

УДК 636.5.034:615.371

DOI 10.52419/ISSN2072-2419.2022.4.34

## ИЗУЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ КЛЮЧЕВЫХ ГЕНОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА В ОРГАНИЗМЕ GALLUS GALLUS DOMESTICUS ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНФИЦИРОВАНИЯ ИММУНОДЕПРЕССИВНЫМИ ВАКЦИННЫМИ ВИРУСАМИ

Тарлавин Н.В.1 – к.в.н., ассистент кафедры эпизоотологии им. В.П. Урбана (ORCID 0000-0002-6474-9171), Веретенников В.В.1 – ассистент кафедры эпизоотологии им. В.П. Урбана (ORCID 0000-0001-9648-2259).

Джаватов Э.Д.1 – д.в.н., профессор кафедры эпизоотологии им. В.П. Урбана (ORCID 0000-0002-1589-6300), Красков Д.А. - Студент (ORCID 0000-0002-2362-2641)  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»

**Ключевые слова:** Инфекционная анемия цыплят, экспрессия генов, инфекционная бурсальная болезнь, полимеразная цепная реакция.

**Key words:** Infectious anemia in chickens, gene expression, infectious bursal disease, polymerase chain reaction.

### РЕФЕРАТ

Организм реагирует на воздействие инфекционных агентов посредством активации процессов экспрессии генов в клетках и тканях различных органов, входе чего образуются матричная РНК, комплементарная ДНК экспрессирующихся генов. В данной статье рассмотрено влияние вакцинных вирусов инфекционной бурсальной болезни и инфекционной анемии цыплят на морфологию целевых органов иммунной системы цыплят, а также экспрессию ряда ключевых генов неспецифического иммунного ответа в клетках этих органов.

**Методы.** В качестве примера вакцинного вируса инфекционной бурсальной болезни взята иммунокомплексная вакцина против инфекционной бурсальной болезни из штамма «ВНИВИП», в качестве образца вакцинного вируса инфекционной анемии цыплят - вакцина Нобилис® CAV P4 производства MSD Animal Health.

**Результаты.** Был сделан вывод, что вакцинные вирусы контактируют с органами-мишенями (фабрициевой сумкой и тимусом), вызывая ряд патологоанатомических изменений. Также была определена экспрессия иммунных генов IL8L2, PTGS2, IRF7, как основных генов, отвечающих за синтез противовирусных и воспалительных белков. По результатам исследований были сделаны выводы, что гены IL8L2 и PTGS2, отвечающие за синтез воспалительных компонентов, активно экспрессируются при воздействии на клетки вирусов инфекционной анемии цыплят и инфекционной бурсальной болезни. Экспрессия гена IRF7 в иммунных органах опытных групп цыплят практически не отличалась от уровня экспрессии в органах-мишенях контрольных птиц по причине иммунодепрессивного действия вирусов.

### ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Птицеводство как отрасль занимает

лидирующее место в современном животноводстве и является примером по интен-

сификации ведения хозяйства, по техническому оснащению, механизации и автоматизации технологических процессов. Кроме качественных преобразований, в птицеводстве за последние года произошли и количественные изменения. На птицефабриках значительно возросла концентрация поголовья и на ограниченной территории стали содержаться сотни тысяч и даже миллионы голов, что отрицательно сказалось на их иммунитете [1]. Высокая концентрация поголовья - это не единственный фактор, который влияет на здоровье птиц, на него также отрицательно влияет экономия на качестве кормов, несоблюдение ветеринарно-санитарных правил, технологические сбои, микотоксикозы, стрессовые ситуации. Все это способствует возникновению иммунодепрессивных состояний поголовья и распространению инфекционных болезней различной этиологии [2]. Следует отметить, что иммунодепрессивные болезни, такие как инфекционная бурсальная болезнь, инфекционная анемия цыплят и болезнь Марека, протекающие в субклинической форме и не вызывающие высокую смертность птиц, могут нанести значительный ущерб хозяйствам как за счёт недополученной продукции, так и затрат на применение антибиотиков при лечении вторичных бактериальных инфекций [2]. Сохранение работоспособной иммунной системы птицы гарантирует успешную реализацию её генетического потенциала и получение безопасной и качественной продукции. В связи с этим важным условием обеспечения эпизоотического благополучия современных птицеводческих хозяйств является профилактика инфекционных болезней. Сегодня в общем комплексе борьбы с инфекционными болезнями ведущее место занимает вакцинация [3]. На данный момент в птицеводстве используется большое количество видов вакцин, но самыми популярными до сих пор остаются живые вакцины. Иммуитет птиц после вакцинации такими вакцинами длительный и напряженный, это достигается благодаря тому, что в вакцинный вирус размножается в

