



ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ

УДК: 619:[615:616:616.34]:636.4

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2025.1.142

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ПРОСТИМУЛ» НА ФОРМИРОВАНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА И МИТОТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ТОНКОГО ОТДЕЛА КИШЕЧНИКА ПОРОСЯТ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОТРОФИЕЙ

Шутиков В.А.¹ – мл. науч. сотр. (ORCID 0009-0004-2018-2662);
Михайлов Е.В.¹ * – канд. ветеринар. наук, вед. науч. сотр. (ORCID 0000-0001-5457-1325);
Шабунин Б.В.¹ – мл. науч. сотр. (ORCID 0000-0002-2234-3851);
Буракова И.Ю.² – мл. науч. сотр. (ORCID 0000-0002-5881-0845); Морозова П.Д.² – мл.
науч. сотр., (ORCID 0009-0000-0075-9170); Сыромятников М.Ю.^{1,2*} – канд. биол. наук,
доц., вед. науч. сотр. (ORCID 0000-0001-9028-0613)

¹ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт
патологии, фармакологии и терапии» (ФГБНУ «ВНИВИПФУТ»),

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет
инженерных технологий»

* voronezh81@rambler.ru

Ключевые слова: поросята, гипотрофия, микробиом, рекомбинантные интерфероны, иммуногистохимия, кишечник.

Keywords: piglets, hypotrophy, microbiome, recombinant interferons, immunohistochemistry, intestines.

Поступила: 10.02.2025

Принята к публикации: 06.03.2025

Опубликована онлайн: 26.03.2025



РЕФЕРАТ

Существенной проблемой современного промышленного свиноводства является рождение значительного числа поросят с низкой живой массой. Большой проблемой является дальнейшая сохранность и жизнеспособность физиологически незрелых поросят. В статье описаны результаты исследований, целью которых являлась оценка влияния стимулирующего препарата на основе рекомбинантных цитокинов первого и второго типов (интерферон альфа и интерферон гамма), а также витаминов А, Е, С – препарата «Простимул» – на формирование кишечного микробиома, а также митотическую активность клеток в тонком отделе кишечника у поросят с перинатальной гипотрофией. В опыте использовались новорожденные поросята, которые были распределены на 3 группы: группа 1 — поросята - нормотрофики (n=10);

группа 2 — поросята — гипотрофики (n=10), которым *per os* дополнительно к основному рациону молозива выпаивали коровье молозиво в дозировке 2,5 мл на голову в течение 3 дней (схема, применяемая в хозяйстве); группа 3 — поросята - гипотрофики (n=10), которым применяли парентерально «Простимул» двукратно, в первый и третий дни жизни в дозе 0,1 мл/кг массы тела. На 7 день жизни поросят были отобраны образцы фекалий и образцы тонкого отдела кишечника для проведения исследований. По результатам проведенных исследований установлено, что применение препарата «Простимул» поросятам с перинатальной гипотрофией способствует нормализации кишечной микрофлоры за счет действия интерферонов первого и второго типов на патогенные микроорганизмы, что можно использовать как средство профилактики колибактериозов, а также позволяет стимулировать морфогенез в тонком отделе кишечника и, следовательно, активизировать процессы всасывания питательных веществ, что стимулирует более активный рост поросят-гипотрофиков.

ВВЕДЕНИЕ/ INTRODUCTION

Существенной проблемой современного промышленного свиноводства является рождение значительного числа поросят с низкой живой массой. Большой проблемой является дальнейшая сохранность и жизнеспособность физиологически незрелых поросят. Морфологическими и иммунологическими исследованиями доказано, что пищеварительный тракт играет важную роль в местной и общей защите организма. Известно, что кишечник выполняет очень важную роль в регуляции и поддержании гомеостаза в пищеварительной системе, выполняет эндокринные функции, является органом, продуцирующим гормоны, обладающие не только внутрисистемными (секретин, холестерокин, эстрагон), но и общими (вазоактивный интестинальный пептид) регуляторными эффектами. В этой связи актуальным является изучение особенностей морфологической организации кишечника поросят-гипотрофиков и ее реакции на введение ростостимулирующих препаратов [5]. Немалую роль стоит уделять и кишечной микрофлоре. Важнейшей проблемой свиноводческих хозяйств является нарушения состава кишечной микробиоты новорожденных поросят. Заболевания, обусловленные этими процессами, могут быть причиной значительных потерь в поголовье поросят и составлять около 30% от числа смертей в свиноводческих хозяйствах [12]. При этом известно, что одной из самых распространенных заболеваний поросят является

патология желудочно-кишечного тракта, вызванная бактерией *Escherichia coli* [9,14]. *E. coli*, которые продуцируют различные факторы вирулентности такие как, например, энтеротоксины и адгезины, являются патогенными для животных штаммами. Продуцирование токсинов штаммами *E. coli* может приводить к различным патологическим состояниям у сельскохозяйственных животных [11]. Препараты на основе видоспецифических цитокинов могут быть одним из вариантов терапии морфофункциональных нарушений в тонком отделе кишечника. При этом отсутствуют данные по влиянию цитокинов на микробиом кишечника поросят до и после терапии, а также на морфологическую характеристику кишечника. Поэтому целью данной работы являлась оценка влияния стимулирующего препарата на основе рекомбинантных цитокинов первого типа (интерферон альфа и интерферон гамма), а также витаминов А, Е, С – препарата «Простимул» – на формирование кишечного микробиома, а также митотическую активность клеток в тонком отделе кишечника у поросят с перинатальной гипотрофией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Опыт проводился на поросятах раннего неонатального периода в крупном промышленном свиноводческом хозяйстве Воронежской области. Поросята были получены от свиноматок, находящихся в одинаковых условиях содержания при оптимальных параметрах микроклимата,

