

ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО ХОЛОДОВОГО СТРЕССА НА СЕКРЕЦИЮ IL-2, IL-4, IFN γ , IL-12 СПЛЕНОЦИТАМИ МЫШИ IN VIVO

Шаравьева И.Л.¹, Гейн С.В.^{1,2}

¹ Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Пермь, Россия

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Россия

Резюме. Холодовой стресс индуцируется действием низкой температуры окружающей среды (воздух, вода) и оказывает существенное влияние на функционирование иммунной системы – модулирует пролиферацию лимфоцитов, секрецию цитокинов клетками врожденного и адаптивного иммунитета, экспрессию мРНК. Однако механизмы, ответственные за влияние холода на иммунитет остаются неясными. Ранее нами было показано, что холодовой стресс выражено модулирует реакции врожденного иммунитета – приводит к усилению секреции макрофагами активных форм кислорода, IL-10, но не влияет на продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α . Цель работы – оценить влияние острого холодового стресса на показатели адаптивного иммунитета: антителообразование, продукцию спленоцитами мыши IL-2, IL-4, IFN γ , а также на продукцию IL-12 и кислородных радикалов с учетом временной динамики. Объектом исследования служили белые мыши самцы. Животные были разбиты на следующие группы: 1-я – контрольная, 2-я – холодовой стресс – 20 °С 10 мин, 3-я – холодовой стресс – 20 °С 60 мин. Одну часть животных через 1 ч после окончания экспериментальных воздействий внутрибрюшинно сенсибилизировали эритроцитами барана (10⁸ клеток в 0,2 мл в 0,9% NaCl). На 5-е сутки оценивали в селезенке число антителообразующих клеток методом локального гемолиза в геле агарозы. Другую часть мышей – через 1 и 6 ч после окончания стрессорного воздействия выводили из эксперимента, выделяли селезенку и клетки перитонеальной полости. Определение концентрации цитокинов в супернатантах проводили с использованием иммуноферментных тест-систем, продукцию активных форм кислорода перитонеальными макрофагами оценивали с помощью реакции люминолзависимой хемилюминесценции. Установлено, что 10- и 60-минутный холодовой стресс не оказывали статистически значимого влияния на антителообразование, спонтанную и стимулированную продукцию IL-4 спленоцитами, на фоне 60-минутного стресса наблюдалось угнетение продукции IL-2. В то же время оба варианта стресса угнетали продукцию спленоцитами IFN γ , у животных, подвергнутых 60-минутному охлаждению, было выявлено также снижение продукции IL-12. Помимо этого, 60-минутный стресс приводил к выраженному и стойкому увеличению продукции кислородных радикалов, которые могут оказывать негативное влияние на развитие иммунных реакций. Таким образом, острый холодовой стресс приводил к угнетению продукции спленоцитами цитокинов Т-клеточного звена иммунитета.

Ключевые слова: холодовой стресс, IL-4, IL-12, IFN γ , спленоциты, макрофаги, активные формы кислорода, антителообразование

Адрес для переписки:

Шаравьева Ирина Леонидовна
Институт экологии и генетики микроорганизмов
Уральского отделения Российской академии наук
614000, Россия, г. Пермь, ул. Ленина, 11.
Тел.: 8 (912) 781-81-25.
E-mail: irin.sh@gmail.com

Address for correspondence:

Sharavyeva Irina L.
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms
614000, Russian Federation, Perm, Lenin str., 11.
Phone: 7 (912) 781-81-25.
E-mail: irin.sh@gmail.com

Образец цитирования:

И.Л. Шаравьева, С.В. Гейн «Влияние острого холодового стресса на секрецию IL-2, IL-4, IFN γ , IL-12 спленоцитами мыши in vivo» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 4. С. 843-848.
doi: 10.15789/1563-0625-IOA-2383

© Шаравьева И.Л., Гейн С.В., 2022

For citation:

I.L. Sharavyeva, S.V. Gein “Influence of acute cold stress on the secretion of IL-2, IL-4, IFN γ , IL-12 in vivo by mouse splenocytes”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022, Vol. 24, no. 4, pp. 843-848.
doi: 10.15789/1563-0625-IOA-2383