клетках-мишенях и вызывает выработку антител. Зачастую, при вакцинации от некоторых инфекций (инфекционная бурсальная болезнь, инфекционная анемия цыплят) у птиц все равно отмечают иммунодепрессивное состояние [3]. Лучшее понимание противовирусного ответа птиц может предоставить важную информацию для разработки улучшенных стратегий профилактики этих болезней и один из самых современных методов изучения является исследование экспрессии генов иммунитета [4].

В настоящее время известно, что организм реагирует на взаимодействие внешней среды посредством активации процессов экспрессии генов в клетках и тканях различных органов, входе чего образуется матричная РНК, комплементарная ДНК экспрессирующихся генов. Изучение экспрессии генов иммунитета сельскохозяйственных птиц позволяет в реальном времени отслеживать процесс формирования белков, которым организм отвечает на взаимодействие со стороны окружающей среды [5]. Одним из главных генов, отвечающим за иммунитет, как птиц, так и млекопитающих является IRF7. Интерфероны, как известно, запускают врожденный иммунный ответ хозяина реакции против вирусной инфекции [6], и в настоящее время согласно базе данных Interferome [7,8] зарегистрировано более 3800 генов, регулируемых данными генами. К этому классу воспалительных цитокинов относят и PTGS2, а IL8L1 и IL8L2 (эквивалент CXCL8 у человека) принадлежат к семейству CXС (хемокины) и действуют в основном на нейтрофилы, Т, В и другие лимфоциты [9].

Целью данной работы было исследование экспрессии генов иммунитета IRF7, PTGS2, IL8L2 у промышленных кур-несушек на фоне вакцинации живыми вакцинами против инфекционной бурсальной болезни и инфекционной анемии цыплят.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHOD**

Исследование проводили в 2022 году

на кафедре эпизоотологии им. В.П. Урбана федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» (ФГБОУ ВО СПбГУВМ), а также при поддержке и участии компании ООО «БИОТРОФ». Материалом для исследования служили цыплята кросса Ломан Уайт и Ломан Браун. Цыплята были разделены в случайном порядке на 2 группы по 30 цыплят – вакцинированную и контрольную. Птицу опытной группы вакцинировали против инфекционной бурсальной болезни подкожно в область шеи иммунокомплексной вакциной против инфекционной бурсальной болезни из штамма «ВНИВИП» в дозе 0,3 мл<sup>3</sup>. Вакцинация против инфекционной анемии цыплят осуществлялась при помощи вакцины Нобилис® CAV P4 производства MSD Animal Health. Вакцину вводили внутримышечно (в грудную группу мышц) в объеме 0,2 мл. Для разведения использовали растворитель DILAVIA (1x200ml) (для CAV P4) в соответствии с инструкцией производителя.

Анализ уровня относительной экспрессии генов иммунитета проводили методом ПЦР в реальном времени (qPCR). Общая РНК из образцов была выделена с использованием набора ExtractRNA

(Евроген) в соответствии с инструкциями производителя. Ткань разрезали на мелкие кусочки (<5 мм длиной) и измельчали до тонкого порошка с помощью пестика и ступки. Ткани измельчались и гомогенизировались с добавлением раствора монофазного водного раствора фенола и гуанидин-изотиоцианата.

С использованием набора "MMLV RT kit для синтеза кДНК" (Евроген) проводили реакцию обратной транскрипции для получения кДНК с использованием матрицы РНК. Программа амплификатора: подготовка в течение 3 мин при 60°C, обратная транскрипция в течение 30 мин при 37°C, инаktivация в течение 2 мин при 70°C.