кормления и поения. Свиноматкам были проведены все профилактические обработки согласно схеме хозяйства. Поросята после рождения проходили общий клинический осмотр по общепринятой методике и взвешивание для дальнейшего их распределения на исследуемые группы. В исследовании участвовали здоровые поросята и поросята — гипотрофики, которые характеризовались в первую очередь дефицитом массы тела (в среднем на 27,96% ниже, чем у здорового животного), слабо выраженной подкожной клетчаткой, сухостью кожного покрова, анемией видимых слизистых оболочек, шаткой походкой.

Исследуемые группы формировались по следующему принципу: новорожденные поросята были распределены на 3 группы: группа 1 — поросята - нормотрофики (n=10); группа 2 — поросята — гипотрофики (n=10), которым *per os* дополнительно к основному рациону молозива выпаивали коровье молозиво в дозировке 2,5 мл на голову в течение 3 –х дней (схема, применяемая в хозяйстве); группа 3 — поросята - гипотрофики (n=10), которым применяли парентерально рекомбинантный цитокин первого и второго типов типа «Простимул» двукратно, в первый и третий дни жизни в дозе 0,1 мл/кг массы тела. На 7 день жизни поросят, был проведен вынужденный убой (n=5) из каждой группы для взятия образцов биологического материала: образцы фекалий (для молекулярно-генетических исследований) и образцы подвздошной кишки (для иммуногистохимических исследований).

В подвздошной кишке проведены иммуногистохимические исследования. Ткань кишки фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине HISTOSAFE 10% в течение 24 ч, выполняли стандартную проводку. Подготовленные образцы тканей заливали в парафиновую среду Гистомикс, готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37 °С в течение 18 ч. Демаскировку и иммуногистохимиче-

скую окраску проводили ручным способом с использованием системы визуализации NovoLink polymer (Novo Castra, Великобритания). Контролем реакции служила неиммунизированная сыворотка. Исследовались маркеры Ki-67, является маркером клеточного деления, и его экспрессия характеризует уровень митотической активности в клетках [7]. Для подсчета клеток использовалась программа «TourView» и морфометрический стандарт. Подсчет клеток проводили в 30 полях зрения, с увеличением микроскопа 400х.

Выделение ДНК проводили с помощью набора HiPure DNA Micro Kit (Magen, Гуанчжоу, Китай). Секвенирование проводилось на платформе MGI DNBSEQ-G50 с моделью проточной ячейки для секвенирования DNBSEQ-G50RS: FCL (MGI, Шэньчжэнь, Китай). Подготовка библиотек секвенирования осуществлялась коммерчески доступным набором производителя MGIEasy Fast FS Library Prep Module (MGI, Шэньчжэнь, Китай). Очистка библиотек на магнитных частицах в соответствии с инструкцией производителя проводилась с помощью MGIEasy DNA Clean Beads (MGI, Шэньчжэнь, Китай). Набором MGIEasy UDB (MGI, Шэньчжэнь, Китай) осуществляли лигирование адаптеров. Измерение концентраций получившихся библиотек секвенирования проводилась с помощью коммерчески доступного набора Qubit dsDNA HS Assay Kit (Invitrogen, Уолтем, Массачусетс, США) на приборе Qubit (США). Циркуляризация осуществлялась с помощью MGIEasy Dual Barcode Circularization Module (MGI, Шэньчжэнь, Китай). Таксономическое профилирование образцов было выполнено с использованием с встроенным программным обеспечением [13].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ Statistica v6.1 и MS Office «Excel 2013» с пакетом для анализа данных, оценка достоверности проводилась по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

На основе высокопроизводительного секвенирования было установлено видовое разнообразие состава кишечника поросят исследуемых групп на 7 день жизни животных (рис. 1-3). Виды, численность которых превышала 1% для исследуемой выборки были выделены как преобладающие, остальные были объединены в «Другие». Во всех группах преобладали следующие типы бактерий: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidota*.

Бактерии группы 1 поросята нормотрофики в основном были представлены следующими видами: *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Escherichia coli* (рисунок 1).

При этом на долю *E. coli* приходится 50,00%, *Lactobacillus amylovorus* составляли 36,36% от общего числа бактерий.

В группе 2 «Поросята-гипотрофики, получавших дополнительно молозиво» наблюдалось значительное обилие бактерий *E. coli*, *Mitsuokella multacida*, *Escherichia fergusonii*, *Limosilactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus crispatus* (рисунок 2). На долю *Lactobacillus crispatus* приходилось 28,60% от общего числа микроорганизмов. При этом известно, что данная бактерия способна предотвращать индуцированные возбудителями кишечных инфекций заболевания [2].