DOI: 10.15789/1563-0625-IOA-2383

INFLUENCE OF ACUTE COLD STRESS ON THE SECRETION OF IL-2, IL-4, IFN γ , IL-12 *IN VIVO* BY MOUSE SPLENOCYTES

Sharavyeva I.L.^a, Gein S.V.^{a, b}

^a Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Branch of the Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

^b Perm State University, Perm, Russian Federation

Abstract. Current literature contains a large amount of data on the modifying effect of cold stress on the functions of immune cell system, in particular, on the secretion of cytokines by the cells of innate and adaptive immunity, mRNA expression. However, the modulatory mechanisms of cold stress effects upon immune response are still not studied in details. We have previously shown that cold stress strongly modulates innate immunity reactions, in particular, leads to increased macrophage secretion of reactive oxygen species, IL-10, but does not affect production of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β and TNF α). In this work, we aimed for evaluation of effects exerted by acute cold stress upon some adaptive immunity indices, i.e., antibody synthesis, production of IL-2, IL-4, IFN γ by murine splenocytes as well as production of IL-12 and oxygen radicals, taking into account appropriate time-dependent changes. **Materials and methods.** White male mice were the object of the present study. The animals were divided into the following groups: 1st (control), 2nd (cold stress exposure, at -20 °C for 10 min), 3rd (cold stress at -20 °C for 60 min). Subgroups of the animals were intraperitoneally sensitized with sheep erythrocytes (10⁸ cells in 0.2 ml in 0.9% NaCl) one hour after ending of the cold exposure. On the day 5, the number of antibody-forming cells in the spleen was assessed by the method of local hemolysis in agarose gel. The other subgroup of animals was removed from the experiment 1 and 6 hours after the end of stress exposure, the spleen and cells were isolated from peritoneal cavity. The cytokine concentrations in supernatants were determined by means of enzyme-linked immunosorbent assay systems; production of reactive oxygen species in peritoneal cells was assessed using a luminol-dependent chemiluminescence reaction. It was established that 10- and 60-min cold stress did not have a statistically significant effect on the antibody production, spontaneous and stimulated production of IL-4 by splenocytes. However, inhibition of IL-2 production was observed 60 min following cold stress of either type. At the same time, inhibited IFN γ production was revealed after the both stress regimens. In the animals subjected to cooling for 60 min, a decrease in IL-12 production was also detected. In addition, the 60-min stress led to a pronounced and persistently increased production of oxygen radicals, which may exert negative effects on the development of immune responses. Hence, the acute cold stress led to inhibition of the production of cytokines related to the T cell immune response.

Keywords: cold stress, IL-4, IL-12, IFN γ , splenocytes, macrophages, reactive oxygen species, antibody secretion

Работа выполнена в рамках государственного задания, номер государственной регистрации темы № АААА-А19-119112290007-7.

Введение

Двунаправленные нейроиммунные взаимодействия оказывают выраженное влияние на реакции врожденного и адаптивного иммунитета, в том числе антителогенез, цитолитическую активность и пролиферацию лимфоцитов, продукцию про- и противовоспалительных цитокинов, тем самым поддерживая постоянство внутренней среды организма. Изменение гормонального баланса при стрессе преимущественно приводит к подавлению иммунных реакций, последствиями которого являются увеличение восприимчивости организма к инфекциям, усиление онкогенеза, обострение аутоиммунных состояний [9]. Интересным является тот факт, что некоторые

виды стрессов и умеренные физические нагрузки могут усиливать иммунный ответ [6]. Холодовой стресс является одной из форм стресса и индуцируется действием низкой температуры окружающей среды (воздух, вода). Показано, что Т-клеточное звено иммунитета как при остром, так и при хроническом холодовом стрессе может активироваться, а продукция IFN γ — возрастать. По одним данным концентрация IFN γ в сыворотке крови при остром холодовом стрессе повышалась, тогда как при хроническом — снижалась [13]. По данным других авторов, холодовой стресс приводил к повышению продукции IFN γ спленоцитами мыши независимо от типа стимуляции [5] или продолжительности воздействия [14]. Ранее нами было показано, что холодовой стресс оказывает выраженное действие на реакции врожденного иммунитета, в частности усиливает секрецию IL-10, модулирует продук-

