Министерство образования и науки Российской Федерации

Московский государственный университет прикладной биотехнологии

Кафедра микробиологии и иммунологии

Курсовая работа

Иммуномодулирующая профилактика и пути повышения резистентности сельскохозяйственных животных

Выполнил: студент 2 курса 9 группы

Егоров П.А.

Научный руководитель:

проф. Скородумов Д.И.

Москва

2005

Содержание

I. Введение

II. Иммуномодулирующая профилактика

1. Роль условно-патогенных бактерий и вирусов в этиопатогенезе острых кишечных и респираторных болезней

2. Применение Т - и В-активина при острых кишечных и респираторных заболеваниях животных

3. Использование для профилактики и лечения острых кишечных заболеваний специфических поливалентных вакцин и сывороток крови

3. Использование для профилактики и лечения острых кишечных заболеваний лактобактерина и бактериофагов

III. Пути повышения резистентности сельскохозяйственных животных

1. Генетические факторы повышения резистентности

2. Использование фенотипических факторов

3. Иммуномодулирующая профилактика и терапия

Заключение

Список литературы

# I. Введение

В настоящее время общепринятым является представление о том, что в организме человека и животных существует единая нейроэндокринно-иммунная система регуляции, которая выполняет всеобъемлющую функцию по координации деятельности всех органов и систем как единого целого, обеспечивая адаптацию организма к постоянно меняющимся факторам внешней и внутренней среды. Результатом этого является сохранение гомеостаза, который необходим для поддержания нормальной жизнедеятельности организма и его резистентности.

Под резистентностью понимают устойчивость организма к действию физических, химических и биологических агентов, способных вызвать патологическое состояние. Термины "резистентность" и "иммунитет" идентичны (невосприимчивость, устойчивость к чему-либо). Но под иммунитетом чаще понимают устойчивость живых организмов к воздействию биологических факторов как способ защиты внутреннего постоянства организма от живых тел и веществ, несущих в себе признаки генетически чужеродной информации (Р.В. Петров, 1976).

В процессе эволюции в живых организмах возникли три основные системы резистентности: конституциональная, фагоцитарная и лимфоидная. Конституциональная система резистентности (клеточная мембрана, эпителиальные и эндотелиальные покровы, фитонциды, лизоцим, интерферон, комплемент и др.), являясь самой древней по происхождению, включает в себя механические и химические факторы защиты. Она присуща всем живым организмам - от одноклеточных до позвоночных. Конституциональные факторы резистентности возникли в результате мутаций и наследственного закрепления молекулярного устройства организма, препятствующего взаимодействию с неблагоприятными для организма экологическими, физиологическими и химическими агентами.

Растениям, бактериям, вирусам, простейшим, грибам присуща только конституциональная система резистентности. У беспозвоночных и позвоночных организмов в дополнение к конституциональной появилась фагоцитарная защита - фагоцитоз чужеродных агентов с участием нейтрофилов и макрофагов.

Конституциональные факторы и фагоцитирующие клетки принято называть неспецифическими факторами защиты, факторами естественной резистентности, или факторами неспецифического иммунитета.

Неспецифические факторы защиты действуют практически всегда и с одинаковой силой против всех чужеродных агентов микробной и немикробной природы и передаются по наследству, так как они обусловлены врожденными биологическими особенностями. Присущими данному виду живых организмов.

У позвоночных животных неспецифическая система резистентности дополнена мощной лимфоидной специфической (специфическим иммунитетом), достигшей наибольшего развития у теплокровных животных, внутренняя среда которых благоприятна не только для собственных клеток. Наличие всех питательных веществ и постоянная температура тела создали благоприятные условия для жизнедеятельности практически непредсказуемого количества чужеродных организмов, что, вероятно, и послужило причиной возникновения у высших животных дополнительной, наиболее совершенной, специальной защиты ко всему генетически чужеродному, проникающему в организм.

Специфическая система иммунитета имеет свои центральные и периферические органы, в которых происходят образование, дифференцировка и созревание иммунных лимфоцитов - основных факторов специфического иммунитета. Каждый клон иммунных лимфоцитов специфически действует лишь против определенного антигена. Лимфоциты по кровеносным и лимфатическим сосудам, межтканевым щелям проникают в самые отдаленные участки тела, распознают и уничтожают чужеродные в генетическом отношении вещества, в том числе и микробной природы, нередко погибая при этом. Специфический иммунитет является приобретенным и не передается по наследству.

Иммунология в настоящее время переживает период бурного развития, привлекая своими успехами внимание ученых и практических работников самых разных профессий и специальностей. Интерес к этой науке вызван многими новыми открытиями и важными результатами, благодаря которым изменились представления о сущности и механизмах иммунитета, о роли иммунной системы в организме, о возможности через иммунную систему влиять на течения разнообразных инфекционных и неинфекционных патологических процессов. Иммунология, развивавшаяся в течение многих десятилетий как наука о невосприимчивости к инфекционным агентам, трансформировалась в науку о сохранении биологической индивидуальности, чему способствовали успехи молекулярной биологии, цитологии, биохимии, генетики.

# II. Иммуномодулирующая профилактика

# 1. Роль условно-патогенных бактерий и вирусов в этиопатогенезе острых кишечных и респираторных болезней

**Острые кишечные заболевания (**ОКЗ) объединяют множество болезней молодняка животных, которые проявляются преимущественно в первые 7 дней после рождения диарейным синдромом, отягощающимся обезвоживанием и интоксикацией. Тяжесть течения ОКЗ варьирует от легкой до тяжелой, в зависимости от состояния факторов естественной резистентности организма животных, этиологии и эффективности лечебных мероприятий.

При изучении этиопатогенеза болезней, проявляющихся симптомокомплексом ОКЗ (синдром диареи) у новорожденных телят, подсосных поросят и ягнят, а также щенков пушных зверей, с использованием статистических и специальных методов установлено многообразие факторов, участвующих в возникновении и осложнении патологического процесса (нарушения зоогигиенических условий содержания и кормления беременных животных, несвоевременная выпойка первой порции молозива, высокая обсемененность внешней среды микроорганизмами и т.д.).

В начальный период ОКЗ у молодняка связаны преимущественно алиментарно-функциональными причинами. В дальнейшем в патогенез включаются условно-патогенные микроорганизмы и ОКЗ приобретают характер инфекционного заболевания, обусловленного чрезмерным размножением в кишечнике энтеротоксигенных, энтеропатогенных и адгезивных культур энтеробактерий.

При сравнительном анализе результатов бактериологических исследований материала от здоровых и больных ОКЗ телят в различных регионах России и стран СНГ выделены и идентифицированы основные инфекционные агенты, вызывающие ОКЗ.

В структуре выделяемой микрофлоры от здоровых животных превалируют нормальная E. сoli, Bifidum и lactobacteria. При количественном подсчете микробных клеток в 1 г исследуемого материала нормальная E. Coli, Pr. vulgaris, enterobacter, Klebsiella pneumonia, EPEC, EAEC содержались в концентрации 103-106, а бифидо- и лактобактерии - в концентрации 109-1011 клеток/г материала.

В материале от больного ОКЗ молодняка выделяется большое количество микроорганизмов из семейства Enterobacteriaceae, среди которых ведущее место по распространенности занимают энтеропатогенные (EPEC) и энтероадгезивные (EAEC) E. Coli, Pr. vulgaris, Pr. mirabilis, Kl. Pneumonia, Staphylococcus aureus, Salmonella. Средняя конценрация условно-патогенных микроорганизмов выше по сравнению с данными, полученными от здоровых животных.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Bifidum | 28,1 |  | Hafnia | 1 |
| Lactobacteria | 21,1 | Yersinia | 2 |
| Enterococcus | 0,5 | Pseudomonas | 2 |
| EAEC | 0,5 | Serratia | 2 |
| EPEC | 1 | Enterococcus | 3 |
| Klebsiella | 0,5 | Citrobacter | 5 |
| Citrobacter | 1,5 | Staphylococcus | 8 |
| Proteus | 1,1 | Salmonella | 9 |
| E. coli | 45,7 | E. coli | 14 |
|  |  | Klebsiella | 16 |
|  |  | Proteus | 18 |
|  |  | EPEC и EAEC | 20 |

Процентное соотношение процентное соотношение бактериальных культур при ОКЗ, % бактериальных культур, выделенных от здоровых телят (2-5-=дневного возраста).

Исследованиями гематологических и иммунологических показателей выявлена существенная разница в морфологических и иммунологических показателях крови здоровых и больных телят.

Количество лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина у больных телят выше, чем у здоровых, но при этом насыщенность эритроцитов гемоглобином более низкая у больных. В сыворотке крови больных телят значительно снижено содержание общего белка.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| показатели | здоровые | Больные |
| Гемоглобин, г/мкл | 9,82+1,9 | 10,25+0,9 |
| Эритроциты, млн/мкл | 7,0+0,3 | 8,1+0,3 |
| Содержание гемоглобина в эритроцитах, пг | 14,1+0,08 | 13,1+0,03 |
| Лейкоциты, тыс/мкл | 7,25+0,55 | 9,47+1,42 |
| Общий белок, г/л | 66,4+9,9 | 52,9+10,1 |

Средние показатели основных параметров периферической крови здоровых и больных ОКЗ телят.