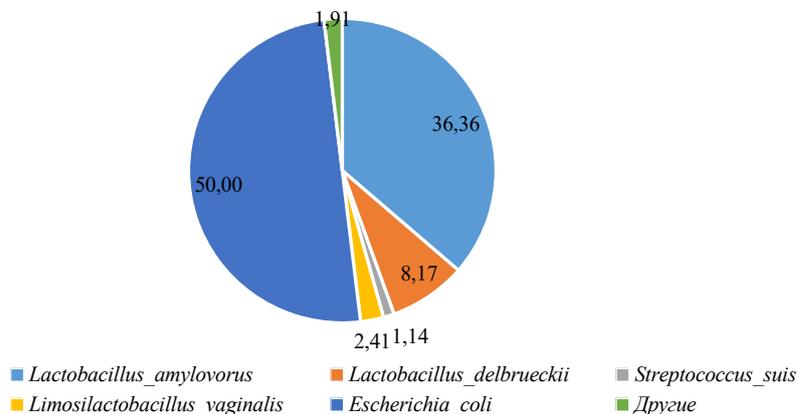


Рисунок 1 – Видовое разнообразие кишечного микробиома группы 1 «поросята нормотрофики», %.

В бактериальном составе группы 3 «Поросята-гипотрофики, получающие «Простимул» наблюдалось преобладание бактерий видов: *L. amylovorus*, *L. delbrueckii*, *Sharpea porci*, *Clostridium perfringens*, *E. coli*, *Moraxella pluranimalium*, *Streptococcus lutetiensis* (рисунок 3). Стоит отметить, что преобладающими видами являлись *C. perfringens* — 27,86% и *L. amylovorus* — 15,37%, разные штаммы которой, в свою очередь, активно используются в приготовлении пробиотиков за счет своих способностей оказывать стимулирующее действие на процессы пищеварения, так же оказывать положительное влияние на использование и ре-

тенцию азота корма, количество и степень усвоения кальция и фосфора корма [4]. Стоит отметить, что снижение количества *E. coli* может происходить и по причине наличия в составе «Простимула» интерферона альфа, который, в свою очередь, ингибирует биоэнергетические процессы у бактерий за счёт истощения триптофана, а опосредованно — участвует в образовании в макрофагах оксида азота и реактивных видов кислорода [10]. Данную способность «Простимула» можно использовать с целью профилактики колибактериозов у новорожденных поросят без применения антибактериальных пре-

паратов, что является почвой для проведения новых исследований.

Сравнение содержания *E. coli* в исследуемых группах животных наглядно отражено на рисунке 4. Группа 1 «Здоровые поросята» характеризовалась наибольшим процентным содержанием *E. coli* относительно других групп. *E. coli* является условно-патогенным представителем кишечного микробиома, способного как самостоятельно, так и в ассоциации с другими бактериями приводить к желудочно-кишечным заболеваниям с симптомокомплексом диареи [3]. Наименьшее про-

центное содержание *E. coli* отмечено в группе 3 «Поросята-гипотрофики, получающие «Простимул». Стоит отметить, что данная группа характеризовалась вдобавок еще и большим видовым разнообразием кишечного микробиома, что положительно сказывается на процессах кишечного пищеварения. Доказано, что высокий уровень факультативных бактерий и их общее видовое разнообразие является достоверным показателем здорового функционирования кишечника [6,8].

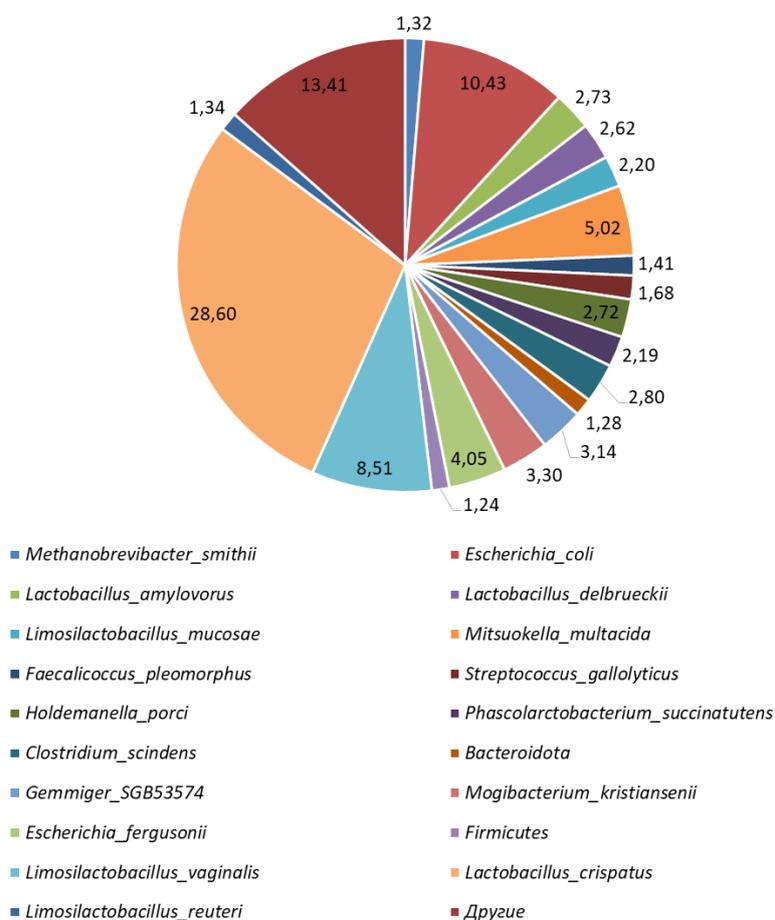


Рисунок 2 – Видовое разнообразие кишечного микробиома группы 2 «Поросята-гипотрофики, получавших дополнительно коровье молоко», %.

