

ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА РОНКОЛЕЙКИН НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА АРКТИЧЕСКОГО ГОЛЬЦА

¹Д.В. Микряков, кандидат биологических наук

²Т.А. Нечаева, доктор сельскохозяйственных наук

¹Т.А. Суворова, научный сотрудник

¹С.В. Кузьмичева, научный сотрудник

³Г.И. Пронина, доктор биологических наук

⁴В.А. Назаров, главный рыбовод

⁴М.И. Ковальчук, рыбовод

¹Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН, пос. Борок Ярославской обл., Россия

²Санкт-Петербургский аграрный государственный университет, Россия, Санкт-Петербург, Пушкин, Россия

³РГАУ – Московская сельскохозяйственная академия им. К.А. Тимирязева, Москва, Россия

⁴ИП Романов, д. Лопухинка Ленинградской обл., Россия

E-mail: daniil@ibiw.ru

Ключевые слова: арктический голец *Salvelinus alpinus*, препарат Ронколейкин, неспецифический иммунитет, антимикробные свойства сыворотки крови, С-реактивный белок, неспецифические иммунные комплексы, фагоцитарная активность нейтрофилов.

Реферат. Охрана здоровья культивируемых в аквакультуре гидробионтов сталкивается с проблемой коррекции иммунодефицитных состояний различного генеза. С иммуносупрессией связано развитие оппортунистических инфекций. Помимо этого, иммунофизиологический статус выращиваемых рыб напрямую связан с рыбоводными и, как следствие, экономическими показателями предприятий аквакультуры. Использование в аквакультуре иммунокорректирующих препаратов – один из новых эффективных методов борьбы с заболеваниями рыб. Один из таких препаратов – Ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин-2), обеспечивающий клеточную составляющую адаптивного иммунитета. При его применении в рыбоводстве получены положительные результаты на осетровых, карповых и молоди лососевых рыб. В 2023 г. в холодноводном бассейновом хозяйстве ИП Романов (Ленинградская область) на трехгодовиках арктического гольца *Salvelinus alpinus* (Linnaeus, 1758) была проведена оценка влияния препарата Ронколейкин на показатели неспецифического иммунитета. В результате эксперимента исследованы параметры, характеризующие напряженность антиинфекционного иммунитета рыб – бактерицидная активность сыворотки крови, уровень С-реактивного белка, содержание циркулирующих неспецифических иммунных комплексов и фагоцитарная активность нейтрофилов. Проведенное исследование показало высокий уровень бактерицидной активности сыворотки крови у контрольных и опытных рыб и, как следствие, отсутствие иммунодефицитных особей. Высокий показатель фагоцитарной активности нейтрофилов у арктического гольца, получавшего с кормом Ронколейкин, указывает на стимулирующее влияние данного препарата на механизмы клеточного иммунитета. Это косвенно подтверждает более высокое содержание иммунных комплексов и количество особей с положительным уровнем С-реактивного белка в группе опытных рыб.

EFFECT OF IMMUNOMODULATOR RONCOLEUKIN ON SOME INDICES OF NONSPECIFIC IMMUNITY OF ARCTIC CHAR

¹D.V. Mikryakov, ph. D. biol. sciences

²T.A. Nechaeva, doctor of Agricultural Sciences

¹T.A. Suvorova, researcher

¹S.V. Kuzmicheva, researcher

³G.Y. Pronina, doctor of Biol. Sci.

⁴V.A. Nazarov, chief fish farmer

⁴M.I. Kovalchuk, fish farmer

¹Institute for Biology of Inland Waters. I.D. Papanin RAS, Borok, Russia

²St. Petersburg Agrarian State University, St. Petersburg, Pushkin, Russia

³RGAU - Moscow Agricultural Academy. K. A. Timiryazeva, Moscow, Russia

⁴IP Romanov, village Lopukhinka, Leningrad region, Russia

E-mail: daniil@ibiw.ru

Keywords: arctic char *Salvelinus alpinus*, drug Roncoleukin, nonspecific immunity, antimicrobial properties of blood serum, C-reactive protein, nonspecific immune complexes, phagocytic activity of neutrophils.

