415. DOI: 10.1016/S0378-1135(02)00224-9
 140. Xue M.Y., Sun H.Z., Wu X.H., Liu J.X., Guan L.L. Multi-omics reveals that the rumen microbiome and its metabolome together with the host metabolome contribute to individualized dairy cow performance. *Microbiome.* 2020. 8(1): 64. DOI: 10.1186/s40168-020-00819-8
 141. Young W., Hine B.C., Wallace O.A., Callaghan M., Bibiloni R. Transfer of intestinal bacterial components to mammary secretions in the cow. *Peer J.* 2015. 3: 888. DOI: 10.7717/peerj.888
 142. Zaragoza N.E., Orellana C.A., Moonen G.A., Moutafis G., Marcellin E. vaccine production to protect animals against pathogenic *Clostridia*. *Toxins (Basel).* 2019. 11(9): 525. DOI: 10.3390/toxins11090525
 143. Zhao X.J., Li Z.P., Wang J.H. Effects of chelated Zn/Cu/Mn on redox status, immune responses and hoof health in lactating Holstein cows. *J. Vet. Sci.* 2015. 16(4): 439-446. DOI: 10.4142/jvs.2015.16.4.439

144. Zhuang Y., Futse J.E., Brown W.C., Brayton K.A., Palmer G.H. Maintenance of antibody to pathogen epitopes generated by segmental gene conversion is highly dynamic during long-term persistent infection. *Inf. Imm.* 2007. 75(11): 5185-5190. DOI: 10.1128/IAI.00913-07

Благодарности. Работа поддержана государственным заданием МСХ РФ № 2.1.1. Благодарим кандидата наук Чешского национального института животноводства Новака К. за обеспечение своевременного выполнения этой работы и студента факультета физико-химических и естественных наук Государственного университета дружбы народов Чешигина М.Е. за техническую помощь

UDC 636.2.053:612.017.1

**Formation of the immune status in cattle:
physiological mechanisms, veterinary control: a review**

^{1,2} Kalashnikov A.E., ¹ Shchegolkov N.F., ³ Gosteva E.R.

¹*Institute of Breeding, Ministry of Agriculture, Moscow;* ²*Arkhangelsk Research Institute of Agriculture, Primorsky branch of the Federal Research Center for Arctic Studies, Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk;* ³*Federal Agricultural Research Center of the South-East, Saratov, Russian Federation*

ABSTRACT. The use of industrial technologies in animal husbandry is accompanied by an increase in the risk of the spread and exacerbation of infectious diseases of dairy herd animals, a decrease in resistance to adverse factors in the production environment. The aim of this work is to systematize the latest data on the physiological aspects of the formation of the immune status and the level of resistance to pathogens in cattle. Main sections: innate immunity; adaptive immunity; protective functions of mucous membranes; systemic immune responses; factors of cattle immunopathologies; immune system and gut microbiome; immune system and animal nutrition; immune function during pregnancy and early calving; immune protection of the mammary gland (udder); passive immune protection of newborn calves; existing vaccines and their effectiveness; antimicrobial and supportive therapy in cattle. The lack of current knowledge on the regulation of immune function in cattle and the lack of a set of tools for immunological research hinder progress in improving the health of cows and the viability of young animals. It is critical to make progress in developing new vaccines and optimizing them through field trials. There is a need to focus on obtaining livestock with higher viability, productive longevity and adaptive immunity.

Keywords: cattle, immune response, infectious diseases, vaccines, lactation, calves, viability

Problemy biologii productivnykh zhivotnykh (Productive Animal Biology). 2022. 4: 5-30

Информация об авторах:

Калашников Александр Евгеньевич, к.б.н., с.н.с., <https://orcid.org/0000-0003-1600-7357>;
+7(495)515-95-57, aekalashnikov@yandex.ru

Шегольков Николай Федорович, к.с.-х. н., доц., 8 (910) 251-89-37; nikfed50@bk.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-7296-5790>

Гостева Екатерина Ряшитовна, д.с.-х.н., в.н.с., +7 987-806-23-31, ekagosteva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1149-9540>