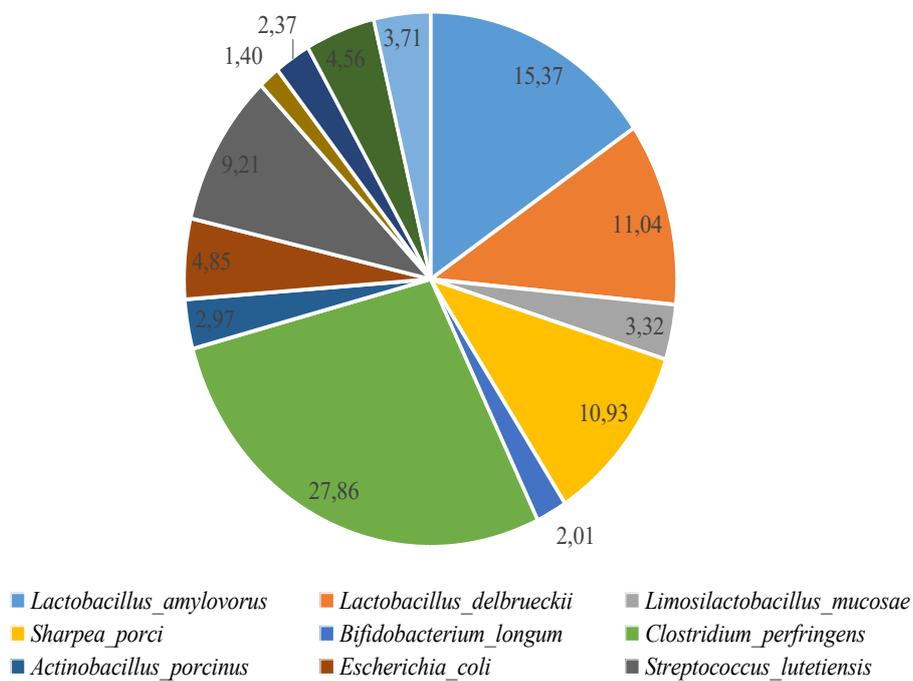


Рисунок 3 – Видовое разнообразие кишечного микробиома группы 3 «Поросята-гипотрофики, получавших Простимул», %.

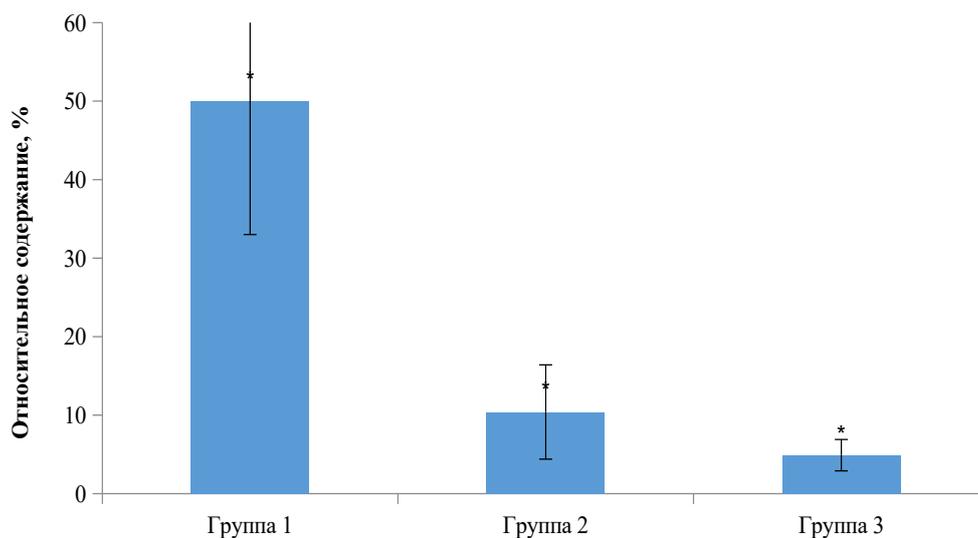


Рисунок 4 – Содержание *Escherichia coli* в экспериментальных группах. Примечание: * различия с группой 1 статистически достоверны при $p < 0,05$.