Изучение факторов неспецифической резистентности новорожденных телят показало, что при ОКЗ фагоцитарная активность моноцитов остаётся на уровне здоровых, фагоцитарная активность нейтрофилов и активность комплимента достоверно снижаются, активность лизоцима повышается.

У больных ОКЗ животных в периферической крови снижается общее количество лимфоцитов главным образом за счет В-лимфоцитов, количество которых уменьшается в среднем в 2,5 раза, а также ниже уровень IgG, IgM и IgA.

При интерпретации результатов иммунограммы важное значение имеет определение степени иммунных расстройств (СИР) по методу, предложенным А.М. Земсковым (1995) в модификации Д.А. Девришова. Определение проводят по формуле



Где Мб - средняя арифметическая величина больных животных; Мзд - средняя арифметическая величина здоровых животных.

Если рассчитанная величина составляла 1-29 %, то это соответствует первой СИР, 30-60 % - второй СИР, более 60% - третьей СИР.

Наряду с определением СИР для правильной оценки полученных данных считается целесообразным определять лейко-Т-клеточный (отношение лейкоцитов к количеству Т-лимфоцитов) (норма 4-7) и лейко-В-клеточный (отношение лейкоцитов к количеству В-лимфоцитов) (норма 30) индексы, характеризующие степень нарушений Т - и В-систем иммунитета.

У больных ОКЗ животных СИР находится в пределах 25-50%.

Индексные показатели характеризуются нарушениями в иммунной системе у больных животных, особенно В-звена иммунитета.

Индексные показатели иммунограмм здоровых и больных телят.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Лейко-Т-клеточный индекс | | Лейко-В-клеточный индекс | |
| Здоровые | Больные | Здоровые | Больные |
| 6 | 8 | 34 | 100 |

**Острые респираторные заболевания (ОРЗ).** Этиологические факторы их, как и ОКЗ, сложны и многообразны. Исследования многих авторов доказали, что наиболее частыми индукторами ОРЗ являются неудовлетворительные условия содержания, перенесенные ранее ОКЗ, иммунодефицитные состояния.

Клинически ОРЗ, несмотря на полиэтиологичность, проявляются примерно одинаково; некоторые отличия в симпатике отмечают по степени выраженности и последовательности их проявления. В начале заболевания у телят обычно появляются серозный ринит, конъюнктивит, учащение дыхания, затем развивается бронхит, переходящий в бронхопневмонию.

У 97% телят с признаками поражения респираторных органов Д.А. Девришов иммунофлуоресцентным методом выявил специфическое свечение с характерной локализации в эпителиальных клетках слизистой оболочки носовой полости антигенов следующих вирусов: парагриппа 3 (ПГ-3), инфекционного ринотрахеита (ИРТ), адено (АД), респираторно-синцитиального (РС) и диареи.

Многообразие инфекционных агентов также способствует возникновению смешанных инфекций.

В первые дни ОРЗ вирусные антигены и их ассоциации обнаруживаются во всех случаях, а через 10-15 дней - не во всех. В более чем 50 % случаев в сыворотке крови, полученной от больных ОРЗ телят, серологическими методами обнаруживаются антитела к вирусам ПГ-3, ИРТ, АД, РС, что подтверждает участие этих вирусов (и их ассоциаций) в этиопатогенезе ОРЗ телят.

Кроме того, бактериологическими исследованиями материала, мазков и выделений из полости носа при ОРЗ у телят обнаружены стафилококки, стрептококки, клебсиеллы, эшерихии, протеи, сальмонеллы, пастереллы (преимущественно при тяжелых формах) в первые дни болезни (при серозном воспалении передних дыхательных путей) в концентрации 102-103 микробных клеток в 1 мл, а в более поздние сроки (при слизисто-гнойных истечениях) - до 105-107 микробных клеток в 1 мл.

Следовательно, первичная роль в этиологии ОРЗ принадлежит вирусам, а условно-патогенные микроорганизмы в последующем в последующем осложняют течение ОРЗ у телят (вторичная роль).

При ОРЗ изменяются как неспецифические, так и специфические факторы иммунитета. Фагоцитарная активность нейтрофилов и активность комплемента снижается, фагоцитарная активность моноцитов практически не изменяется, а активность лизоцима имеет тенденцию к повышению. В периферической крови телят, больных ОРЗ, снижается общее количество лимфоцитов, преимущественно за счет Т-лимфоцитов, содержание которых уменьшается более чем в два раза. Уменьшение количества В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) менее существенно.

Таким образом, острые кишечные заболевания у молодняка животных вызываются главным образом условно-патогенными микроорганизмами (и сопровождаются дисбактериозом), а острые респираторные заболевания индуцируются вирусами с последующими возможными осложнениями за счет тех же условно-патогенных микроорганизмов, которые вызывают и ОКЗ. При ОКЗ и ОРЗ у телят имеют место однонаправленные изменения активности исследованных факторов неспецифической защиты и разнонаправленные изменения количества Т - и В-лимфоцитов: у новорожденных телят первичный иммунодефицит В-системы лимфоцитов является предрасполагающим для возникновения прежде всего острых кишечных заболеваний, а острые респираторные заболевания сопровождаются более выраженным вторичным иммунодефицитом преимущественно Т-системы иммунитета (Д.А. Девришов, 2000).

Учитывая наличие при ОКЗ и ОРЗ молодняка животных иммунодефицитных состояний, важную роль условно-патогенных микроорганизмов и вирусов в этиопатогенезе этих заболеваний, неэффективность во многих случаях лечения ОРЗ и ОКЗ антибиотиками (из-за приобретения устойчивости условно-патогенных микроорганизмов к большинству антибиотиков), заслуживают внимания работы, направленные на получение и использование специфических вакцин и иммунных сывороток препаратов-иммуномодуляторов и антагонистов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. В частности, в МГАВМиБ им.К.И. Скрябина развивается новое направление по профилактике и лечению ОКЗ и ОРЗ молодняка сельскохозяйственных животных с использованием иммуномодуляторов (Т - и В-активинов), лактобактерина, поливалентных вакцин, сывороток, бактериофагов и их сочетаний, в том числе для иммунизации беременных животных с целью получения молозива, обогащенного специфическими антителами против наиболее распространенных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов окружающей среды.

На этих, наиболее перспективных методах я и акцентирую внимание в своей курсовой работе.

# 2. Применение Т - и В-активина при острых кишечных и респираторных заболеваниях животных

**Т-активин** получен из тимуса молодых животных (крупного рогатого скота до 12-месячного возраста) путем его ацетоновой экстракции и очистки и представляет собой гетерогенный комплекс иммунокорректирующих пептидов с молекулярной массой от 1500 до 6000 Д. Технология производства Т-активина разработана НИИФХМ АМН РФ (Ю.М. Лопухин, В.Я. Арион) и МГАВМиБ им.К.И. Скрябина (Е.С. Воронин, Д.А. Девришов).

Т-активин-высокоэффективное иммуномодулирующее средство. При иммунодефицитных состояниях он нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета, стимулирует продукцию медиаторов клеточного иммунитета, в том числе восстанавливает активность Т-киллеров, функциональную активность стволовых гемопоэтических клеток и нормализует ряд других показателей, характеризующих Т-клеточный иммунитет.

**В-активин** получают из ребер молодых свиней (до 6-месячного возраста). Разработка препарата проведена на базе Института иммунологии АМН РФ (Р.В. Петров, Р.С. Степаненко, Ю.О. Сергеев и др.) и МГАВМиБ им.К.И. Скрябина (Е.С. Воронин, Д.А. Девришов). В-активин представляет собой лекарственную форму препарата, полученную на основе миелопептидов-естественных продуктов жизнедеятельности клеток костного мозга, накапливающихся в культуральной среде при культивировании этих клеток. Из культуральной среды миелопептиды выделяют гельхроматографией и ультрафильтрацией. Препарат (группа гидрофобных отрицательно заряженных пептидов с молекулярной массой 1000-3000 Д) под названием В-активина разрешен для клинического применения в ветеринарии и под названием миелопид-в медицине.

Миелопептиды вырабатываются клетками костного мозга различных видов животных и человека без дополнительного антигенного или митогенного воздействия, не обладают видовой специфичностью; их стимулирующий эффект наиболее выражен при наличии иммунодефицита. Спектр функциональной активности миелопептидов включает их способность увеличивать выработку антител, вовлекая в антителогенез дополнительное количество предшественников антителопродуцирующих клеток, стимулировать функциональную активность Т-лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов, влиять на дифференцировку предшественников иммунокомпетентных клеток.

Способность входящих в состав Т - и В-активинов низкомолекулярных пептидов стимулировать антителообразование, усиливать некоторые клеточные иммунные реакции, проявлять антиинфекционную активность и не оказывать при этом отрицательного влияния на организм животных позволяет использовать Т - и В-активины при кишечных и респираторных заболеваниях животных.