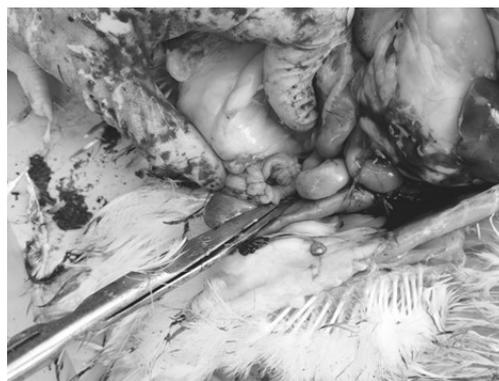
Реакцию амплификации с генными праймерами проводили с использованием набора Готовая смесь для ПЦР 5X qPCRMix-HS (Евроген) в соответствии с протоколом производителя.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Рисунок №1 демонстрирует, что вакцинный вирус инфекционной бурсальной болезни оказал существенное влияние на клетки фабрициевой сумки птиц, являющейся таргетным органом для вируса. Данные патологоанатомические изменения возможно оценить визуально. Была отмечена дряблость перитонеального покрова фабрициевой сумки, форма фабри-

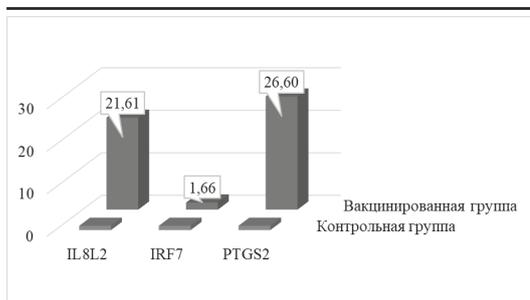


А



Б

**Рисунок 1. Поствакцинальные изменения на поверхности перитонеального покрова (А) и слизистой оболочки (Б) фабрициевой сумки цыплят кросса Ломан Уайт под действием вакцинного вируса инфекционной бурсальной болезни.**



**Рисунок 2. Экспрессия генов иммунитета в фабрициевой сумке кросса Ломан Уайт под действием вакцинного вируса инфекционной бурсальной болезни.**

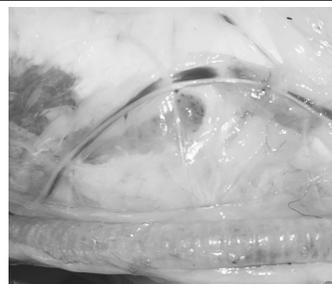
циевой сумки была овальная, с проступающими через перитонеальный покров складками. Для сравнения, у птиц контрольной группы фабрициева сумка имела форму ровного гладкого шара.

Вскрытие фабрициевой сумки показало ряд точечных кровоизлияний на поверхности слизистой оболочки. Также слизистая оболочка была гиперемирована и утолщена.

Для исследования экспрессии генов неспецифического иммунного ответа была проанализирована активность важнейших генов, кодирующих синтез воспалительных пептидов и противовирусных компонентов (IL8L2, PTGS2, IRF7), у цыплят кросса Ломан Уайт с целью оценки действия вакцинного вируса на фабрициеву сумку (рисунок №2).

Под действием вакцины против инфекционной бурсальной болезни наблюдалось существенное увеличение некоторых иммунных генов, главным образом отвечающих за воспалительный процесс в пораженных органах. Так, ген IL8L2 увеличил свою экспрессию в 21,61 раз по отношению к уровню экспрессии в тканях фабрициевой сумки птиц группы контроля. Также, ген PTGS2 у птиц опытной группы увеличил свою экспрессию в 26,6 раз в результате инфицирования вакцинным вирусом инфекционной бурсальной болезни.