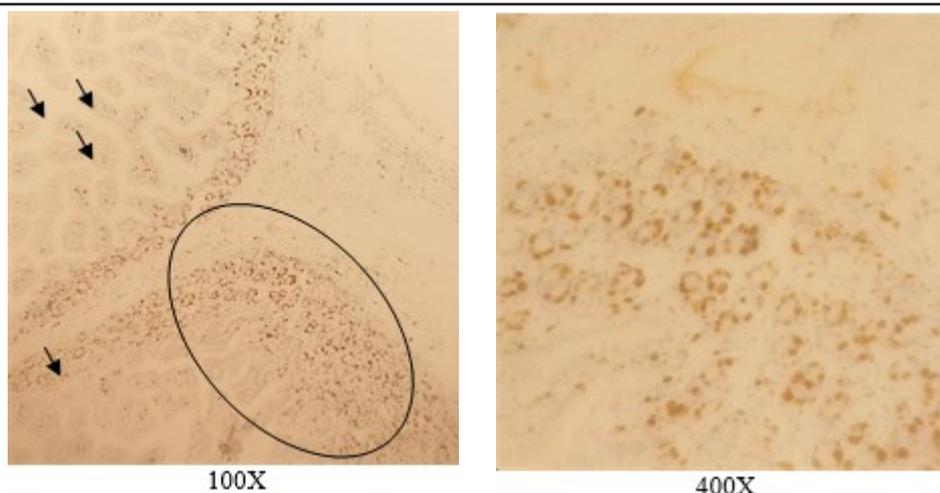


Рисунок 5 – Экспрессия маркера клеточного деления в подвздошной кишке поросят группы 1 «поросята нормотрофики. Овалом выделена область крипт и подслизистой основы с большим количеством положительных клеток. Стрелки указывают на строму ворсин с единичными окрашенными клетками.

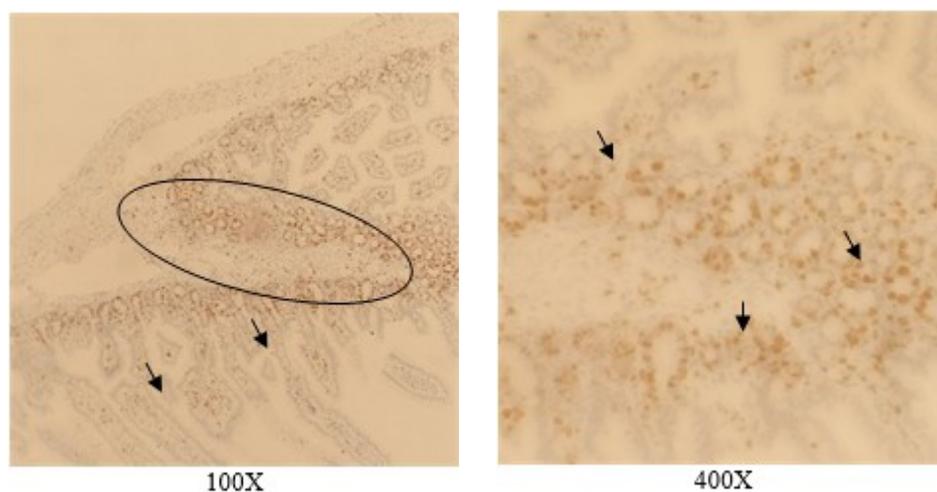


Рисунок 6 – Экспрессия маркера клеточного деления в подвздошной кишке у поросят группы 2 «Поросята-гипотрофики, получающие молозиво». Овалом выделена область крипт и подслизистой основы с большим количеством положительных клеток. Стрелки указывают на положительно окрашенные клетки (темно-оранжевый окрас). На ув. 400х хорошо видна зона крипт с высокой экспрессией маркера ki-67.

При микроскопической оценке интенсивности ядерной экспрессии маркера ki-67 (маркер клеточного деления) в подвздошной кишке у здоровых поросят (рисунок 5) было показано, что большин-

ство положительно окрашенных клеток находилось в кишечных криптах, так же присутствовали единичные позитивные клетки в строме ворсин.

В подвздошной кишке поросят с перинатальной гипотрофией, которым применяли препарат «Простимул» (рисунок 7) при визуальной оценке отмечалась аналогичная картина относительно группы здоровых поросят. В группе поросят с перинатальной гипотрофией, которым применяли дополнительно коровье молоко (рисунок 6) отмечалось аналогичное расположение позитивных клеток, однако визуально отмечалось снижение ki-67 позитивных клеток относительно других исследуемых групп.

При фоновом исследовании установлено, что у поросят-гипотрофиков количество Ki-67 позитивных клеток было на 8,6% ($p < 0,05$) меньше чем у здоровых животных (таблица 1). На фоне применения препарата Простимул поросятам с перинатальной гипотрофией (группа 3) отмечалось увеличение количества экс-

прессирующих клеток относительно группы 1 на 4,1% ($p < 0,05$), при этом разница с группой поросят, которым применяли молоко (группа 2) составляла 12,7% ($p < 0,05$) в пользу здоровых поросят. При сравнении здоровых поросят до начала опыта и поросят из группы 1, отмечалось увеличение количества позитивных клеток на 9,5%, в то же время у поросят-гипотрофиков из группы 3 количество позитивных клеток было на 9,2% ($p < 0,05$) выше, чем у гипотрофиков до начала опыта. Полученные данные показывают, что на 7-е сутки у поросят происходит ускорение развития тонкого кишечника и повышается ядерная экспрессия Ki-67. Также можно сделать заключение, что применение поросятам-гипотрофкам препарата «Простимул» оказывает стимулирующее действие на развитие тонкого отдела кишечника.