Abstract. Health protection of aquacultured hydrobionts faces the problem of correcting immunodeficiency states of various genesis. Immunosuppression is associated with the development of opportunistic infections. In addition, the immuno-physiological status of farmed fish is directly related to fish production and, consequently, to the economic performance of aquaculture enterprises. The use of immune-correcting drugs in aquaculture is one of the new effective methods of controlling fish diseases. One such drug is Roncoleukin (recombinant interleukin-2), which provides the cellular component of adaptive immunity. Its use in fish farming has yielded positive results in sturgeon, carp and young salmon fish. In 2023 in the cold-water basin farm of IE Romanov (Leningrad Region) on three-year old Arctic char *Salvelinus alpinus* (Linnaeus, 1758) the effect of the preparation “Roncoleukin” on the indices of nonspecific immunity was evaluated. As a result of the experiment, the parameters characterizing the intensity of anti-infective immunity of fish - bactericidal activity of blood serum, the level of C-reactive protein, the content of circulating nonspecific immune complexes and phagocytic activity of neutrophils - were studied. The study showed a high level of bactericidal activity of blood serum in control and experimental fish and, as a consequence, the absence of immunodeficient individuals. The high index of neutrophil phagocytic activity in Arctic char fed Roncoleukin indicates the stimulating effect of this drug on the mechanisms of cellular immunity. This indirectly confirms the higher content of immune complexes and the number of individuals with a positive level of C-reactive protein in the group of experimental fish.

В условиях постоянного сокращения уловов и повышения спроса аквакультура – единственный надежный источник увеличения объемов пищевой рыбопродукции, который служит гарантом продовольственной безопасности России [1, 2]. За последние годы значительно выросло воспроизводство и выращивание лососевых рыб. Это связано с увеличением спроса, высокой рентабельностью, сокращением запасов в естественных водоемах.

Арктический голец (*Salvelinus alpinus*, L. 1758) относится к ценным видам лососевых рыб [3]. Особенности этого вида являются образование жилых и проходных форм, нерест в озерах. Численность многих форм и популяций в природе невелика [4], отсюда возникла необходимость искусственного воспроизводства различных форм гольца для восполнения естественных популяций. Кроме того, успешное разведение данного вида в странах Скандинавии открывает аналогичные возможности для Северо-Западного региона России. Высокая экологическая пластичность помогает при адаптации в новой среде обитания, что улучшает перспективы разведения различных форм арктического гольца в условиях рыбоводных хозяйств и проведения селекции [5].

Из практики развития рыбоводства известно, что серьезной проблемой при интенсивном выращивании и воспроизводстве рыб становятся инфекционные болезни, вызывающие снижение темпов роста, развития и массовую гибель рыб [6–8]. Основной причиной массовых заболеваний считается ухудшение среды обитания вследствие нарушения термического и газового режимов, загрязнения воды токсикантами, дефицита кислорода, переуплотненных посадок [8], кормления рыб недоброкачественными кормами [9, 6, 10, 11]. Нарушение экологических условий, оказывающих стрессирующее влияние на рыб, приводит к ослаблению защитных систем организма и последующей циркуляции в хозяйствах патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с повышенной резистентностью к антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам. Поэтому важное прикладное значение имеет совершенствование существующих и создание новых способов лечения объектов аквакультуры. Перспективное направление развития неспецифической иммунотерапии (иммунопрофилактики) болезней рыб – использование иммуностимуляторов. Ранее, в ходе проведенных на карпе *Cyprinus carpio* (L. 1758) исследований, было установлено, что

химические соединения, положительно влияющие на процессы иммунитета у человека, могут оказывать сходное, хотя и достаточно слабое, влияние на рыб [12]. Рекомбинантный интерлейкин-2 (далее – Ронколейкин) – структурный и функциональный аналог эндогенного IL-2, основного компонента цитокиновой сети. Главная функция IL-2 состоит в обеспечении клеточной составляющей адаптивного иммунитета. Ронколейкин обладает аналогичной функциональной активностью и способен восполнять дефицит интерлейкина-2. Использование данного препарата показало положительный эффект в осетровых и карповых рыбоводных хозяйствах [13, 14].