На основании результатов экспериментальных исследований и производственных испытаний рекомендованы следующие дозы Т-и В-активинов: Т-активин с профилактической целью - 2-4 мкг/кг массы тела, с лечебной - 4-5 мкг/кг; оптимальная терапевтическая доза В-активина - 6-9 мг/кг масся тела.

С профилактической целью Т - и В-активины применяют 1 раз в день в течение 3 дней подряд, с лечебной-1 раз в день 5-7 дней подряд.

Т - и В-активины положительно действуют на течение ОКЗ и ОРЗ и у телят, и у поросят как при искусственном заражении животных летальными дозами микроорганизмов, так и в производственных условиях. В частности, введение поросятам В-активина за сутки до заражения и на 1-3-й день после заражения летальной дозой Salmonella choleraesuis и Salmonella typhimurium способствовало выживанию 60% поросят при 100% гибели в контрольной группе (за 15 суток наблюдений). При использовании Т - и В-активинов в свиноводческих хозяйствах с профилактической целью заболеваемость поросят ОКЗ периода новорожденности снижалась в среднем на 30%, смертность - на 15%. Достаточно высока профилактическая эффективность этих препаратов и при ОРЗ как в отношении заболеваемости и смертности поросят, так и в отношении среднесуточного прироста массы тела.

**Результаты профилактического действия иммуномодуляторов при респираторных заболеваниях поросят (возраст 35-40 дней).**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Способ профилактики | Кол-во животных, гол | Заболело | | Продолжитель-  ность лечения, дни | Выбыло | | Среднесуточный прирост массы тела, г | Профилактическая эффективность, % |
| % | Гол. | % | Гол. |
| Т-активин | 300 | 34 | 11,3 | 3-5 | 0 | 0 | 280 | 88,7 |
| В-активин | 300 | 29 | 9,7 | 3-5 | 1 | 0,3 | 287 | 90,3 |
| контроль | 300 | 96 | 32,0 | 6-8 | 27 | 9,0 | 170 | 61,0 |

Аналогичные (положительные) результаты получены и при использовании Т-и В-активинов у телят при заражении их смесью культур Salmonella Dublin и Salmonella Typhimurium, а также в производственных условиях.

Д.А. Девришов (2000) установил, что Т - и В-активины у новорожденных телят повышают в крови количество Т - и В-лимфоцитов, IgG, функциональную активность нейтрофилов и моноцитов, активность комплемента и лизоцима сыворотки крови, что и способствует положительным результатам при их использовании.

**Профилактическая и лечебная активность иммуномодуляторов при острых кишечных заболеваниях новорожденных телят.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Способ профилактики | Кол-во телят, гол | Заболело | | Профилакти  ческий эффект,% | Подвергнуто лечению, гол | Проведено лечение | | Пало | | Среднесуточный прирост, г |
| Гол. | % | гол | % | Гол. | % |
| Т-активин | 2500 | 700 | 28 | 72 | 700 | 645 | 92 | 55 | 2 | 520 |
| В-активин | 2300 | 851 | 37 | 63 | 851 | 796 | 94 | 55 | 2 | 498 |
| Суммар-  ный показатель | 4800 | 1551 | 32 | 67,7 | 1551 | 1441 | 93 | 110 | 2 | 509 |
| контроль | 580 | 482 | 83 | 17,24 | 482 | 357 | 74 | 125 | 22 | 320 |

**Результаты профилактической эффективности иммуномодуляторов при ОРЗ телят (обобщенные данные)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Способ профилактики | Количество животных, гол | Заболело | | Продолжительность болезни, дни | Выбыло | | Среднесуточный прирост | Профилактический эффект, % |
| гол | % | гол | % |
| Т-активин | 2700 | 196 | 7,3 | 5-7 | 38 | 1,48 | 780 | 92,7 |
| В-активин | 1100 | 140 | 12,7 | 4-6 | 40 | 3,6 | 675 | 87,3 |
| Контроль (антибиотики) | 1720 | 678 | 39,4 | 10-15 | 178 | 10,3 | 480 | 60,9 |

**Результаты совместного применения Т - и В-активина при профилактике ОРЗ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Способ профилактики | Кол-во животных, гол | Заболело телят | | Продолжительность болезни, дни | выбыло | | Среднесуточный прирост, г | Профилактический эффект |
| гол | % | гол | % |
| Т - и В-активин | 1170 | 60 | 5,1 | 4-7 | 10 | 1,1 | 720 | 94,9 |
| контроль | 1210 | 510 | 42 | 10-17 | 60 | 5,0 | 430 | 58,0 |

# 3. Использование для профилактики и лечения острых кишечных заболеваний специфических поливалентных вакцин и сывороток крови

Известно, что новорожденные у всех копытных животных имеют врожденный физиологический иммунодефицит, который компенсируется поступлением материнских антител из молозива в кровь вследствие проницаемости эпителия кишечника для нативных иммуноглобулинов в течение 24-48 ч после рождения.

В организме матери могут образовываться и переходить в молозиво лишь специфические антитела против антигенов, вступавших в контакт с иммунной системой материнского организма. Поэтому с целью повышения в молозиве концентрации антител против наиболее распространенных возбудителей ОКЗ у молодняка сельскохозяйственных животных изготовлены и испытаны различные варианты вакцин.

Наиболее эффективной для профилактики ОКЗ животных оказалась ассоциированная бактериальная вакцина из стерильных микробных взвесей десяти вакцинных штаммов энтеробактерий (вакцина ОКЗ) в фенолизированном изотоническом растворе натрия хлорида, депонированная на гидроксиде алюминия. Разработана она в МГАВМиБ им.К.И. Скрябина.

**Компоненты вакцины ОКЗ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| состав | Концентр., млрд. кл. в 1 мл | Объёмный процент |
| E. coli O9K99 | 1,8-2,2 | 5,0-6,0 |
| E. coli O138K88 | 1,8-2,2 | 5,0-6,0 |
| E. coli 200 (O119) | 1,8-2,2 | 5,0-6,0 |
| P. vulgaris 198 | 1,8-2,2 | 5,0-6,0 |
| Pr. mirabilis 199 | 1,8-2,2 | 5,0-6,0 |
| Kl. pneumaniae 201 | 1,8-2,2 | 5,0-6,0 |
| Kl. pneumaniae 202 | 1,8-2,2 | 5,0-6,0 |
| Salmonella typhimurium 195 | 0,9-1,1 | 2,0-3,0 |
| Salmonella enteritidis 197 | 0,9-1,1 | 2,0-3,0 |
| Salmonella dublin 196 | 0,9-1,1 | 2,0-3,0 |
| Гидроксид алюминия | -- | 32,0-35,0 |
| Фенол | -- | 0,2-0,25 |
| Хлорид натрия, изотонический раствор | -- | До 100 |

В экспериментах на животных установлено, что максимальный защитный эффект вакцины достигается только при наличии в её составе всех десяти компонентов. Исключение даже одного из них снижает эффективность вакцины. Наличие в препарате разных по природе антигенных комплексов позволяет в значительной степени расширять спектр эффективности препарата и обеспечивать защиту при смешанных кишечных инфекциях, которые наиболее часто наблюдаются в животноводческих хозяйствах.

При вакцинации глубокостельных коров (в сервис-периоде) ассоциированной бактериальной вакциной из 10 штаммов энтеробактерий (вакцина ОКЗ) у коров в сыворотке крови достоверно повышается уровень антител ко всем штаммам энтеробактерий, но больше всего к Proteus, Salmonella и E. сoli. Увеличение уровня специфических антител в сыворотке крови коров более выражено при совместном применении вакцины ОКЗ и Т-активина.

В молозиве, полученном от коров, иммунизированных вакциной ОКЗ, особенно совместно с Т-активином, существенно повышается концентрация IgG и IgM. Наиболее высокий уровень антител выражен в молозиве первого дня лактации; на 2-3 день он снижается, но сохраняется на более высоком уровне по сравнению с не привитыми вакциной ОКЗ.

**Уровень иммуноглобулинов в сыворотке молозива вакцинированных коров-матерей, М+m**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Способ профилактики | Класс Ig | Сроки исследования после отела, день | | | Д+Sd по отношению к фону, день | |
| первый | второй | третий | первый | второй |
| Вакцина ОКЗ | IgG | 44,2+8,9 | 27,4+5,8 | 20,0+1,1 | 16,8+5,8\* | 24,2+1,2\* |
| IgM | 14,7+0,8 | 7,2+2,0 | 3,9+1,2 | 7,5+2,0\* | 10,8+1,3\* |
| Вакцина ОКЗ+Т-активин | IgG | 57,97+0,56 | 38,8+8,7 | 23,0+2,6 | 19,1+8,7\* | 34,9+2,6\* |
| IgM | 12,0+0,9 | 7,7+1,3 | 4,5+0,7 | 4,3+1,3\* | 7,5+0,8\* |
| контроль | IgG | 32,6+6,3 | 22,9+3,7 | 16,4+1,2 | 9,7+3,7\* | 16,2+1,3\* |
| IgM | 11,1+1,6 | 5,4+3,8 | 3,1+0,9 | 5,7+3,8\* | 8,0+1,0\* |

**\*P<0,05.**

Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о более низкой заболеваемости и смертности телят, родившихся от коров, иммунизированных вакциной ОКЗ, особенно при её сочетании с Т-активином.