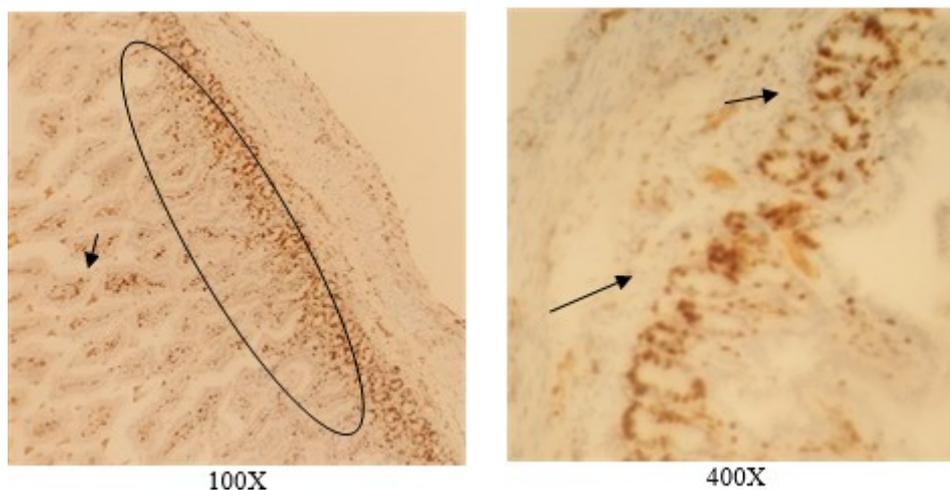


Рисунок 7 – Экспрессия маркера клеточного деления в подвздошной кишке у поросят группы 3 «Поросята-гипотрофики, получающие «Простимул». Овалом выделена область крипт и подслизистой основы с большим количеством положительных клеток. Стрелки указывают на положительно окрашенные клетки (темно-оранжевый окрас). На рисунке видно увеличение количества позитивных клеток как в криптах, так и в строме кишечных ворсин. На ув. 400x хорошо видна зона крипт с высокой экспрессией маркера ki-67.

Таблица 1 – Результаты подсчета экспрессирующих ядер в клетках подвздошной кишки

Группа	Количество ядер с экспрессией ki-67 в п.з. 400х
Поросята-гипотрофики до начала опыта	73,14±1,72
Здоровые поросята до начала опыта	80,00±3,39*
Группа 1 «Здоровые поросята»	87,66±2,63*
Группа 2 «Поросята-гипотрофики, получающие молозиво»	76,44±4,41*
Группа 3 «Поросята-гипотрофики, получающие «Простимул»	84,22±1,51*

Примечание: $M \pm SE$ (среднее арифметическое \pm стандартная ошибка); статистически значимые различия при $* p < 0,05$ относительно первой группы.

Повышение количества ядерной экспрессия клеток у поросят на фоне применения препарата Простимул указывает на стимуляцию процессов дифференцировки клеток в систему крипта — ворсинка, что говорит о нарастании активности процессов морфологической адаптации, увеличению площади всасывающей поверхности кишечника, которая имеет прямую корреляционную зависимость с живой массой тела [5]. Процессы обновления эпителиальных клеток ворсин протекает с затратой питательных веществ, которая способна компенсироваться за счет экстрезии эпителиальных клеток в просвет кишечника с дальнейшим их перевариванием кишечными ферментами и ферментами кишечных бактерий с высвобождением питательных веществ, что образует единый процесс поддержания кишечного гомеостаза [1,14]. Следовательно, поддержание кишечного гомеостаза напрямую связано с интенсивностью клеточного деления в нем, а также функциональной и качественной характеристикой кишечного микробиома.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

В ходе изучения бактериального состава микробиома полученных образцов, было выявлено, у группы 1 поросята нормотрофики наблюдалось обилие бактерий *E. coli*. В образцах группы 2 «Поросята-

гипотрофики, получавших дополнительно к основному рациону коровье молозиво и группы 3 «Поросята-гипотрофики, получающие «Простимул» выявлено значительное снижение содержания бактерии *E. coli* – в 4,8 и 10,2 раза соответственно. Полученные данные можно использовать для дальнейших исследований, но уже на данном этапе можно сделать вывод, что «Простимул» можно применять с целью профилактики колибактериозов у новорожденных поросят без применения антибактериальных препаратов, которые способны снижать количество нормальной микрофлоры. Отмечено повышение видового разнообразия кишечной микрофлоры, что положительно сказывается на процессах кишечного пищеварения и активности роста животного. Применение стимулирующего препарата «Простимул» в постнатальный период поросятам с гипотрофией позволяет стимулировать морфогенез в тонком отделе кишечника и, следовательно, активизировать процессы всасывания питательных веществ, что способствует более активному росту поросят-гипотрофиков. Таким образом, применение стимулирующего препарата «Простимул» можно считать эффективным средством для коррекции морфофункциональных нарушений в тонком отделе кишечника у поросят с перинатальной гипотрофией.