Цель работы – исследование влияния препарата для ветеринарного применения Ронколейкин на некоторые показатели неспецифического иммунитета арктического гольца.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проводили в условиях рыбоводного хозяйства ИП Романов (Ленинградская область, Ломоносовский район). Объект ис-

следования – половозрелые особи арктического гольца средней массой 2,80 кг и длиной 49,4 см. Рыб содержали в бассейнах выростного цеха. Гольцов кормили полноценным продукционным кормом для рыб фирмы АКІМА (Россия, Кабардино-Балкария) с размером гранул 4 мм. Схема опыта представлена в табл. 1. Всего было исследовано 14 особей.

Препарат Ронколейкин вводили перорально в качестве кормовой добавки в дозе 4000 МЕ на 1 кг ихтиомассы курсом 3 дня в первое кормление. Было проведено последовательно три курса профилактического кормления, перерыв между курсами – 10 дней. Продолжительность опыта составила 2 мес. (60 дней). Отбор проб проводили в конце эксперимента.

Торговое наименование лекарственного препарата Ронколейкин® (Roncoleukin®). Возможно использование для инъекций, перорального, интраназального и наружного применения. В составе рекомбинантный интерлейкин-2 (ИЛ-2) человека, выделенный из клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и вспомогательные вещества: додецилсульфат натрия (ДСН), D-маннит, дитиотреитол (ДТТ), аммоний углекислый, вода для инъекций.

Таблица 1

Схема опыта
Experiment scheme

Группа	Количество рыб в бассейне	Доза препарата	Время отбора проб	Исследуемые показатели в сыворотке крови	Количество проб
Контрольная	300	0	В конце эксперимента	Уровень бактерицидной активности и С-реактивного белка, содержание неспецифических иммунных комплексов и степень фагоцитарной активности нейтрофилов	7
Опытная	300	4000 МЕ / 1 кг ихтиомассы	В конце эксперимента		7

Пробы из каждой группы рыб отбирали случайным образом. У выловленных гольцов прижизненно отбирали кровь из хвостовой вены в сухую стерильную пробирку. Пробирку с кровью выдерживали 1 ч при комнатной температуре, а потом 1 сут в холодильнике до свертывания. Полученную сыворотку шприцем переносили в пробирку Эппендорфа. Пробы транспортировали в специальных термоконтейнерах в лабораторию. В сыворотке крови исследовали бактериостатическую активность

(БАСК), долю иммунодефицитных (ИМД) особей, содержание неспецифических иммунных комплексов (ИК), уровень С-реактивного белка (СРБ).

БАСК оценивали нефелометрическим методом в модификации Микрякова (1984). По уровню БАСК определяли долю иммунореактивных и иммунодефицитных особей. У последних активность сыворотки крови не подавляла развитие тест-микробов *Aeromonas hydrophila*. Уровень СРБ определяли визуально по реакции

агглютинации латекс-реагента с сывороткой крови, используя набор реагентов СРБ-Ольвекс. Содержание ИК устанавливали спектрофотометрически при длине волны 450 нм методом селективной преципитации с 4%-м полиэтиленгликолем молекулярной массой 6000, как рекомендовано ранее [15]. Спектрофотометрические исследования проводили с помощью фотоэлектрического фотометра КФК-3 Загорского оптико-механического завода.

Во время отбора крови делали мазки для определения фагоцитарной активности (ФА) нейтрофилов. Сначала их фиксировали в 5%-м растворе сульфосалициловой кислоты в течение 60–90 с, потом промывали дистиллированной водой и высушивали. Окрашивание проводили в течение 1–2 мин 0,1%-м раствором бромфенолового синего в боратном буфере. Далее трижды промывали 0,05 М раствором боратного буфера по 1–3 мин. На следующем этапе докрашивали ядра 1%-м раствором сафранина в течение 30–60 с.