Ген IRF7 практически не увеличивал свою экспрессию под влиянием вакцин-



**Рисунок 3. Петехиальные кровоизлияния на поверхности капсулы тимуса цыплят кросса Ломан Браун под действием вакцинного вируса инфекционной анемии цыплят.**

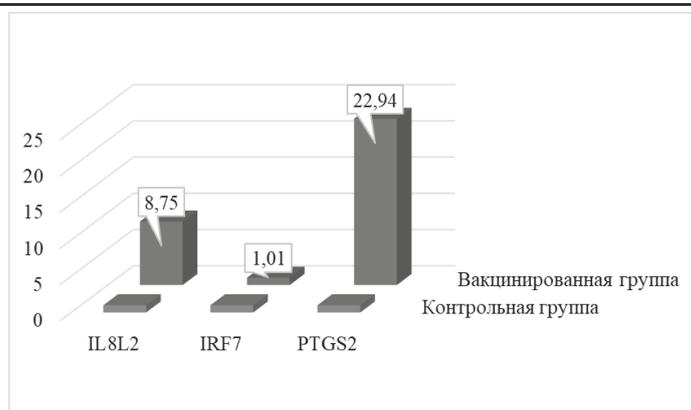
ного вируса, его экспрессия в тканях фабрициевой сумки у птиц в опытной группе превышала уровень контроля в 1,66 раза.

Для исследования экспрессии генов неспецифического иммунного ответа была проанализирована активность важнейших генов, кодирующих синтез воспалительных пептидов и противовирусных компонентов (IL8L2, PTGS2, IRF7), у цыплят кросса Ломан Уайт с целью оценки действия вакцинного вируса на фабрициеву сумку (рисунок №2).

Под действием вакцины против инфекционной бурсальной болезни наблюдалось существенное увеличение некоторых иммунных генов, главным образом отвечающих за воспалительный процесс в пораженных органах. Так, ген IL8L2 увеличил свою экспрессию в 21,61 раз по отношению к уровню экспрессии в тканях фабрициевой сумки птиц группы контроля. Также, ген PTGS2 у птиц опытной группы увеличил свою экспрессию в 26,6 раз в результате инфицирования вакцинным вирусом инфекционной бурсальной болезни.

Ген IRF7 практически не увеличивал свою экспрессию под влиянием вакцинного вируса, его экспрессия в тканях фабрициевой сумки у птиц в опытной группе превышала уровень контроля в 1,66 раза.

На рисунке №3 видно, что тимус птиц, вакцинированных от инфекционной анемии цыплят, также подвергся атрофии под влиянием жизнедеятельности вируса.



**Рисунок 4.** Экспрессия генов иммунитета в красном костном мозге цыплят кросса Ломан Браун под действием вакцинного вируса инфекционной анемии цыплят.

На поверхности тимуса были отмечены точечные кровоизлияния. Из литературных данных известны причины изменения структуры коркового слоя тимуса на клеточном уровне, а именно замена клеток тимуса на адипоциты, фибробласты и другие лимфоидные клетки.

Для сравнения уровней экспрессии генов иммунитета у яйценоских птиц под воздействием иммунодепрессивного вируса инфекционной анемии цыплят были взяты те же гены, что и при исследовании активности вакцинного вируса инфекционной бурсальной болезни (IL8L2, PTGS2, IRF7) (рисунок №4).

Из проведенных исследований был сделан вывод, что в тканях красного костного мозга вакцинированной группы цыплят кросса Ломан Браун ген IL8L2 экспрессировался в 8,75 раз сильнее относительно уровня контроля, а ген PTGS2 – в 22,94 раза активнее по сравнению с уровнем контроля. Экспрессия гена IRF7 была отмечена на уровне, не превышающем уровень экспрессии в тканях красного костного мозга контрольной группы.

На сегодняшний день инфекционная бурсальная болезнь и инфекционная анемия цыплят являются самыми распространенными вирусными иммунодепрессивными инфекциями в российском птицеводстве. Также две эти болезни часто сопровождают друг друга. При анализе экспрессии генов иммунитета птиц яйце-

носных кроссов (Ломан Уайт и Ломан Браун) становится видна схожая картина, возникающая на уровне экспрессии воспалительных белков в иммунных органах птиц под влиянием вакцинных вирусов.