**Заболеваемость и сохранность новорожденных телят на фоне колострального иммунитета**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Способ профилактики | Кол-во телят, гол | заболело | | пало | | Сохранность |
| гол | % | гол | % |
| Вакцина ОКЗ | 88 | 15 | 17,04 | 1 | 1,13 | 98,87 |
| Вакцина ОКЗ+Т-активин | 277 | 45 | 16,24 | 3 | 1,08 | 98,02 |
| Контроль (моновакцины) | 62 | 51 | 82,25 | 8 | 12,9 | 87,1 |

**Результаты сравнительных производственных испытаний вакцины ОКЗ на телятах в возрасте 20-60 дней**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Способ профилактики | Количество телят, гол | Заболело | | Пало | | Сохранность |
| гол | % | гол | % |
| Вакцина ОКЗ | 3156 | 387 | 12,26 | 21 | 0,6 | 99,4 |
| Вакцина ОКЗ+Т-активин | 3465 | 320 | 9,23 | 0 | 0 | 100 |
| Контроль (моновакцины) | 195 | 102 | 52,3 | 25 | 12,8 | 87,2 |

После ослабления колострального иммунитета против ОКЗ эффективна профилактическая вакцинация телят 20-60-дневного возраста вакциной ОКЗ. Заболеваемость и смертность телят до 2-го возраста, иммунизированных вакциной ОКЗ, особенно в сочетании с Т-активином, существенно ниже, чем телят привитых моновакцинами против сальмонеллеза и колибактериоза.

Известно, что уровень заболеваемости новорожденных животных зависит от полноценности и своевременного получения первой порции молозива. Телята, которые не получили своевременно первую порцию молозива, в большинстве случаев заболевают ОКЗ различной степени выраженности. В патогенезе болезни всегда участвуют энтеробактерии. Для компенсации специфических антител на практике применяют различные моновалентные гипериммунные сыворотки (против колибактериоза, сальмонеллеза). Эффективность указанных сывороток из-за низкой специфической активности и отсутствия антител к большинству наиболее распространенных возбудителей кишечных инфекций невелика при применении, как с профилактической, так и с лечебной целью.

В МГАВМиБ им. К.И. Скрябина получена поливалентная сыворотка с высокой специфической активностью по отношению к возбудителям, наиболее часто принимающим участие в этиопатогенезе ОКЗ у новорожденных животных. Волов-продуцентов поливалентной сыворотки гипериммунизировали смесью 10 инактивированных антигенов с общей концентрацией 15+2 млрд микробных клеток в 1 мл путем многоцикловой иммунизации с интервалом в 5 дней. Поливалентная гипериммунная сыворотка крови против колибактериоза, сальмонеллеза, клебсиеллеза и протейной инфекции телят, ягнят и поросят производства Краснодарской биофабрики имеет достаточно высокий уровень антител ко всем индуцирующим их антигенам и высокоэффективна для профилактики ОКЗ молодняка животных при их пассивной иммунизации.

# 3. Использование для профилактики и лечения острых кишечных заболеваний лактобактерина и бактериофагов

В связи с тем, что при ОКЗ молодняка животных часто возникает дисбактериоз, а антибактериальные препараты, в частности антибиотики, нередко его усугубляют, в МГАВМиБ созданы препараты-антагонисты условно-патогенной микрофлоры - лактобактерин и литически активные к этим микроорганизмам препараты на основе бактериофагов.

Лактобактерин создан с использованием культур лактобактерий двух штаммов-Lb. fermentis и Lb. plantarum из коллекции музейных культур нижегородского НИИЭМ. Исследования (Д, А. Девришов, 2000) показали, что штаммы лактобактерий при совместном культивировании с условно-патогенной микрофлорой на миллипоровых фильтрах резко угнетают рост протей, клебсиелл, энтеропатогенных эшерихий и других микроорганизмов с подавлением у них синтеза полисахаридов, адгезивных свойств, деформацией клеток за счет нарушения структуры клеточной стенки, превращением бактерий в мелкие извилистые палочковидные клетки.

Применение лактобактерина с первого дня рождения телят в каждое очередное кормление в течение 3 дней снижает уровень обсемененности кишечника условно-патогенной микрофлорой, профилактирует желудочно-кишечные заболевания, повышает усвояемость корма. Поросятам лактобактерин выпаивают ежедневно в течение первых 3 дней после рождения 1-3 раза в день. Существенных отличий при однократном и трехкратном введении лактобактерий у поросят не выявлено.

Следует отметить, что применение лактобактерина в лечебных целях при ОКЗ у молодняка без дополнительного использования симптоматических и диетических средств недостаточно эффективно, так как лактобактерин не успевает репродуцироваться и колонизироваться на слизистой оболочке кишечника из-за усиления перистальтики и соответственно учащения дефекации жидкими каловыми массами. В комплексной терапии ОКЗ лактобактерин играет ведущую роль, способствуя восстановлению микробиоценоза пищеварительного тракта путем подавления и элиминации из желудочно-кишечного тракта патогенных и условно-патогенных бактерий.

До сих пор перспективно использование в лечебно профилактических целях высокоспецифичных и безвредных бактериофагов. Однако монофаги при кишечных инфекциях в связи с участием в их возникновении множества возбудителей в условиях ферм оказались недостаточно эффективны. Поэтому при ОРЗ более эффективными стали полифаги.

Культивировать и хранить фаги необходимо раздельно, так как возможно угнетение репродукции клеток одних штаммов другими за счет конкуренции. При ОРЗ комплексное применение бактериофагов путем их смешивания и составления полифагов оказывает лечебное действие у более 98% больных телят.

Следует иметь в виду, что иммуномодулирующей профилактике и терапии болезней молодняка сельскохозяйственных животных должен предшествовать (или проводиться одновременно) общепринятый комплекс мероприятий по получению здорового молодняка (В.В. Субботин, М. А, Сидоров, 2001):

* обеспечение организма матери оптимальными условиями кормления и содержания;
* своевременная выпойка новорожденным молозива первого удоя (не позднее 2 часов после рождения) и только от здоровых матерей;
* компенсация физиологического дисбактериоза назначением (после первой же дачи молозива) новорожденным пробиотиков-препаратов, содержащих нормальную микрофлору кишечника;
* соблюдение зоогигиенических правил содержания новорожденных;
* своевременное проведение ветеринарно-санитарных мероприятий;
* совместное содержание новорожденных (в одном секторе, секции и т.д.) поросят и телят с разницей в возрасте не более 3-4 дней, т.е. с учетом особенностей становления кишечной микрофлоры.

# III. Пути повышения резистентности сельскохозяйственных животных

Появление новых физических (радиация), химических (гормоны, антибиотики, пестициды, диоксины) и биологических (ВИЧ-инфекция, прионы) факторов, в том числе антропогенного характера, оказывающих влияние как на патогенность микроорганизмов (стимулируя или ослабляя её), так и на резистентность человека и животных (стимулируя или ослабляя естественную резистентность и специфический иммунитет), нередко приводит к модификации иммунной системы, вызывая иммунодефицитные, аутоиммунные и аллергические состояния.

С иммунобиологических позиций состояние животных в современных условиях характеризуется снижением иммунологической реактивности организма. По нашим данным, более 80% животных имеют различные отклонения в деятельности иммунной системы, что повышает риск заболеваемости острыми болезнями, обусловленными оппортунистическими (условно-патогенными) микроорганизмами.

Развитию иммунодефицитных состояний и других нарушений иммунной системы способствуют содержание большого количества животных на ограниченных площадях, несвоевременная организация и проведение ветеринарно-санитарных, профилактических и противоэпизоотических мероприятий, недостаток или отсутствие инсоляции, активного моциона, полноценного питания. Кроме того, в процессе профилактики и лечения различных заболеваний животных нередко наблюдают достаточно низкую эффективность химиотерапевтических препаратов и других традиционных методов, что чаще всего связывают с низкой иммунологической реактивностью организма животных.

В связи с этим возникает необходимость в более широком использовании уже имеющихся и в разработке новых различных приемов и средств, способных стимулировать защитные силы организма животных. Особого внимания для повышения резистентности сельскохозяйственных животных заслуживает использование генетических и фенотипических факторов, а также неспецифических и специфических иммуномодуляторов.

# 1. Генетические факторы повышения резистентности

Известно, что существуют зависимые от генотипа видовые, породные и индивидуальные проявления естественной резистентности, а иногда и их взаимосвязь с продуктивностью животных. Так, в работе С.И. Плященко установлено, что у поросят с большей массой при отъёме показатели естественной резистентности и сохранность были выше. К.В. Жучаев установил, что повышенную иммунореактивность и жизнеспособность имеют поросята из "гнезд" со средней для популяции силой иммунного ответа.В.И. Степанов и соавт. выявили у степного мясного типа скороспелой мясной породы свиней большую развитость механизмов клеточной и гуморальной защиты по сравнению со свиньями других типов и пород, а также положительную взаимосвязь между показателями естественной резистентности и уровнем и характером продуктивности свиней. Более высокую молочную продуктивность и более высокий уровень факторов естественной резистентности имеют козы зааненской породы по сравнению с местными грубошерстными (В.В. Ермаков и соавт., 1999).