ФА определяли по содержанию неферментного катионного белка в лизосомах нейтрофилов периферической крови цитохимическим методом с бромфеноловым синим [16], адаптированным для гидробионтов. Микроскопическое исследование мазков производили под цифровым микроскопом Optika DM-15 ($\times 600$), просматривая по 100 клеток в каждом мазке.

Степень фагоцитарной активности нейтрофилов крови оценивали по количеству гранул в цитоплазме. Исследованные клетки по степени активности делили на 4 группы (0–3 балла): 0 – гранулы катионного белка отсутствуют; 1 – единичные гранулы; 2 – гранулы занимают примерно 1/4 цитоплазмы; 3 – гранулы занимают более 1/4 цитоплазмы. В каждом мазке рассчитывали средний цитохимический коэффициент лизосомального катионного белка.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным алгоритмам, реализованным в пакете программ Statistica V6.0, с использованием t-теста. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал различия между опытными и контрольными группами арктического гольца (табл. 2). По показателям неспецифического гуморального иммунитета значимых отличий не зафиксировано. У опытных рыб отмечен более низкий уровень БАСК, высокое содержание ИК и большое количество особей с положительным уровнем СРБ. В обеих группах отсутствуют ИМД особи. Достоверные отличия между исследуемыми группами гольцов обнаружены по показателю клеточного иммунитета – ФА нейтрофилов.

Таблица 2

Иммунологические показатели сыворотки крови
Immunological parameters of blood serum

Группа	БАСК, %	ИМД особи, %	ИК, усл. ед.	СРБ, мг/л	ФА нейтрофилов, ед.
Контрольная	63,93 $\pm$ 2,39	0	2,74 $\pm$ 1,11	Отрицательный уровень более чем у 90 % особей	1,27 $\pm$ 0,03
Опытная	60,27 $\pm$ 2,23	0	12,08 $\pm$ 5,03	60 % - отрицательный уровень, 40 % - положительный	1,66 $\pm$ 0,02*

* Значимые различия между контрольной и опытной группами рыб при $p \leq 0,05$.

Известно, что к врожденным факторам гуморального иммунитета относят систему комплемента, лизоцим, иммуноглобулины, противомикробные пептиды, лектины, преципитины, β -лизин, пропердин, дефензин и др. [17–23]. О функциональном состоянии этих факторов

судят по показателю БАСК. Проведенное на гольцах исследование показало высокий уровень БАСК (60 % и более) как у контрольных, так и у опытных рыб, что обусловило отсутствие иммунодефицитных особей. Это свидетельствует об удовлетворительных условиях

содержания гольцов и отсутствии факторов, способных значительно влиять на исследуемый показатель.

СРБ – белок острой фазы, один из наиболее чувствительных маркеров тканевого повреждения, воспаления и инфекционного заражения. Исследование его уровня показало отличия между различными группами гольца. Отрицательный уровень СРБ (менее 6 мг/л) зафиксирован у большинства контрольных рыб, тогда как в опытной группе у 40 % особей отмечен положительный уровень СРБ (более 6 мг/л). Этот компонент гуморального врождённого иммунитета способен распознавать возбудителей инфекций и инициировать их поглощение фагоцитами [24, 25], обеспечивая связь между врождённой и адаптивной иммунной системами [26]. В сыворотке здорового организма СРБ практически отсутствует. При повреждении тканей организма, инфекционных и паразитарных заболеваниях его уровень быстро и значительно увеличивается. Низкое содержание СРБ у большинства контрольных и опытных рыб, вероятно, связано с отсутствием воспалительных процессов и с высоким уровнем БАСК.