цию активных форм кислорода, но не влияет на продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF α [3]. В настоящей работе мы оценили влияние острого холодного стресса на показатели адаптивного иммунитета: антителогенез, продукцию спленоцитами мыши IL-2, IL-4, IFN γ , а также на продукцию IL-12 и кислородных радикалов перитонеальными макрофагами с учетом временной динамики.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на белых мышах самцах массой тела 20–22 г. Животные содержались в условиях лабораторного вивария, при естественном освещении, неограниченном доступе к воде и кормам. Эксперименты проведены в соответствии с этическими нормами и рекомендациями по гуманизации работы с лабораторными животными, отраженными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Мыши подвергались острому переохлаждению при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 или 60 мин. Все животные были разбиты на следующие группы: 1-я – контрольная, 2-я – холодовой стресс 10 мин, 3-я – холодовой стресс 60 мин. Одну половину животных через 1 ч после окончания экспериментальных воздействий внутрибрюшинно сенсибилизировали эритроцитами барана (10^8 клеток в 0,2 мл в 0,9% NaCl). На 5-е сутки оценивали в селезенке число антителообразующих клеток (АОК) методом локального гемолиза в геле агарозы [8]. Вторую половину мышей – через 1 и 6 ч после окончания стрессорного воздействия выводили из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом, выделяли селезенку и клетки перитонеальной полости.

Для определения продукции цитокинов спленоциты культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением 10% инактивированной фетальной сыворотки, 100 ЕД/мл гентамицина, в 24-луночных планшетах содержащих $2,5 \times 10^6$ кл/мл. В качестве индуктора использовали конканавалин А (КонА, Sigma; 20 мкг/мл). Супернатанты 12 ч (IL-12p70) и 48 ч (IL-2, IL-4, IFN γ) культур собирали в пробирки «Эппендорфф», замораживали и хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Определение концентрации цитокинов в супернатантах проводили с использованием иммуноферментных тест-систем (R&D, США).

Оценку продукции активных форм кислорода (АФК) перитонеальными макрофагами осуществляли с использованием реакции люминолзависимой хемилюминесценции (ЛХЗЛ). Реакцию проводили в 96-луночных плоскодонных планшетах, каждая лунка содержала 10^5 клеток в

100 мкл раствора Хенкса. В качестве индуктора ЛХЗЛ использовали опсонизированный зимозан в концентрации 150 мкг/мл. В качестве маркера выраженности реакции ЛХЗЛ использовался люминол 10^{-5}M (Sigma). Регистрация результатов проводилась в течение часа с интервалом в 5 мин с помощью многофункционального спектрофотометра TECAN (Австрия).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием непарного однофакторного дисперсионного анализа и LSD-критерия для межгруппового сравнения. Все данные на рисунках представлены в виде средней и ее стандартной ошибки ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Установлено, что через 1 ч после окончания 10 и 60 мин холодовой стресс не оказывал статистически значимого влияния на антителогенез, спонтанную и стимулированную продукцию IL-4 спленоцитами. Стимулированная продукция IL-2 на фоне 10-минутного стресса также не изменялась, а на фоне 60-минутного стресса – угнеталась. В культурах нестимулированных клеток IL-2 не детектировался (табл. 1).

Выраженный эффект двух вариантов острого холодowego стресса был выявлен в отношении продукции IFN γ . Как видно из рисунка 1, обе экспериментальные модели угнетали спонтанную продукцию IFN γ через 1 ч после окончания действия стресса, через 6 ч – интенсивность спонтанной продукции IFN γ у стрессированных животных статистически значимо не отличалась от контрольной группы. В стимулированных культурах угнетающее влияние на секрецию IFN γ было зарегистрировано у животных, подвергнутых 60-минутному стрессу как через 1 ч, так и через 6 ч после воздействия. 10-минутный стресс через 6 ч на стимулированную продукцию цитокина значимого влияния не оказывал, однако можно отметить имеющую место выраженную тенденцию к угнетению данного показателя.

В дальнейшем мы оценили влияние стресса на продукцию спленоцитами IL-12, который, как известно, направляет дифференцировку Т-хелперов в направлении Th1-клеток и индуцирует продукцию IFN γ . В спонтанных культурах IL-12 не детектировался, однако в стимулированных КонА культурах продукция IL-12 на фоне 60-минутного стресса статистически значимо снижалась как через 1 ч, так и через 6 ч после окончания стрессорного воздействия, 10-минутный стресс на секрецию IL-12 не влиял.