Так, в обоих случаях была отмечена уверенная экспрессия гена PTGS2, который является участником воспалительных реакций организма птицы, кодируя синтез циклооксигеназы-2. Ингибирование синтеза данного фермента, в свою очередь, ведет к резкому ингибированию воспалительных реакций, о чем сообщает Wang с соавторами [10]. В нашем исследовании экспрессия данного гена повышалась в 26,6 раз при вакцинации от инфекционной бурсальной болезни, и в 22,94 раза при вакцинации от инфекционной анемии цыплят.

Экспрессия гена IL8L2 была неодинакова в случае вакцинации от различных болезней. Так, при вакцинации от инфекционной бурсальной болезни экспрессия данного гена в целевых клетках вируса птиц повышалась до 21,61 раз по отношению к контролю. При вакцинации от инфекционной анемии цыплят экспрессия данного гена увеличивалась не так значительно – в 8,75 раз по отношению к контролю. Данная разница может быть связана с неодинаковым действием вируса на свои клетки-мишени, а также с различным строением вируса. В целом, данный ген традиционно увеличивается при ви-

русных инфекциях. Swinkels с соавторами сообщает об учащении синтеза мРНК IL8L2 после заражения низкими и высокими дозами инфекционных агентов [11].

Экспрессия гена IRF7 в клетках-мишенях цыплят вакцинированных групп практически не отличалась от уровня контроля при вакцинации от обеих инфекций. Данное явление может быть связано с иммунодепрессивным действием обоих вирусов, которые подавляет синтез регуляторного фактора интерферона 7, играющего важную роль в активации транскрипции генов противовирусной защиты клеток организма птиц. Также есть сообщения о том, что высокая экспрессия данного гена влечет за собой облегчение протекания вирусной инфекции [12]. С другой стороны, данные сообщения касаются цыплят-бройлеров, а низкая экспрессия интерферона может быть связана с породной предрасположенностью цыплят яйценоских кроссов. И, наконец, данные результаты могут быть связаны с более мягким и пролонгированным воздействием вакцинных вирусов по сравнению с полевыми агентами, что не вызывает активной экспрессии данного гена в иммунных клетках-мишенях птиц.

#### **ВЫВОДЫ / CONCLUSION**

В результате проведенных исследований был сделан ряд выводов. Иммунокомплексная вакцина против инфекционной бурсальной болезни из штамма "ВНИВИП" вызывает иммунный ответ в клетках фабрициевой сумки цыплят яйценоских кроссов, а также вызывает в данном типе ткани экспрессию генов неспецифического иммунного ответа. К таким генам главным образом относятся гены-участники воспалительных процессов в организме цыплят - IL8L2 и PTGS2. Экспрессия данных генов возрастает в результате воспалительных процессов, которыми сопровождается репликация вакцинного вируса инфекционной бурсальной болезни в клетках-мишенях. При вакцинации птицы вакциной Нобилис® CAV P4 от инфекционной анемии цыплят наблюдается схожая картина – гены синтеза воспалительных пептидов в клетках-

мишенях вируса экспрессируются в разы активнее по сравнению с группой контроля. Ген IRF7 в обоих случаях экспрессировался на уровне контроля, несмотря на явное проникновение вакцинного вируса в клетки.

*Финансирование:*

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-26-20084, <https://rscf.ru/project/22-26-20084/>.*

*Funding:*

*The research was supported by the Russian Science Foundation grant №22-26-20084, <https://rscf.ru/project/22-26-20084/>.*

#### **EXPRESSION OF THE GENES OF NON-SPECIFIC IMMUNE RESPONSE IN THE BODY OF GALLUS GALLUS DOMESTICUS UNDER THE INFLUENCE OF IMMUNODEPRESSIVE VACCINE VIRUSES**

**Tarlavin N.V. - Ph.D., assistant of the Department of Epizootology named after V.P. Urbana, Veretennikov V.V.1 - Assistant of the Department of Epizootology named after V.P. Urbana, Javadov E.J.1 - Doctor of Veterinary Sciences, Professor of the Department of Epizootology named after V.P. Urbana, Kraskov D.A.- student. FSBEI HE St. Petersburg State University of Veterinary Medicine**  
**SUMMARY**

Relevance. The body reacts to the impact of infectious agents by activating the processes of gene expression in cells and tissues of various organs, which results in the formation of messenger RNA, complementary to the DNA of the expressed genes. This article discusses the effect of vaccine viruses of infectious bursal disease and infectious anemia of chickens on the morphology of target organs of the immune system of chickens, as well as the expression of a number of key genes of nonspecific immune response in the cells of these organs.