Хотя специфический (т.е. приобретенный) иммунитет не передается по наследству, существует зависимость от генотипа интенсивности иммунного ответа на различные антигены, причем гены иммунного ответа (Ir-гены) наследуются по доминантному типу. Поэтому при скрещивании между собой гетерозиготных высоко - и низкореактивных животных получают более высокореактивное (на определенный антиген) потомство. При этом возможно использование традиционных методов селекционной работы (путем выведения линий и пород животных с высоким иммунологическим статусом), а также методов трансплантации эмбрионов (от двух и более родительских пар) и клонирования высокопродуктивных (и одновременно высокорезистентных) животных. Перспективно использование современных методов введения генетического материала (микроинъекции фрагментов ДНК) в эмбрионы животных на ранних стадиях их развития. Таким путем можно создать трансгенных сельскохозяйственных животных, устойчивых к инфекционным заболеваниям (М.М. Иванова, Б.С. Народицкий, 2000).

# 2. Использование фенотипических факторов

В пределах нормы реакции данного генотипа животных на конкретный антиген возможно фенотипическое (модификационное) изменение иммунной реактивности животного под влиянием факторов внешней среды и путем антропогенного воздействия.

Для нормального функционирования всех звеньев защиты организма-неспецифических факторов защиты, специфической системы иммунитета и механизмов их регуляции - необходимы: полноценное сбалансированное питание, соблюдение соответствующих зоогигиенических условий содержания животных, достаточная двигательная активность, рациональный режим дня, своевременные профилактические прививки против инфекционных болезней и т.д.

От качества питания, и особенно от содержания в корме достаточного количества незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, минеральных веществ, витаминов, его калорийности, в значительной мере зависит величина иммунного ответа на инфекционные возбудители и другие чужеродные агенты.

Пластические и энергетические компоненты корма необходимы для обеспечения непрерывно протекающих в организме процессов пролиферации, дифференцировки клеток иммунной системы, синтеза антител, рецепторов иммуноактивных веществ, участвующих в иммунном ответе. При этом важно учитывать не только общую питательность рациона, но и его качественный состав.

Незаменимые аминокислоты необходимы для синтеза состоящих из аминокислот антител, цитокинов, компонентов комплемента, лизоцима, интерферона, процессов пролиферации Т-, В-лимфоцитов и вспомогательных клеток.

Полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая), будучи незаменимыми (неспособными синтезироваться в организме животных), обеспечивают нормальное функционирование клеточных мембран (входя в их состав), а продукты метаболизма арахидоновой кислоты, образующиеся в тучных и других клетках, являются активными участниками местной воспалительной реакции, направленной на устранение патогена. Полиненасыщенные жирные кислоты некоторые авторы до сих пор относят к витаминам F.

Для предотвращения иммунодефицитов и нарушения механизмов регуляции иммунного ответа необходимо наличие в рационе всех витаминов, и особенно тех, которые не синтезируются в организме животных.

В частности, витамин А (ретинол), являясь прогормоном, после превращения в организме в гормон (ретиноевую кислоту) стимулирует (путем активации генов) синтез антител, компонентов мембран, влияет на эпителизацию слизистых оболочек и кожи, тем самым участвуя в повышении устойчивости организма к различным патогенам.

Витамин D (кациферол), превращаясь в организме животного в гормон (кальцитриол), участвует в регуляции иммунного ответа. Кальцитриол подавляет активность Тх1-лимфоцитов, участвует в стимуляции макрофагов (они имеют рецепторы для кальцитриола), индуцируют синтез белков, регулирующих транспорт кальция, необходимого для нормального функционирования клеток, в том числе участвующих в иммунном ответе.

Витамин Е (токоферол), являясь наиболее активным природным антиоксидантом, разрушающим реактивные формы кислорода, стабилизирует мембраны клеток, в том числе фагоцитов, путем предотвращения окисления входящих в их состав полиненасыщенных жирных кислот и витамина А. Кроме того, существует прямая связь между витамином Е и тканевым дыханием. Возможно, витамин Е участвует в регуляции биологического окисления, процесса транскрипции генов и синтеза белка в клетках, но его роль в этих процессах пока недостаточно выяснена.

Для процессов биологического окисления и синтеза АТФ (основного источника энергии в клетке) необходимы витамины никотиновой кислоты (её амид), рибофлавин, входящие в состав коферментов, и др. Для процессов пролиферации клеток иммунной системы существует необходимость поступления в организм витаминов В6 (пиридоксина) и фолиевой кислоты. Индуктором интерферона и одним из антиоксидантов является аскорбиновая кислота.

Для нормального функционирования клеток, участвующих в иммунном ответе, необходимы также различные макро - и микроэлементы, и особенно кальций, железо, медь, селен, цинк и др.

При несоблюдении зоогигиенических правил содержания и кормления животных возможны за счет выделений потовых и сальных желёз и скопления грязи создание условий для развития условно-патогенных микроорганизмов на поверхности кожи животных и как следствие процессов гниения, расчесов кожи, нарушение механических и химических факторов защиты, "открытие" так называемых "ворот инфекции". При этом возможны за счет размножения условно-патогенных микроорганизмов в окружающей среде и их поступления в организм животных изменение микробиоценоза в пищеварительном тракте и возникновение различных заболеваний, в том числе острых кишечных, а при сочетании с низкой температурой в помещении и сквозняками - острых респираторных заболеваний.

Достаточная двигательная активность стимулирует сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную, эндокринную системы, улучшает кровообращение, активирует внутриклеточные процессы, опосредуемые гормонами и другими биологически активными веществами, что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, в том числе иммунной системы, синтез белков, цитокинов, простагландинов, факторов роста и т.д., повышая тем самым резистентность животных.

# 3. Иммуномодулирующая профилактика и терапия

Использование генотипических и фенотипических природных факторов не всегда дает полноценную защиту животных и человека от воздействия на их иммунную систему физических, химических и биологических факторов. Массовое использование в течение многих десятилетий антибиотиков и других антиинфекционных препаратов способствовало сохранению организмов с ослабленной иммунной системой и накоплению в популяциях животных значительной доли иммунодефицитных генотипов. К тому же эволюция микроорганизмов происходит настолько быстро, что в медицине, в том числе ветеринарной, создание препаратов против новых штаммов и типов возбудителей инфекционных болезней нередко отстает от темпов эволюции микроорганизмов. В связи с этим возникает необходимость непрерывного поиска новых путей эффективных средств защиты от реальных инфекционных заболеваний, в том числе посредством воздействия на иммунную систему.

Все средства, воздействующие на иммунную систему, могут быть отнесены к иммуномодуляторам, так или иначе изменяющим активность иммунных процессов организма животных.

Одни иммуномодуляторы воздействуют на иммунную систему в сторону её усиления (иммуностимуляторы), другие - в сторону ослабления (иммуносупрессоры); первые используются при лечении иммунодефицитных состояний, вторые-при аутоиммунной патологии и трансплантации аллогенных тканей. Эффект иммуномодуляторов зависит от их свойств и дозы, а также от исходного состояния иммунной системы.

Разновидностью иммуномодуляции является иммунокоррекция-доведение до нормы исходно-измененной активности иммунной системы или её компонентов. Оптимальным является использование иммунокорректоров, не влияющих на нормально функционирующие компоненты иммунной системы и изменяющие их активность лишь в случае нарушений.

Для иммуномодулирующей профилактики и терапии возможно использование как неспецифических, так и специфических иммуномодуляторов.

**А) использование неспецифических иммуномодуляторов**

В связи с тем что иммунологические нарушения развиваются одновременно с нарушениями клеточного механизма и возникновением ряда патологических процессов, которые нормализуются под влиянием неспецифических иммунокорректоров, в последние годы для устранения иммунологических расстройств все более широкое применение находят препараты общего действия (А.М. Земсков и соавт., 1997).

Существует большое количество иммуномодулирующих препаратов, благотворно воздействующих на организм животных.