Учитывая, что продуцентами IL-12 являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда, дополнительно мы оценили продукцию активных форм кислорода макрофагами перитонеальной

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА НА КОЛИЧЕСТВО АОК В СЕЛЕЗЕНКЕ И ПРОДУКЦИЮ СПЛЕНОЦИТАМИ IL-2 И IL-4

TABLE 1. EFFECT OF COLD STRESS ON THE NUMBER OF PFC IN THE SPLEEN AND SPLENOCYTE PRODUCTION OF IL-2 AND IL-4

Воздействие Experimental impact	Log ₁₀ АОК/орган Log ₁₀ PFC/spleen	IL-2 (пг/мл) IL-2 (pg/ml)		IL-4 (пг/мл) IL-4 (pg/ml)	
		Спонтанная Spontaneous	КонА ConA	Спонтанная Spontaneous	Кон А Con A
Контроль Control	4,43±0,14 (n = 12)	0 (n = 18)	301,58±55,05 (n = 18)	0,84±0,34 (n = 19)	33,60±8,97 (n = 19)
Стресс 10 мин Stress 10 min	4,58±0,18 (n = 6)	0 (n = 11)	287,75±32,90 (n = 11)	0,97±0,79 (n = 9)	39,88±9,15 (n = 9)
Стесс 60 мин Stess 60 min	4,07±0,26 (n = 10)	0 (n = 10)	154,84±29,23* (n = 10)	2,34±1,29 (n = 10)	31,91±8,27 (n = 10)

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с контролем.

Note. *, p < 0.05 to control.