Methods. As an example of a vaccine virus for infectious bursal disease, an immunocomplex vaccine against infectious bursal disease from the VNIVIP strain was taken; as a sample of a vaccine virus for infectious anemia in chickens, the Nobilis® CAV P4 vaccine manufactured by MSD Animal Health was taken.

Results. It was concluded that vaccine

viruses come into contact with target organs (the bursa of Fabricius and thymus), causing a number of pathological changes. The expression of the immune genes IL8L2, PTGS2, IRF7 was also determined as the main genes responsible for the synthesis of antiviral and inflammatory proteins. Based on the results of the studies, it was concluded that the IL8L2 and PTGS2 genes responsible for the synthesis of inflammatory components are actively expressed when the cells are exposed to the viruses of infectious anemia of chickens and infectious bursal disease. The expression of the IRF7 gene in the immune organs of the experimental groups of chickens did not practically differ from the level of expression in the target organs of the control birds due to the immunosuppressive effect of the viruses.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тарлавин Н.В., Джавадов Э.Д., Козыренко О.В. [и др.] Экспрессия генов IL-6 и IL8L2 в тканях фабрициевой сумки кур-несушек при вакцинации иммунокомплексной вакциной из штамма "ВНИВИП" // Птица и птицепродукты. – 2021. – № 6. – С. 42-44. – DOI 10.30975/2073-4999-2021-23-6-42-44.
2. Мухамедшина А. Р. Вакцинация и дезинфекция в промышленном птицеводстве / А. Р. Мухамедшина // Птицеводство. – 2017. – № 10. – С. 54-56. – EDN ZTTEED.
3. Джавадов Э. Д., Вихрева И. Н., Прокофьева Н. И. [и др.] / Функциональная активность иммунной системы птицы // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2017. – № 3. – С. 192-194.
4. Magor K. E. [и др.]. Defense genes missing from the flight division. // *Dev. Comp. Immunol.* 2013, 41, 377–388. doi: 10.1016/j.dci.2013. 04.010.
5. Кочиш А.Ю., Романов М.Н., Лаптев Г.Ю. [и др.]. Методические рекомендации по использованию современных биотехнологий для оценки экспрессии генов, связанных с продуктивностью и устойчивостью птицы к неблагоприятным факторам / Кочиш А.Ю., Романов М.Н., Лаптев Г.Ю. [и др.]. // Москва: Сельскохозяй-

- ственные технологии, 2019. – 112 с. – ISBN 978-5-6043642-7-7. – EDN ZYNIDT.
6. de Weerd N. A. [et al.]. Type I interferon receptors: biochemistry and biological functions. // *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 20053–20057. doi: 10.1074/jbc.R700006200.
7. Honda, K. and Taniguchi T. IRFs: master regulators of signalling by Tolllike receptors and cytosolic pattern-recognition receptors. // *Nat. Rev. Immunol.* 2006, 6, 644–658. doi: 10.1038/nri1900.
8. Rusinova I. [et al.]. Interferome v2.0: an updated database of annotated interferon-regulated genes. // *Nucleic Acids Res.* 2013, 41, D1040–D1046. doi: 10.1093/nar/gks1215.
9. Van Sweringen H.L. [et al.]. CXC chemokine signaling in the liver: impact on repair and regeneration. // *Hepatology*, 2011, 54:1445-1453.
10. Wang Q., He Y., Shen Y., Zhang Q., Chen D., Zuo C., Qin J., Wang H., Wang J., Yu Y. Vitamin D inhibits COX-2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4. *J Biol Chem.* 2014, 289(17):11681-11694. doi: 10.1074/jbc.M113.517581.
11. Swinkels W.J., Post J., Cornelissen J.B., Engel B., Boersma W.J., Rebel J.M. Immune responses in *Eimeria acervulina* infected one-day-old broilers compared to amount of *Eimeria* in the duodenum, measured by real-time PCR. *Vet Parasitol.* 2006, 138(3-4): 223-33. doi: 10.1016/j.vetpar.2006.02.011.
12. Zhang Y., Yu Y., Ou C., Ma J., Wang Q., Du S., Xu Z., Li R., Gu, F. Alleviation of infectious-bursal-disease-virus-induced bursal injury by betaine is associated with DNA methylation in IL-6 and interferon regulatory factor 7 promoter. *Poultry science*, 2019, 98 (10), 4457–4464. <https://doi.org/10.3382/ps/pez280>.