THE EFFECT OF THE DRUG PROSTIMUL ON THE FORMATION OF THE INTESTINAL MICROBIOME AND MITOTIC ACTIVITY OF CELLS OF THE SMALL INTESTINE OF PIGLETS WITH PERINATAL HYPOTROPHY

Shutikov V.A.¹ – junior scientific co-author (ORCID 0009-0004-2018-2662 ORCID); **Mikhaylov E.V.**² – PhD in Veterinary Sciences, Leading Researcher (ORCID 0000-0001-5457-1325); **Shabunin B. V.**¹ – Junior scientific co. (ORCID 0000-0002-2234-3851 ORCID); **Morozova P.D.**² – Junior Researcher (ORCID 0009-0000-0075-9170); **Burakova I.Yu.**² – Junior Researcher (ORCID 0000-0002-5881-0845); **Syromyatnikov M.Yu.**^{1,2*} – PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher (ORCID 0000-0001-9028-0613).

¹All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy

²Voronezh State University of Engineering Technology

*voronezh81@rambler.ru

ABSTRACT

A significant problem of modern industrial pig farming is the birth of a significant number of piglets with low live weight. A major problem is the further preservation and viability of physiologically immature piglets. The article describes the results of studies aimed at evaluating the effect of a stimulating drug based on recombinant cytokines of the first and second types (interferon alpha and interferon gamma), as well as vitamins A, E, and C – the drug Prostimuli – on the formation of the intestinal microbiome, as well as the mitotic activity of cells in the small intestine of piglets with perinatal hypotrophy. The experiment used newborn piglets, which were divided into 3 groups: group 1 – healthy piglets (n=10); group 2 – hypotrophic piglets (n=10), which per os, in addition to the main colostrum ration, were given cow colostrum at a dosage of 2.5 ml per head for 3 days (the scheme used in agriculture); group 3 – hypotrophic piglets (n=10), which were given

parenteral Prostimul twice, in the first and third days of life at a dose of 0.1 ml / kg of body weight. On the 7th day of the piglets' life, fecal samples and small intestine samples were taken for research. According to the results of the conducted studies, it was found that the use of the drug Prostimul in piglets with perinatal hypotrophy contributes to the normalization of intestinal microflora due to the action of interferon alpha on pathogenic microorganisms, which can be used as a means of preventing colibacteriosis, and also allows to stimulate morphogenesis in the small intestine and, consequently, activate the processes of nutrient absorption, which stimulates more active growth of piglets. – hypotrophics.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гаврилова В. А., Степочкин А. А., Басова Т. М. Цитометрические характеристики клеточных дифферонов эпителиальной ткани тонкого отдела кишечника у поросят от рождения до 60-суточного возраста // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. 2010.
2. Косарев И. В., Василенко Р. Н., Абрамов В. М., Сакулин В. К., Хлебников В. С., Пчелинцев С. Ю., Мачулин А. В., Абашина Т. Н., Самойленко В. А., Уверский В. Н., Карлышев А. В. S-белок пробиотического штамма *Lactobacillus crispatus* 2029 предотвращает рост проницаемости монослоя caco-2 энтероцитов человека, индуцируемый возбудителями кишечных инфекций // Биомедицина. 2021. №3.
3. Лоренгель Т. И., Шабанова Е. О. Энтеробиоценоз поросят с симптомокомплексом диареи // Вестник ОмГАУ. 2022. №2 (46).
4. Никулин Владимир Николаевич, Муштафин Рамис Зуфарович Состояние обмена минеральных веществ у молодняка КРС при включении в рацион пробиотика // Известия ОГАУ. 2014. №1.
5. Т. М. Скудная Структурная адаптация двенадцатиперстной кишки поросят-гипотрофиков при введении препарата «Биокаротивит» // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. 2012. №15 (2).

6. Тимошко Мария Андреевна, Велчу Алена, Богдан Виктория Константиновна Микрофлора кишечника – зеркало состояния здоровья организма человека и животных // *Science Time*. 2017. №8 (44).
7. Уровень CD-3 лимфоцитов в слизистой оболочке тонкого отдела кишечника поросят при комплексной терапии желудочно-кишечных заболеваний бактериальной этиологии / С. М. Воротникова, Б. В. Шабунин, Е. В. Михайлов, Д. С. Степанов // *Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины*. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 8-12. – DOI 10.52368/2078-0109-2021-57-3-8-12
8. Чеботарева, Т.А. Кишечная микробиота и иммунитет. Возможности мультиштаммовых пробиотиков в коррекции иммунного статуса у детей / Т.А. Чеботарева // *Медицинский совет*. – 2021. – № 11. С. 156-164. – doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-156-164.
9. Abdalla S.E. Food animals as reservoirs and potential sources of multidrug-resistant diarrheagenic *E. coli* pathotypes: Focus on intensive pig farming in South Africa / S.E. Abdalla, A.L.K. Abia, D.G. Amoako [et al.] // *Onderstepoort J. Vet. Res.* – 2022. – Vol. 89, № 1. – P. e1-e13. doi: 10.4102/ojvr.v89i1.1963
10. Boxx, G. M., & Cheng, G. (2016). The Roles of Type I Interferon in Bacterial Infection. *Cell Host & Microbe*, 19(6), 760–769. doi:10.1016/j.chom.2016.05
11. Dubreuil J.D. Animal enterotoxigenic *Escherichia coli* / J.D. Dubreuil, R.E. Isaacson, D.M. Schifferli // *EcoSal Plus*. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 10.1128/ecosalplus.ESP-0006-2016. doi:10.1128/ecosalplus.ESP-0006-2016
12. Li Y. Adhesive patterns of *Escherichia coli* F4 in piglets of three breeds / Y. Li, X. Qiu, H. Li, Q. Zhang // *Journal of Genetics and Genomics*. □ 2007. □ Vol. 34, № 7. □ P. 591-599. doi: 10.1016/S1673-8527(07)60067-8
13. Metagenome analysis using the Kraken software suite / J. Lu, N. Rincon, D.E. Wood [et al.] // *Nature protocols*. – 2022. – Т. 17. – №. 12. – P. 2815-2839.
14. Rooks, M.G. Gut Microbiota, Metabolites and Host Immunity / M.G. Rooks, W.S. Garrett // *Nat Rev Immunol*. – 2016. – V. 16, № 6. – 28 p. – doi: 10.1038/nri.2016.42.