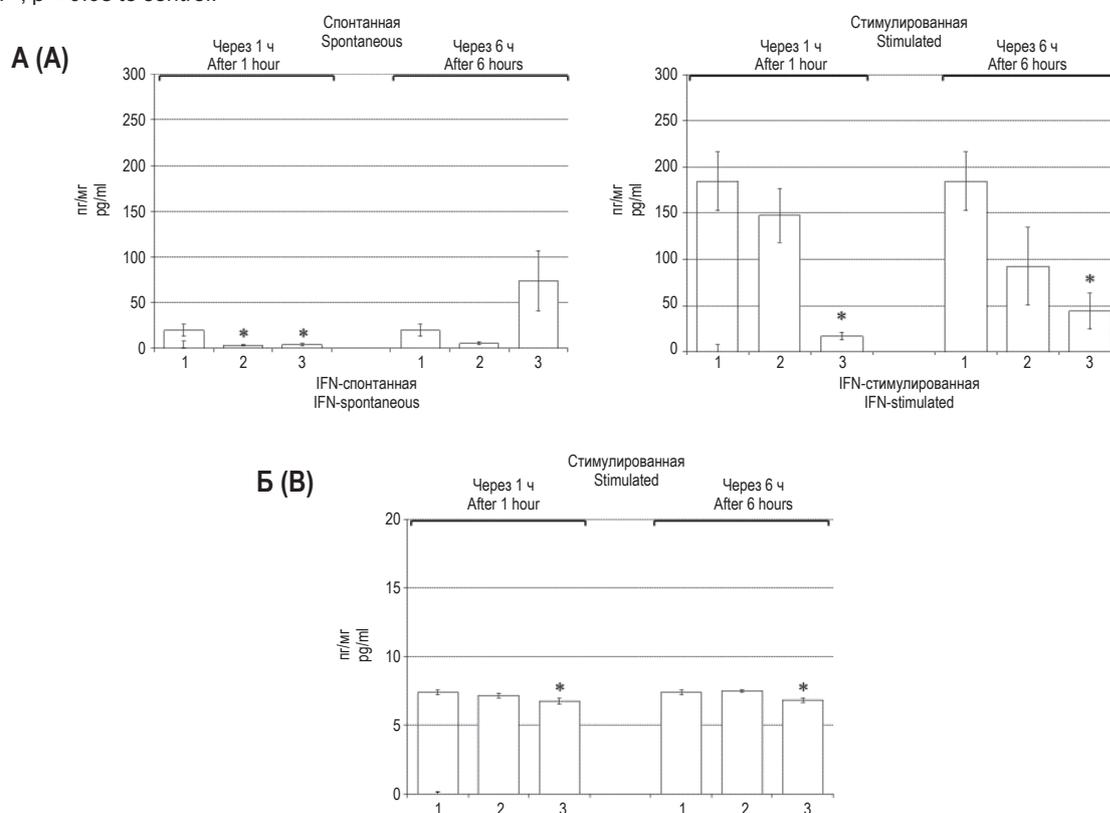


Рисунок 1. Влияние холодного стресса на спонтанную и стимулированную продукцию IFN γ (А) и стимулированную продукцию IL-12 (Б) спленоцитами мыши *in vivo* через 1 и через 6 ч после окончания воздействия

Примечание. По оси абсцисс: 1 – контроль, 2 – стресс 10 мин, 3 – стресс 60 мин. * – p < 0,05 по отношению к контролю. n = 9 в каждой выборке.

Figure 1. Cold stress effect on spontaneous and stimulated production of IFN γ (A) and stimulated production of IL-12 (B) by mouse splenocytes *in vivo* after 1 and 6 hours stress

Note. On axis x: 1, control; 2, stress 10 min; 3, stress 60 min. *, p < 0.05 to control. n = 9 in each sample.

полости мышей через 1 и 6 ч после окончания стресса (рис. 2). Установлено, что через 1 ч после окончания стресса 10-минутный стресс не влиял на спонтанную и угнетал стимулированную

продукцию АФК. Стресс в течение 60 мин активировал и спонтанную и стимулированную продукцию АФК. Через 6 ч после окончания действия 10-минутного стресса эффектов на спонтанную и

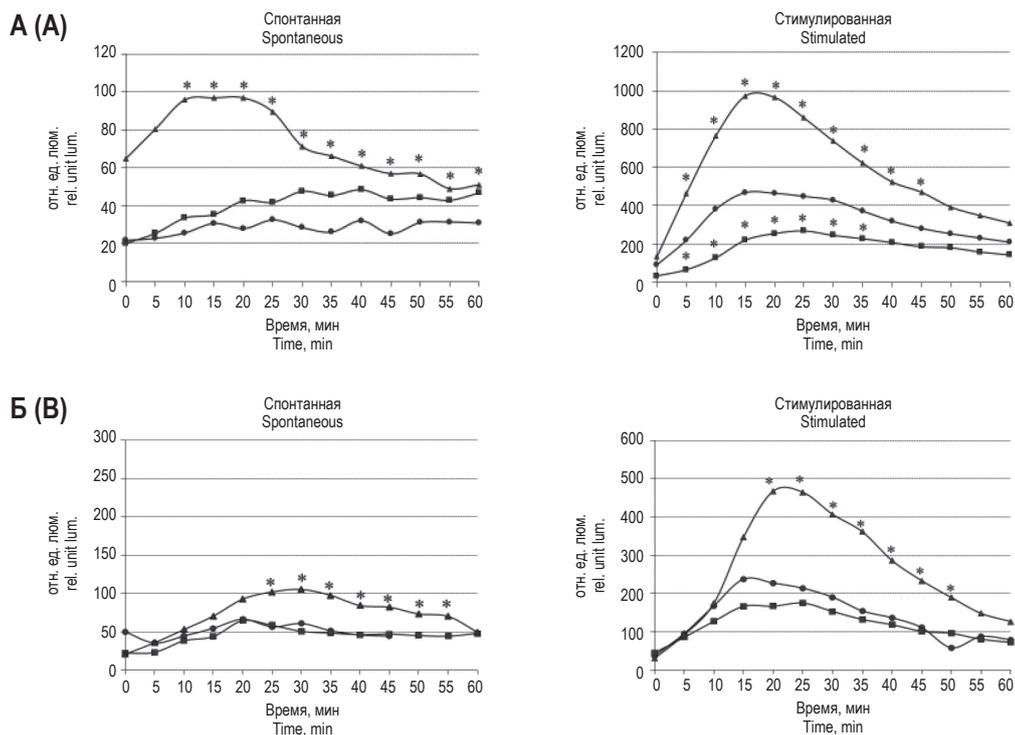


Рисунок 2. Влияние холодного стресса на спонтанную и стимулированную продукцию АФК через 1 (А) и через 6 ч (Б) после окончания воздействия

Примечание. ● – контроль; ■ – стресс 10 мин; ▲ – стресс 60 мин. * – $p < 0,05$ по отношению к контролю. $n = 9$ в каждой выборке.