**Основные группы иммуномодуляторов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| препарат | происхождение | клиническое применение |
| **Препараты микробного происхождения** | | |
| Биостим | Экстракт гликопротеинов из Klebsiella pneumanie | Хронические инфекции дыхательных путей. Активизирует клеточный и гуморальный иммунитет и фагоцитоз |
| Бронхо-Ваксом | Лиофилизированный лизат бактерий Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumaniae, Str. pyogenes, Str. viritans, Klebsiella pneumanie, K. ozaenae, Staphylococcus aureus, Neisseria catorrhalis | Инфекции дыхательных путей. Стимулирует активность макрофагов, увеличивает содержание IgA в слизистых оболочках дыхательных путей. Повышает количество Т - и В-лимфоцитов в крови |
| Бронхо-мунал | Лизат бактерий Streptococcus pneumaniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, K. pneumaniae, K. ozaenae, Streptococcus viridans, Str. pyogenes, Maroxella catarrhalis | Инфекции дыхательных путей. Стимулирует активность макрофагов, хелперов, увеличивает содержание IgA в слизистых оболочках дыхательных путей и сывороточные концентрации IgG, IgM, IgA. Увеличивает выработку цитокинов: гамма-интерферона, ИЛ-2, фактора некроза опухолей. |
| Имудон | Лиофилизированная смесь сухих бактерий: Lactobacillus acidophilus, L. fermentatum, L. helveticus, L. lactis, Streptococcus pyogenes (2 типа), Enterococcus faecalis, E. Faecium, Str. sangius, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumaniae, Corinebacterium psaeudodiphthericum, Fusifomis fusiformis, Candida albicans | Стимулирует фагоцитоз, увеличивает содержание лизоцима в слюне, ровышает секрецию IgA. |
| Рибомунал | Бактериальные рибосомы (включая рибосомы Klebsiella pneumaniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae), титрованные до 70% рибонуклеиновой кислоты | Инфекции дыхательных путей. Стимулирует неспецифическую резистентность. Стимулирует функцию Т - и В - лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных IgA, ИЛ-1, а также α-интерферона |
| Субреум | Лиофилизированный лизат штаммов E. coli | Ревматоидный артрит. Стимулирует фагоцитоз. Повышает активность Т - и В-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров. Увеличивает продукцию и высвобождение лимфокинов. |
| Уро-Ваксом | Лиофилизированный лизат E. coli | Инфекции мочевыводящих путей. Стимулирует Т-лимфоциты, индуцирует образование эндогенного интеферона и увеличивает уровень IgA в моче |
| Пирогенал | Липополисахаридный комплекс Ps. aeruginosa | Хронические инфекции, дерматозы |
| Продигиозан | Липополисахаридный комплекс B. prodigiosum | Хронические инфекции, незаживающие раны |
| Паспат | Аутолизаты золотистого стрептококка, белого стрептококка, гемофильной палочки и др. | Бронхиальная астма, аллергический ринит, другие аллергические заболевания |
| БЦЖ | Живые микобактерии | Рак мочевого пузыря, профилактика туберкулеза |
| Пицибанил (Япония) | Экстракт Str. pyogenes | Рак желудка |
| Крестин (Япония) | Грибной полисахарид | То же |
| Лентинан (Япония) | То же | -"- |
| Биостин (Европа) | Экстракт Kl. pneumaniae | Хронические и рецидивирующие инфекции |
| ИРС-19 | Лизат восьми наиболее часто встречающихся бактериальных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей | Острые и хронические инфекции верхних дыхательных путей |
| **Препараты растительного происхождения** | | |
| Экстракт элеутерококка | -- | Адаптогенное, антистрессорное действие, профилактика инфекционных заболеваний. Повышает неспецифическую резистентность к физическим и химическим факторам |
| Галеновый препарат семян лимонника китайского | -- | То же |
| Настойки, таблетки, порошки женьшеня | -- | -"- |
| Экстракт родиолы розовой | -- | -"- |
| Зостерин | Полисахарид пектиновой природы, получаемый из морских трав семейства Zosteracea | Иммуномодулирующее, противовирусное, противоопухолевое действие |
| Тонзилгон | Корень алтея, цветки ромашки, трава тысячелистника, кора дуба. | В комплексном лечении острых и хронических бактериальных инфекций |
| **Препараты эндогенного происхождения** | | |
| *Иммунорегуляторные пептиды тимусного роисхождения* | | |
| Т-активин | Полипептиды из вилочковой железы КРС | Заболевания с преимущественным поражением Т-системы иммунитета, некоторые аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания |
| Тималин | То же | Заболевания с преимущественным поражением Т-системы иммунитета |
| Тимоптин | -"- | То же |
| Тимактид | -"- | -"- |
| Тимостимулин | тимостимулин | -"- |
| *Иммунорегуляторные пептиды костномозгового происхождения* | | |
| Миелопид | Пептиды, синтезируемые клетками костного мозга | Заболевания с поражением гуморального звена иммунитета |
| *Пептидные биорегуляторы с иммунотропными свойствами (цитомедины)* | | |
| Берлопентин (Европа) | Полипептид, полученный из клеток селезенки | Иммунная недостаточность при инфекциях, вызванных ВИЧ. |
| Спленин | То же | То же |
| Кортексин | Пептид, полученный из клеток коры головного мозга | Последствия черепно-мозговой травмы, нарушение функционал. активности мозга |
| Эпиталамин | Пептид из клеток эпифиза | Эндокринные нарушения, воздействия стрессорных факторов |
| Простатилен | Пептид из клеток предстательной железы | Хронический простатит, осложнения после операции на предстательной железе |
| *цитокины* | |  |
| Молграмостин (лейкомакс) | Колониестимулирующий фактор | лейкопении |
| Реаферон | Рекомбинантный α-ИФН | Вирусные инфекции, опухоли |
| Виферон | Рекомбинантный 2α-ИФН | Вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания |
| Бетаферон | Рекомбинантный β1б-ИФН | Вирусные инфекции, стимуляция фагоцитоза, стимуляция образования антител и лимфокинов |
| Ребиф | Рекомбинантный β-ИФН-1а | То же |
| Авонекс | Рекомбинантный ИФН-1а | -"- |
| Беталейкин | Интерлейкин-1β | Стимуляция кроветворения |
| Ронколейкин | Рекомбинантный ИЛ-2 | Стимуляция противоопухолевого иммунитета, иммунодефициты |
| **Синтетические и (или) химически чистые препараты** | | |
| Левамизол | 2,3,5,6-Тетрагидро-6-фенилимидазо- (2,1-β) - тиазола гидрохлорид | Первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные процессы, опухоли |
| Диуцифон | Пара-пара- (2,4) - диоксо-6-метил-пиримидинилсульфоноаминодифенилсульфон | Заболевания с поражением Т-системы иммунитета |
| Дибазол | бендазол | Вирусные инфекции |
| Пентоксил | 4-метил-5-оксиметилурацил | Стимуляция лейкопоэза, инфекционные заболевания, тяжелые травмы. |
| Метилурацил | метилурацил | То же |
| Изопринозин (изониплекс) | Инозин, параацетобензоат | Различные вирусные заболевания |
| Тимоген | глутамилтриптофан | Заболевания с поражением клеточного звена иммунитета |
| Имунофан | Синтетический производный гормона тимопоэтина | Профилактика и лечение иммунодефицитных состояний |
| Ликопид | Глюкозаминилмурамил-дипептид | Острые и хронические гнойно-воспалительные процессы, хронические заболевания легких |
| Полудан | Полиаденилуридиловая кислота | Вирусные заболевания глаз |
| Тимопептид ТР-5 (США) | пентапептид | Ревматоидный артрит, инфекции, опухоли |
| Кемантан | Адамантансодержащее соединение | Лейкопении, тромбоцитопении |
| **Комбинированные препараты** | | |
| Цитовир-3 | Дибазол, тимоген | Профилактика вирусных инфекций |
| **Витамины и другие средства общеукрепляющей терапии** | | |

Различают три основных класса иммуномодуляторов:

* иммуномодуляторы эндогенного происхождения (пептиды тимуса, костного мозга, селезёнки, гормоны и медиаторы нейроэндокринной системы, цитокины), обеспечивающие физиологические параметры гомеостаза организма животных;
* иммуномодуляторы экзогенного природного происхождения (препараты микробного ил растительного происхождения);
* иммуномодуляторы экзогенные синтетические (аналоги нуклеиновых кислот, гормонов, полиэлектролиты, левамизол, дибазол, ликопид, полиоксидоний и др.).

В качестве мишений неспецифических иммуномодуляторов могут быть стволовые клетки, В - и Т-лимфоциты, клетки иммунологической памяти, вспомогательные клетки, иммуноглобулины различных классов. Некоторые препараты-нуклеинит натрия, тимусные производные (Т-активин, тималин), В-активин (миелопид), липополисахариды, риботан, левамизал (декарис), интерфероны, полиэлектролиты-могут влиять на все основные звенья иммунологической реактивности (специфические и неспецифические факторы).

Среди иммунокорректоров имеются стимуляторы антиинфекционной и антитоксической резистентности. В частности, интерферонстимулирующей активностью обладают витамины С, А, группы В, дибазол, левамизол, метилурацил, В-активин, тимусные препараты, риботан, нуклеинат натрия и др. Функцию натуральных киллеров активируют яцикловир (зовиракс), интерфероны, левамизол, нуклеинат натрия, полиэлектролиты, тимусные препараты и др. В большей степени подвергаются стимуляции препаратами общего действия клетки с расстроенным метаболизмом.

Эндокринная система-важнейшай в регуляции иммунологического гомеостаза. Сами гормоны не могут индуцировать иммунный ответ, не могут его усилить или ослабить. Стимулирующее влияние на активность лимфоидных клеток в физиологических условиях оказывают гормоны щитовидной, поджелудочной желез, эпифиз; тормозящее-гормоны надпочечников и половых желез.