Исследованиями содержания ИК установлены более высокие показатели у опытной группы гольцов. Известно, что образование этих комплексов происходит с помощью системы комплемента в ответ на попадание в организм антигенов и образование аутоантигенами. С помощью ИК в организме регулируется интенсивность иммунного ответа, выведение ксенобиотиков из организма и поддержание иммунологического и биохимического гомеостаза. Увеличение скорости образования ИК в организме наблюдают при высоком уровне накопления чужеродных тел, что приводит к снижению функциональной активности клеток фагоцитарной системы [27, 21].

Показано, что у выших позвоночных интерлейкин-2 стимулирует клеточное звено иммунитета, активируя неспецифиче-

скую цитотоксическую активность [19]. Он воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию. Механизм действия IL-2 направлен на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. Расширение спектра лизирующего действия эффекторных клеток обуславливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов, инфицированных и малигнизированных клеток, что обеспечивает иммунную защиту, направленную против роста опухолевых клеток, вирусных, бактериальных и грибковых инфекций. Обнаруженное увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов у опытной группы гольцов указывает на стимулирующее действие препарата Ронколейкин на клеточное звено иммунной системы рыб. Зафиксированные более высокие показатели ИК и положительный уровень СРБ в опытной группе косвенно подтверждают активацию механизмов клеточного иммунитета.

ВЫВОДЫ

1. Ронколейкин оказал стимулирующее влияние на фагоцитарную активность нейтрофилов арктического гольца. Показатели неспецифического гуморального звена иммунитета косвенно подтверждают положительное влияние данного препарата на активацию механизмов клеточного иммунитета.

2. Целесообразны дальнейшие исследования влияния препарата Ронколейкин на механизмы иммунной системы рыб для совершенствования методов профилактики и лечения инфекционных болезней в аквакультуре.

Работа выполнена за счет средств гранта РНФ (проект № 22-26-20111).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Александров С.Н. Садковое рыбоводство. – М.: Сталкер, 2005. – 270 с.
2. Богерук А.К. Аквакультура России: история и современность // Рыбное хозяйство. – 2005. – № 4. – С. 14–18.
3. Атлас пресноводных рыб России: в 2 т. / под ред. Ю.С. Решетникова. – М.: Наука, 2002. – 379 с.