Figure 2. Cold stress effect on spontaneous and stimulated ROS production after 1 (A) and 6 hours (B) stress

Note. ●, control; ■, stress 10 min; ▲, stress 60 min. *, $p < 0.05$ to control. $n = 9$ in each sample.

стимулированную продукцию АФК не выявлено, однако у мышей, подвергнутых 60-минутному стрессу, повышенная секреция АФК сохранялась.

Таким образом, острый холодный стресс приводил к угнетению продукции спленоцитами цитокинов Т-клеточного звена иммунитета, которое сохранялось в течение 6 ч после окончания действия стресса. Ранее было показано, что при остром холодном стрессе на уровне транскрипции происходит увеличение экспрессии мРНК к большому количеству цитокинов [6], в том числе к IL-2, IL-4, IFN γ . Однако, как показывают полученные данные, спонтанная и стимулированная секреция клетками селезенки IFN γ , даже при непродолжительном холодном стрессе, снижается, что в свою очередь согласуется с результатами, полученными другой исследовательской группой [4]. При этом, несмотря на изменение продукции отдельных цитокинов, в общем адаптивный иммунитет слабо реагировал на холодный стресс, не менялся такой интегральный показатель как количество АОК, не изменялась динамика секреции IL-4. Если провести параллели с другими моделями стресса, то, например, 60-минутный ротационный стресс выражено модулировал пролиферацию спленоцитов и образование АОК в селезенке [1]. При этом уровни кортикостерона в периферической крови у холодной и ротацион-

ной модели были сопоставимо высокими [2, 3]. Однако не только гормоны коры надпочечников могут быть ответственны за подавление функциональной активности клеток иммунной системы. Иммуносупрессия при холодном стрессе также может быть связана и с продукцией макрофагами активных форм кислорода. Есть данные, указывающие на негативное влияние кислородных радикалов на иммунный ответ [10, 11]. Как видно из полученных нами результатов, наиболее сильное супрессорное влияние на продукцию IL-2, IFN γ и IL-12 выявлено у 60-минутного стресса, эта же модель приводила к выраженному и стойкому увеличению продукции кислородных радикалов. Анализ временной динамики изменения показателей выявил более выраженное и длительное действие 60 мин воздействия, эффекты которого сохранялись через 6 ч после стресса. Влияние 10 мин стресса носило более кратковременный характер и через 6 ч после окончания стресса практически нивелировалось.

Закключение

Подводя общий итог, можно сказать, что острый холодный стресс угнетает продукцию цитокинов, ответственных за процесс Th1-поляризации Т-клеток и, как следствие, тормозит реакции клеточного звена иммунитета.