Тесная взаимосвязь нервной, эндокринной и иммунной систем регуляции обусловливает иммуномодулирующее действие на различные звенья иммунной системы факторов и препаратов, повышающих общий тонус нервной системы и регулирующую функцию эндокринных желез (достаточная двигательная активность, рациональный режим дня, ультрафиолетовое, электромагнитное, лазерное излучения в определенных дозах; пантокрин, препараты женьшеня, элеутерококка, лимонника, заманихи, аралии, расторопши и др.).

В настоящее время для профилактики и лечения иммунодефицитных состояний все более широко применяют препараты растительного происхождения. Основными их преимуществами являются многосторонность и мягкость воздействия на организм и вследствие этого хорошая переносимость, отсутствие, как правило, побочного действия и осложнений даже при длительном применении. При этом используют многокомпонентные рецептуры (фитосборы), включающие в себя растения, действующие непосредственно на иммунную систему, обладающие противовоспалительными и антибактериальными свойствами, а также способностью регулировать функции других органов и систем, влияющих, в свою очередь, на иммунный ответ организма (В.А. Смирнов, В.Л. Пастушенков, 2000).

Наиболее известны из лекарственных растений, применяемых для профилактики и лечения вторичных иммунодефицитов, представители семейства аралиевых-женьшень и элеутерококк.

Женьшень обыкновенный оказывает выраженное стимулирующее действие на функции центральной нервной системы, усиливает активность плюрипотентных стволовых клеток костного мозга, Т-киллеров и антителообразующих клеток в селезенке, стимулирует синтез антител.

Элеутерококк колючий применяют чаще в виде экстракта. Оказывает на организм антистрессорное действие, способствуя тем самым нормализации иммунологических реакций, обладает иммунотропным эффектом, который связан с нормализацией биоэнергетики плюрипотентных стволовых и зрелых иммунокомпетентных клеток. На фоне сниженной реактивности элеутерококк повышает сопротивляемость организма к ряду физических, химических и биологических факторов, способен нормализовать показатели клеточного и гуморального иммунитета, системы неспецифической защиты, стимулировать продукцию эндогенного интерферона. Продолжительность применения элеутерококка согласно наблюдениям В. А Смирнова и В.Л. Пастушенкова (2000) должна быть не менее 2-3 месяцев.

Как отмечалось выше, функционирование иммунной системы определяется двумя основными факторами: потоком антигенов, инициирующих иммунный ответ, а также взаимодействием всех механизмов защиты. Развитие защитных процессов в ответ на бактериальную инфекцию имеет свои особенности. Обладая многокомпонентностью, микроорганизмы вызывают многоуровневую ответную реакцию, стимулируя как неспецифические факторы, так и специфическую систему иммунитета. Прежде всего они включают первую линию защиты, активируя нейтрофилы, макрофаги, эндотелиальные клетки, инициируя развитие воспалительной реакции через выделение противовоспалительных цитокинов и усиление экспрессии молекул адгезии. Завершается иммунный ответ активацией Т - и В-лимфоцитов, образованием их эффекторов и клеток иммунологической памяти.

В связи с многокомпонентностью и различной выраженностью антигенности и иммуногенности микроорганизмы привлекли к себе внимание как потенциальный источник безвредных иимуномодулирующих субстанций, в том числе для создания противоопухолевых препаратов с иммунотропным действием.

В настоящее время среди иммуномодуляторов микробного происхождения (преимущественно иммуностимулирующего действия) различают:

Вакцинный препарат на основе живых микобактерий - M. tuberculosis (БЦЖ), применяемый в качестве адъюванта и иммуностимулятора; бронхомунал-препарат лиофилизированных микроорганизмов (чаще всего встречающихся в верхних дыхательных путях) и др.;

Очищенные бактериальные лизаты и препараты из фильтров культур микроорганизмов (бестатин, пицибанил, биостим, Бронхо-Ваксом и др.), обладающие свойствами слабых вакцин и общим иммуностимулирующим действием;

Мембранные фракции разной степени очистки, в том числе полисахаридные (трогенал, продигиозан и др.).

На основе микробных иммуномодуляторов и протеогликанов и Институте биоорганической химии им.М. М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН разработан препарат ликопид, подобный основному структурному фрагменту клеточной стенки практически всех бактерий-мурамилдипептиду.

Иммуномодуляторы микробного происхождения и их аналоги повышают активность фагоцитов, естественных киллеров, Т - и В-лимфоцитов, увеличивают секрецию цитокинов.

Имеются результаты научных исследований о положительном влиянии облучения молочной железы лактирующих животных ультрафиолетовыми лучами или гелий-неоновым лазером на показатели неспецифической резистентности организма как матерей, так и приплода, которому скармливали молозиво и молоко от обработанных животных. Установлено (А.М. Петров, 1995), что облучение молочной железы ультрафиолетовыми лучами в первые 2-3 недели лактации вызывает у коров усиление синтеза IgM преимущественно в молочной железе, что значительно повышает иммунологическую ценность молозива и молока.

Ультрафиолетовое облучение повышает приток лимфоцитов в облученную ткань, особенно нейтрофильных гранулоцитов. После УФ-облучения поверхности кожи выделяется большое количество ацетилхолина и гистамина, в результате чего расширяются просветы капилляров и увеличивается их кровенаполнение, повышается содержание воды в коже и активируются местные обменные процессы. Одним из ценных биологических свойств УФ-облучения с длиной волны 280-320 нм является активация процессов образования витамина D из стеринов, содержащихся в коже.

Наиболее физиологичными регуляторами гомеостатических процессов, в том числе в иммунной системе, являются **эндогенные биорегуляторы**-олигопептиды, синтезируемые лимфоцитами и вспомогательными клетками иммунной системы. Эндогенные иммуномодуляторы рассматриваются как наиболее перспективные терапевтические средства в регуляции иммунитета, воспаления, некоторых других функций организма (В.С. Смирнов и соавт., 2000). Они могут быть использованы с целью профилактики и лечения дефектов иммунной системы в качестве иммуномодуляторов в соответствии с выполняемыми ими в организме функциями.

Восстановление иммунореактивности организмами возможно при введении в организм недостающих ему медиаторов, полученных из материалов от здоровых животных. На основе биологически активных веществ, вырабатываемых в организме животных, с 70-х годов ХХ столетия началось создание эндогенных биостимуляторов, обладающих иммунокорректирующим действием. К ним в настоящее время могут быть отнесены как натуральные, так и рекомбинантные препараты цитокинов и медиаторов, а также их синтетические аналоги. Такие препараты по сравнению с чужеродными для организма химическими соединениями являются продуктами естественных метаболических процессов, не нарушают нормальную жизнедеятельность клеток. В то же время эндогенные биостимуляторы включаются в реакции, соединяясь со специфическими рецепторами, экспрессия которых зависит от процессов, протекающих в иммунной системе, что обеспечивает оптимальную естественную коррекцию возникающих нарушений. Эти препараты эффективны в очень малых дозах, относительно безопасны для организма, так как они не накапливаются в организме, а утилизируются в результате естественных обменных процессов, нетоксичны и не вызывают побочных эффектов. К эндогенным биостимуляторам, полученным на основе биологически активных веществ природного происхождения, относятся, прежде всего, В-активин и препараты тимуса.

В-активин, разработанный сотрудниками Института иммунологии РАМН и МГАВМиБ, представляет собой препарат из ребер молодых свиней, полученный на основе миелопептидов, синтезируемых клетками костного мозга и обладающих иммуностимулирующей активностью. Лекарственная форма В-активина содержит около 0,003 г миелопептидов, являющихся основным действующим компонентом В-активина, 0,00005 г глюкозы и 0,001 г свободных яминокислот.

В-активин восстанавливает и усиливает антителообразование при различных дефицитах этого процесса, восстанавливает активность Т-лимфоцитов, в том числе пролиферативную, стимулирует организм, усиливает дифференцировку клеток в костном мозге, тем самым повышая способность организма противостоять различным агентам, ускоряя их инактивацию, а также тормозит рост опухоли. В-активин применяют для предупреждения иммунодефицита при стрессе (при транспортировке, перегруппировках и других перемещениях животных, после травм и хирургических операций), а также для профилактики и лечения острых кишечных и респираторных заболеваний молодняка животных бактериальной и вирусной природы, в комплексной терапии хронических заболеваний у молодняка и взрослых.

В-активин применяют подкожно-3-5 инъекций на курс лечения. Действие В-активина проявляется через 2-3 дня после начала лечения.

К иммуномодуляторам эндогенного происхождения относят также полипетиды-препараты, полученные экстракцией из тимуса молодняка крупного рогатого скотам (до 12-ти месячного возраста), и их синтетические аналоги (Т-активин, тималин, тимоптин, тимактид, тимостимулин). Все они применяются при заболеваниях с поражением Т-системы иммунитета, реже-при некоторых аутоиммунных и лимфопролиферативных и онкологических процессах. Наиболее полно изучен и широко применяют Т-активин, разработанный сотрудниками Института физико-химической медицины РАМН и МГАВМиБ, полученный из тимуса путем его ацетоновой экстракции и последующей очистки.