REFERENCES

1. Gavrilova V. A., Stepochkin A. A., Bасова Т. М. Cytometric characteristics of cellular differons of the epithelial tissue of the small intestine in piglets from birth to the age of 60 days // *Scientific Notes of the Bauman Russian Academy of Medical Sciences*. 2010.
2. Kosarev. V., Vasilenko R.N., Abramov. M., Sakulin. K., Khlebnikov. S., Pchelintsev S. Yu., Machulin A.V., Abashina. N., Samoylenko. A., Uversky. N., Karlyshev A.V. C-protein of a probiotic strain *Lactobacillus crispatus* 2029 prevents the growth of the permeability of the Caco-2 monolayer of human enterocytes, induced by pathogens of intestinal infections // *Biomedicine*. 2021. №3.
3. Lorengel T. I., Shabanova E. O. Enterobioses of piglets with a symptom complex of diarrhea // *OmGAU Bulletin*. 2022. No. 2 (46).
4. Nikulin Vladimir Nikolaevich, Mustafin Ramis Zufarovich The state of mineral metabolism in young cattle when a probiotic is included in the diet // *Izvestiya OGAU*. 2014. №1.
5. T. M. Poor structural adaptation of the duodenum of hypotrophic piglets with the introduction of the drug "Biocarotivit" // *Actual problems of intensive development of animal husbandry*. 2012. №15 (2).
6. Timono Maria Andre, Velcu Alena, Bogdan Victoria Konstantinovna Miklorra kichechnika - a mirror of the health system of the human body and the Living // *Science Time*. 2017. №8 (44).
7. The level of cd-3 lymphocytes in the mucous membrane of the small intestine of piglets in the complex therapy of gastrointestinal diseases of bacterial etiology / S. M. Vоротникова, Б. В. Шабунин, Е. В. Михайлов, Д. С. Степанов // *Scientific notes of the educational institution Vitebsk Order of the Badge of Honor State Academy of Veterinary Medicine*. – 2021. – Vol. 57, No. 3. –

- pp. 8-12. – DOI 10.52368/2078-0109-2021-57-3-8-12. – DBEGQD EMAIL address.
8. Chebotareva, T.A. Intestinal microbiota and immunity. The possibilities of multi-strain probiotics in correcting the immune status in children / T.A. Chebotareva // Medical Council. – 2021. – No. 11, pp. 156-164. – doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-156-164 .
9. Abdalla S. E. Food animals as reservoirs and potential sources of multidrug-resistant *E. coli* pathotypes that cause diarrhea: emphasis on intensive pig farming in South Africa / S. E. Abdalla, A.L.K. Abia, D.G. Amoako [et al.] // Onderstepoort J. Vet. Res. – 2022. – Volume 89, No. 1. – pp. e1-e13. doi: 10.4102/ojvr.v89i1.1963
10. Bokks, G. M., & Cheng, G. (2016). The role of type I interferon in the development of bacterial infection. *Host Cell and Microbe*, 19(6), 760-769. doi:10.1016/j.chom.2016.05
11. Dubrey J.D. Enterotoxigenic *E. coli* of animals / J.D. Dubrey, R.E. Isaacson, D.M. Shifferli // *EcoSal Plus*. – 2016. – Volume 7, No. 1. – p. 10.1128/ecosalplus.ESP-0006-2016. doi:10.1128/ecosalplus.ESP-0006-2016
12. Li Yu. Features of *Escherichia coli* F4 adhesion in piglets of three breeds / Yu. Li, H. Qiu, H. Li, K. Zhang // *Journal of Genetics and Genomics*. □ 2007. □ Volume 34, No. 7. □ Pp. 591-599. doi: 10.1016/S1673-8527(07)60067-8
13. Metagenome analysis using the Kraken software package /J. Lu, N. Rincon, D.E. Wood [et al.] // *Nature protocols*. – 2022. – Vol. 17. – No. 12. – pp. 2815-2839.
14. Roux, M.G. Intestinal microbiota, metabolites and host immunity / M.G. Roux, W.S. Garrett // *Nat Rev Immunol*. – 2016. – Vol. 16, No. 6. – 28 p. – doi: 10.1038/nri.2016.42.