Список литературы / References

1. Гейн С.В., Шаравьева И.Л. Влияние блокады опиатных рецепторов на антителогенез и пролиферативный ответ спленцитов при стрессе // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2013. Т. 76, № 1. С. 30-34. [Gein S.V., Sharavyeva I.L. Effect of opioid receptor blockade on antibody response and proliferative response under stress conditions. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*, 2013, Vol. 76, no. 1, pp. 30-34. (In Russ.)]
2. Гейн С.В., Шаравьева И.Л. Влияние блокады опиатных рецепторов на микробицидный потенциал и продукцию ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-10 перитонеальными макрофагами в условиях стресса // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2016. Т. 161, № 3. С. 313-317. [Gein S.V., Sharavyeva I.L. Effect of opiate receptor blockade on microbicidal potential and production of IL-1 β , TNF- α and IL-10 by peritoneal macrophages under stress. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2016, Vol. 131, no. 3, pp. 313-317. (In Russ.)]
3. Гейн С.В., Шаравьева И.Л. Влияние холодового стресса на функциональную активность перитонеальных макрофагов мыши в условиях блокады опиатных рецепторов // Российский физиологический журнал им. Сеченова, 2016. Т. 102, № 2. С. 188-194. [Gein S.V., Sharavyeva I.L. Influence of cold stress on functional activity of mouse peritoneal macrophages under opiate receptors blockade. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. Sechenova = Russian Journal of Physiology*, 2016, Vol. 102, no. 2, pp. 188-194. (In Russ.)]
4. Макарова О.В., Трунова Г.В., Диатроптов М.Е., Серебряков С.Н., Кондашевская М.В., Малайцев В.В. Сравнительная характеристика продукции цитокинов активированными конканавалином А спленоцитами мышей BALB/C и C57Bl/6 при холодовом воздействии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2005. Т. 139, № 2. С. 188-190. [Makarova O.V., Trunova G.V., Diatroptov M.E., Serebryakov S.N., Kondashevskaya M.V., Malaitsev V.V. Comparative characterization of cytokine production by concanavalin A-activated splenocytes from BALB/C and C57Bl/6 mice after cold exposure. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2005, Vol. 139, no. 2, pp. 220-222. (In Russ.)]
5. Aviles H., Johnson M.T., Monroy F.P. Effects of cold stress on spleen cell proliferation and cytokine production during chronic *Toxoplasma gondii* infection. *Neuroimmunomodulation*, 2004, Vol. 11, no. 2, pp. 93-102.
6. Hangalapura B.N., Nieuwland M.G., de Vries Reilingh G., Heetkamp M.J., van den Brand H., Kemp B., Parmentier H.K. Effects of cold stress on immune responses and body weight of chicken lines divergently selected for antibody responses to sheep red blood cells. *Poult. Sci.*, 2003, Vol. 82, no. 11, pp. 1692-1700.
7. Hangalapura B.N., Kaiser M.G., Poel J.J., Parmentier H.K., Lamont S.J.. Cold stress equally enhances *in vivo* pro-inflammatory cytokine gene expression in chicken lines divergently selected for antibody responses. *Dev. Comp. Immunol.*, 2006, Vol. 30, no. 5, pp. 503-511.
8. Jerne N.K., Nordin A.A. Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. *Science*, 1963, Vol. 140, no. 3565, 405. doi: 10.1126/science.140.3565.405.
9. McEwen B.S., Biron C.A., Brunson K.W., Bulloch K., Chambers W.H., Dhabhar F.S., Goldfarb R.H., Kitson R.P., Miller A.H., Spencer R.L. Weiss J.M. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 1997, Vol. 23, no. 1-2, pp. 79-133.
10. Palermo-Neto J., de Oliveira Massoco C., de Souza W.R. Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. *Brain Behav. Immun.*, 2003, Vol. 17, no. 1, pp. 43-54.
11. Riquelme P., Tomiuk S., Kammler A., Fändrich F., Schlitt H.J., Geissler E.K., Hutchinson J.A. IFN- γ -induced iNOS expression in mouse regulatory macrophages prolongs allograft survival in fully immunocompetent recipients. *Mol. Ther.*, 2013, Vol. 21, no. 2, pp. 409-422.
12. Zhang Z., Chen B., Yuan L., Niu C. Acute cold stress improved the transcription of pro-inflammatory cytokines of Chinese soft-shelled turtle against *Aeromonas hydrophila*. *Dev. Comp. Immunol.*, 2015, Vol. 49, no. 1, pp. 127-137.
13. Zhao F.Q., Zhang Z.W., Qu J.P., Yao H.D., Li M., Li S., Xu S.W. Cold stress induces antioxidants and Hsps in chicken immune organs. *Cell Stress Chaperones*, 2014, Vol. 19, no. 5, pp. 635-648.
14. Zhao F.Q., Zhang Z.W., Yao H.D., Wang L.L., Liu T., Yu X.Y., Li S., Xu S.W. Effects of cold stress on mRNA expression of immunoglobulin and cytokine in the small intestine of broilers. *Res. Vet. Sci.*, 2013, Vol. 95, no. 1, pp. 146-155.

Авторы:

Шаравьева И.Л. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории биохимии развития микроорганизмов, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

Гейн С.В. — д.м.н., директор Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук; профессор кафедры микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Россия

Authors:

Sharavyeva I.L., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Developmental Biochemistry of Microorganisms, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Gein S.V., PhD, MD (Medicine), Director, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Microbiology and Immunology, Perm State University, Perm, Russian Federation

Поступила 02.07.2021
Принята к печати 04.01.2022

Received 02.07.2021
Accepted 04.01.2022