#### REFERENCES

1. Tarlavin N.V., Javadov E.J., Kozyrenko O.V. [et al.] Expression of the IL-6 and IL8L2 genes in the tissues of the Fabricius bag of laying hens during vaccination with an immunocomplex vaccine from the VNIVIP strain // *Poultry and poultry products*. - 2021. - No. 6. - P. 42-44. – DOI 10.30975/2073-4999-2021-23-6-42-44. [in Russ.]

2. Mukhamedshina A.R. Vaccination and disinfection in industrial poultry farming / A.R. Mukhamedshina // Poultry farming. - 2017. - No. 10. - P. 54-56. – EDN ZTTEED. [in Russ.]
3. Javadov E.J., Vikhreva I.N., Prokofieva N.I. [et al.] / Functional activity of the poultry immune system // Questions of legal regulation in veterinary medicine. - 2017. - No. 3. - P. 192-194. [in Russ.]
4. Magor K.E. [et al.]. Defense genes missing from the flight division. // Dev. Comp. Immunol. 2013, 41, 377–388. doi: 10.1016/j.dci.2013. 04.010.
5. Kochish A.Y., Romanov M.N., Laptev G.Y. [and etc.]. Guidelines for the use of modern biotechnologies to assess the expression of genes associated with the productivity and resistance of poultry to adverse factors / Kochish A.Y., Romanov M.N., Laptev G.Y. [and etc.]. // Moscow: Agricultural technologies, 2019. - 112 p. – ISBN 978-5-6043642-7-7. – EDN ZYNIDT. [in Russ.]
6. de Weerd N. A. [et al.]. Type I interferon receptors: biochemistry and biological functions. // J. Biol. Chem. 2007, 282, 20053–20057. doi: 10.1074/jbc.R700006200.
7. Honda, K. and Taniguchi T. IRFs: master regulators of signalling by Tolllike receptors and cytosolic pattern-recognition receptors. // Nat. Rev. Immunol. 2006, 6, 644–658. doi:10.1038/nri1900.
8. Rusinova I. [et al.]. Interferome v2.0: an updated database of annotated interferon-regulated genes. // Nucleic Acids Res. 2013, 41, D1040–D1046. doi: 10.1093/nar/gks1215.
9. Van Sweringen H.L. [et al.]. CXC chemokine signaling in the liver: impact on repair and regeneration. // Hepatology, 2011, 54:1445-1453.
10. Wang Q., He Y., Shen Y., Zhang Q., Chen D., Zuo C., Qin J., Wang H., Wang J., Yu Y. Vitamin D inhibits COX-2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4. J Biol Chem. 2014, 289(17):11681-11694. doi: 10.1074/jbc.M113.517581.
11. Swinkels W.J., Post J., Cornelissen J.B., Engel B., Boersma W.J., Rebel J.M. Immune responses in Eimeria acervulina infected one-day-old broilers compared to amount of Eimeria in the duodenum, measured by real-time PCR. Vet Parasitol. 2006, 138(3-4): 223-33. doi: 10.1016/j.vetpar.2006.02.011.
12. Zhang Y., Yu Y., Ou C., Ma J., Wang Q., Du S., Xu Z., Li R., Gu, F. Alleviation of infectious-bursal-disease-virus-induced bursal injury by betaine is associated with DNA methylation in IL-6 and interferon regulatory factor 7 promoter. Poultry science, 2019, 98(10), 4457–4464. <https://doi.org/10.3382/ps/pez280>.