4. *Рыбы* в заповедниках России: в 2 т. / под ред. Ю.С. Решетникова. – М.: Т-во науч. изданий КМК, 2010. – Т. 1. – 627 с.
5. Арктический голец (*Salvelinus alpinus* L.) – перспективный объект для аквакультуры Севера России / В.М. Голод, В.Я. Никандров, А.А. Павлисов [и др.] // Арктика: экология и экономика. – 2018. – № 3 (31). – С. 137–143. – DOI: 10.25283/2223-4594-2018-3-137-143.
6. *Ихтиопатология* / Н.А. Головина, Ю.А. Стрелков, В.Н. Воронин [и др.]; под ред. Н.А. Головиной, О.Н. Бауера. – М.: Мир, 2003. – 448 с.
7. Грищенко Л.И., Акбаев М.Ш., Васильков Г.В. Болезни рыб с основами рыбоводства: учебник. – М.: Колос, 2013. – 479 с.
8. Schaperclaus W. Fischkrankheiten. – Berlin: Academic-Verlag., 1979. – Vol. 1. – 510 p.
9. Остроумова И.Н. Биологические основы кормления рыб. – СПб.: ГОНИОРХ, 2001. – 372 с.
10. Бурлаченко И.В. Теоретические и прикладные аспекты повышения резистентности осетровых рыб в аквакультуре: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2007. – 319 с.
11. Щербина М.А., Гамыгин Е.А. Кормление рыб в пресноводной аквакультуре. – М.: Сельскохозяйственные технологии, 2015. – 292 с.
12. Гаврилин К.В., Суворова Т.А., Пономарев А.К. Оценка возможности применения медицинских препаратов, стимулирующих метаболические процессы, для коррекции стрессовых нагрузок и ускорения регенерации тканей рыб // Труды ВНИРО. – 2016. – Т. 162. – С. 145–149.
13. Нечаева Т.А., Островский М.В. Эффективность применения рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин) в форелеводстве // Международный вестник ветеринарии. – 2009. – № 3. – С. 43–49.
14. Вплив препарату ронколейкін на організм коропа / Г.О. Сич, І.П. Гаврилова, К.О. Сахарова [і др.] // Рибогосподарська наука України. – 2009. – № 3. – С. 98–101.
15. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лабораторное дело. – 1981. – № 8. – С. 493–496.
16. Шубич М.Г. Выявление катионного белка в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего // Цитология. – 1974. – № 10. – С. 1321–1322.
17. Микряков В.Р. Закономерности функционирования иммунной системы пресноводных рыб: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1984. – 37 с.
18. Микряков В.Р. Закономерности формирования приобретенного иммунитета у рыб. – Рыбинск: Изд-во ИБВВ РАН, 1991. – 153 с.
19. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
20. Van Muiswinkel W., Vervoorn-Van der Wal B. The immune system of fish. // Fish Diseases and Disorders. – 2006. – Vol. 1. – P. 678–701.
21. Койхо Р., Саниайн Д., Бенджамини Э. Иммунология. – М.: Академия, 2008. – 368 с.
22. Van der Marel M.C. Carp mucus and its role in mucosal defense: PhD Thesis. – Wageningen University. The Netherlands, 2012. – 189 p.
23. Ontogeny and modulation after PAMPs stimulation of β -defensin, hepcidin, and piscidin antimicrobial peptides in meagre (*Argyrosomus regius*) / C. Campoverde, D.J. Milne, A. Estévez [et al.] // Fish Shellfish Immun. – 2017. – Vol. 69. – P. 200–210.
24. Anintegrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm / B. Bottazzi, A. Doni, C. Garlanda, A. Mantovani // Ann. Rev. Immun. – 2010. – Vol. 28. – P. 157–183.
25. Phylogeny and expression analysis of C-reactive protein (CRP) and serum amyloid-P (SAP) like genes reveal two distinct groups in fish / P.T. Lee, S. Bird, J. Zou, S.A.M. Martin // Fish & Shellfish Immunology. – 2017. – Vol. 65. – P. 42–51.
26. Назаров П.Г. Пентраксины в реакциях врождённого и приобретённого иммунитета, организации матрикса, фертильности // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 107–124.
27. Логинов С.И., Смирнов П.Н., Трунов А.Н. Иммунные комплексы у животных и человека: норма и патология. – Новосибирск: РАСХН Сиб. отд-ние. ИЭВСиДВ, 1999. – 144 с.

REFERENCES

1. Aleksandrov S.N., *Sadkovoe rybovodstvo* (Cage fish farming), Moscow: Stalker, 2005, 270 p.
2. Bogeruk A.K., *Rybnoe khozyaistvo*, 2005, No. 4, pp. 14–18. (In Russ.)
3. *Atlas presnovodnyh ryb Rossii* (Atlas of Russian Freshwater Fishes), Moscow: Nauka, 2002, 379 p.

4. *Ryby v zapovednikakh Rossii* (Fish in Russian nature reserves), Ed. Yu.S. Reshetnikova, Moscow: T-vo nauchnykh izdaniy KMK, 2010, Vol. 1, 627 p.
5. Golod V.M., Nikandrov V.Ya., Pavlisov A.A., Shindavina N.I., Lukin A.A., Lipatova M.I., *Arktika: ekologiya i ekonomika*, 2018, No. 3 (31), pp. 137–143. (In Russ.)
6. Golovina N.A., Strelkov Yu.A., Voronin V.N., Golovin P.P., Evdokimova E.B., Yukhimenko L.N., *Ikhtiopatologiya* (Ichthyopathology), Moscow: Mir, 2003, 448 p.
7. Grishchenko L.I. Akbaev M.Sh., *Bolezni ryb s osnovami rybovodstva* (Fish diseases with basics of fish farming), Moscow: Kolos, 2013, 479 p.
8. Schaperclaus W., *Fischkrankheiten*, Berlin: Academic-Verlag., 1979, Vol. 1, 510 p.
9. Ostroumova I.N., *Biologicheskie osnovy kormleniya ryb* (Biological basis of fish feeding), Saint Petersburg: GONIORH, 2001, 372 p.
10. Burlachenko I.V., *Teoreticheskie i prikladnye aspekty povysheniya rezistentnosti osetrovyykh ryb v akvakul'ture* (Theoretical and applied aspects of increasing the resistance of sturgeon fish in aquaculture), abstract dis. ... Doctors of Biology sciences, 2007, 319 p. (in Russ.).
11. Shcherbina M.A., Gamygin E.A., *Kormlenie ryb v presnovodnoi akvakul'ture* (Feeding fish in freshwater aquaculture), Moscow: Agricultural technologies, 2015, 292 p.
12. Gavrilin K.V. Suvorova T.A., Ponomarev A.K., *Trudy VNIRO*, 2016, Vol. 162, pp. 145–149. (In Russ.)
13. Nechaeva T.A., Ostrovskii M.V., *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii*, 2009, No. 3, pp. 43–49. (In Russ.)
14. Sich G.O., Gavrilova I.P., Sakharova K.O., Ostrovs'kii M.V., Maistrenko M.I., Buchats'kii L.P., *Ribogospodarska nauka Ukraini*, 2009, No. 3, pp. 98–101.
15. Grinevich Yu.A., Alferov A.N., *Laboratornoe delo*, 1981, No. 8, pp. 493–496. (In Russ.)
16. Shubich M.G., *Tsitologiya*, 1974, No. 10, pp. 1321–1322. (In Russ.)
17. Mikryakov V.R., *Zakonomernosti funktsionirovaniya immunnoi sistemy presnovodnykh ryb* (Patterns of functioning of the immune system of freshwater fish), Abstract. dis. ... doc. biol. Sci., Moscow, 1984, 37 p.
18. Mikryakov V.R., *Zakonomernosti formirovaniya priobretennogo immuniteta u ryb* (Patterns of formation of acquired immunity in fish), Rybinsk: Izd-vo IBVV RAN, 1991, 153 p.
19. Roit A., Brostoff Dzh., Meil D., *Immunologiya* (Immunology), Moscow: Mir, 2000, 592 p.
20. Van Muiswinkel W., Vervoorn-Van der Wal B., The immune system of fish, *Fish Diseases and Disorders*, 2006, Vol. 1, pp. 678–701.
21. Koikho R., Sanshain D., Bendzhamini E., *Immunologiya* (Immunology), Moscow: Academy, 2008, 368 p.
22. Van der Marel M.C., *Carp mucus and its role in mucosal defense: PhD Thesis*, Wageningen University, The Netherlands, 2012, 189 p.
23. Campoverde C., Milne D.J., Estévez A., Duncan N., Secombes C.J., Andree K.B., Ontogeny and modulation after PAMPs stimulation of β -defensin, hepcidin, and piscidin antimicrobial peptides in meagre (*Argyrosomus regius*), *Fish Shellfish Immun.*, 2017, Vol. 69, pp. 200–210.
24. Bottazzi B., Doni A., Garlanda C., Mantovani A., An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm, *Ann. Rev. Immun.*, 2010, Vol. 28, pp. 157–183.
25. Lee P.T., Bird S., Zou J., Martin S.A.M., Phylogeny and expression analysis of C-reactive protein (CRP) and serum amyloid-P (SAP) like genes reveal two distinct groups in fish, *Fish & Shellfish Immunology*, 2017, Vol. 65, pp. 42–51.
26. Nazarov P.G., *Meditinskii akademicheskii zhurnal*, 2010, Vol. 10, No. 4, pp. 107–124. (In Russ.)
27. Loginov S.I., Smirnov P.N., Trunov A.N., *Immunnye komplekсы u zhivotnykh i cheloveka: norma i patologiya* (Immune complexes in animals and humans: norm and pathology), Novosibirsk: Sib. Department. IEVS and Far East Russian Academy of Agricultural Sciences, 1999, 144 p.