Изучение спектра поглощения Т-активина при длине волны 200-320 нм показало, что он имеет максимум поглощения около 208 нм и несколько меньший пик поглощения при длине волны 280 нм, что характерно для смеси полипептидных молекул. Участие полипептидных молекул в проявлении специфического действия Т-активина папином и трипсином, а также нагревание его при температуре 1000 С приводят к потере биологической активности Т-активина. В то же время рибонуклеаза и дезоксирибонуклеаза на активность Т-активина не влияют, что свидетельствует о неучастии нуклеотидов в проявлении его биологической активности.

Молекулярная масса субфракций Т-активина находится в диапазоне 1-6Д. Лекарственная форма Т-активина содержит 100 кг биологически активных пептидов и выпускается в виде стерильного 0,01% -ного раствора для инъекций.

Экспериментально установлено, что Т-активин является высокоэффективным иммуномодулирующим средством. При иммунодефицитных состояниях он нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета, в том числе восстанавливает активность Т-киллеров, функциональную активность стволовых гемопоэтических клеток, а также стимулирует продукцию медиаторов клеточного иммунитета.

К эндогенным иммуномодуляторам относят также препараты, аналогичные колониестимулирующим факторам (лейкомакс и др.) и беталейкину (рекомбинантные и синтетические препараты ИЛ-1, ИЛ-2 и других интерлейкинов). Но эти препараты пока не нашли широкого применения в ветеринарии и требуют дальнейшего изучения их влияния на организм сельскохозяйственных животных.

К эндогенным иммуномодуляторам могут быть отнесены спленин (препарат, полученный из селезенки), лизоцим, а также нуклеинат натрия.

Аналогично тимическим факторам на Т-систему действует левамизол (декарис), который индуцирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, экспрессию рецепторов на них, ускоряет развитие ГЧЗТ, усиливает активность моноцитов/макрофагов (хемотаксис, адгезию, фагоцитоз, киллинг). непосредственно на В-систему не действует, но, усиливая активность Т-лимфоцитов, опосредованно влияет и на антителогенез. По химической структуре и механизму действия с левамизолом сходен дибазол, который действует мягче левамизола и в большей мере влияет на неспецифические факторы защиты. Кроме того, известен стимулирующий эффект дибазола на синтез интерферона, что оправдывает назначение его для профилактики и лечения вирусных инфекций.

Достаточно давно известны в практике синтетические препараты и метилурацил, стимулирующие лейкопоэз, ускоряющие размножение и рост клеток в костном мозге и, как следствие, усиление фагоцитоза (если он был снижен) и антителогенеза. Их назначение показано при лейкопениях разного рода, вялотекущих воспалительных процессах.

Имеется целый ряд препаратов, иммуномодулирующие действие которых является их дополнительным свойством. В их числе гепарин (в низких дозах), некоторые антибиотики и др. Однако следует помнить, что многие из них, например большинство антибиотиков, являются иммуносупрессорами.

**Б) использование специфических и комплексных иммуномодуляторов.**

Для специфической профилактики и лечения используют активную (введение вакцин или анатоксина), пассивную (введение сыворотки и иммуноглобулинов), а также пассивно-активную (вначале вводят иммунную сыворотку, а затем вакцину или анатоксин) иммунизацию животных.

Вакцинопрофилактика по сравнению с пассивной иммунизацией обеспечивает защиту на более длительный срок.

Иммунизация сывороткой животных, которым раньше не вводили вакцины в связи с противопоказаниями, а также больных животных, находящихся в тяжелом состоянии, проводится в первую очередь.

В качестве специфической иммунотерапии применяют антитоксические иммуноглобулины и сыворотки (противостолбнячную сыворотку) и иммуноглобулины (антистафилакокковый и др.), фаготерапию (стафилококковая инфекция, сальмонеллез).

Животных, находившихся в эпизоотическом очаге в контакте с больными инфекционной болезнью животными, рассматривают как уже заразившихся и, следовательно, находящихся в инкубационном периоде болезни. Поэтому практически не разграничивается профилактическое и лечебное действие иммунных сывороток, которые в связи с этим называют лечебно-профилактическими.

В последние годы появились работы о возможности профилактики иммунодефицита у новорожденных путем введения иммуномодуляторов беременным животным. Так, например, доказана возможность предупреждения снижения иммунного статуса новорожденных телят, полученных от высокопродуктивных коров при промышленных способах содержания, путем инъекции беременным коровам Т - и В-активинов за 1,5-2 месяца до родов (В.Н. Денисенко, Е.С. Воронин, Г.Н. Печникова, О.О. Смоленская-Суворова, 1992), которые по мнению авторов, проникают через плацентарный барьер и воздействуют на лимфоидную ткань плода, повышая содержание IgG, IgM и лизоцима в сыворотке крови новорожденных телят после приема ими молозива, а также восстанавливают их способность усваивать защитные факторы молозива.

В связи с тем что у животных, особенно при острых кишечных и респираторных заболеваниях, все чаще бывает смешанное инфицирование, в настоящее время широкое применение получают поливалентные вакцины, сыворотки, бактериофаги против наиболее распространенных в определенных регионах возбудителей болезней. При этом нередко оказывается эффективным одновременное использование неспецифических иммуномодуляторов, повышающих эффективность вакцин и бактериофагов.

Д.А. Девришов (2000) при вакцинации глубокостельных коров ассоциатированной бактериальной вакциной (из десяти штаммов энтеробактерий) наблюдал увеличение уровня специфических антител как в сыворотке крови, так и в молозиве вакцинированных коров (особенно при вакцинации совместно с Т-активином), что способствовало (за счет колострального иммунитета) снижению заболеваемости и смертности телят, родившихся от этих коров.

В МГАВМиБ получена поливалентная (против различных штаммов E. coli, Proteus, Klebsiella, Salmonella) сыворотка для профилактики острых кишечных заболеваний телят, поросят и ягнят, а также лактобактерин и комплексные препараты на основе бактериофагов для профилактики дисбактериозов (Д.А. Девришов, 2000).

Е.А. Романов, Х.З. Гафаров, Е.Л. Матвеева, Г.Н. Спиридонов, И.Н. Залялов (2000) разработали ассоциированную гидроокисьалюминиевую инактивированную вакцину на основе синергической ассоциации рота-, корона-, герпесвирусов E. coli, синтезирующих адгезивные антигены К99 и А20. Двукратная вакцинация глубокостельных коров данной вакциной повышает уровень защитных антител в их сыворотке крови и молозиве, что позволяет защитить телят от смешанной инфекции за счет колострального иммунитета.

В.А. Мищенко, Н.А. Яременко, О.И. Гетманский, Д.К. Павлов, А.В. Саввин (2001) отмечают как наиболее эффективное при диарейных болезнях новорожденных телят своевременное выпаивание им молозива от коров-матерей, двукратно иммунизированных (в период глубокой стельности) вакциной против рота - и коронавирусной инфекций ВНИИЗЖ, а также при применеии новорожденным телятам синкогеля-препарата, создающего высокоэффективный сорбент, незаменимые аминокислоты, витамины и основные микроэлементы, необходимые для организма.

М.А. Сидоров, В.В. Субботин, Н.В. Данилевская (2000) сообщили об успешном использовании лактобифидола для профилактики дисбактериозов у телят, поросят, цыплят, собак и кошек. Лактобифидол (бифидобактерин) создан на основе бифидо - и лактобактерий, составляющих большую часть среди резистентной микрофлоры кишечника.

По данным Т.А. Зудовой, А.А. Зудова, А.М. Петрова, М.М. Серых (1999, 2000), в условиях крупного свиноводческого хозяйства введение свиноматкам в конце беременности иммуномодулятора риботана и препарата полифага (комплекса бактериофагов против пастерелл, сальмонелл, кишечной палочки, стрептококков, стафилококков, клебсиелл и протея), как каждого в отдельности, так и в сочетании друг с другом, привело к повышению в крови новорожденных поросят количества лейкоцитов, в том числе лимфоцитов, а также показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, лизоцимной и бактерицидной активности сыворотки крови, особенно после совместного применения риботана и полифага. Эти более высокие показатели естественной резистентности у поросят опытных групп сохранялись до 15-го дня жизни, а при совместном введении риботана с полифагом свиноматкам и полученным от них поросятам (в день рождения) - во все сроки исследования (до 90-дневного возраста).

Весьма перспективно создание комплексных препаратов, объединяющих в себе свойства вакцины и неспецифического стимулятора. Такими свойствами обладают рибомунил (ассоциация рибосом основных возбудителей респираторных инфекций и мембранных фракций-бактериальных гликопротеинов) и вакцины, созданные на основе синтетического препарата-полиоксидония, созданного и внедренного Р.В. Петровым, А.В. Некрасовым, Р.М. Хаитовым, Р.И. Атауллахановым и др. В частности, в Институте иммунологии РАМН создан грипполтрехвалентная противогриппозная вакцина, в которой основные антигены различных вариантов вируса гриппа соединены в одну молекулу с полимерным иммуномодулятором-полиоксидонием.

Гриппол вызывает более мощный иммунный ответ организма на вирус гриппа по сравнению с обычными противогриппозными вакцинами. Аналогичные вакцинные препараты разрабатываются против бруцеллеза, туберкулеза, брюшного тифа, лепры (Р.М. Хаитов и соавт., 2000).

Перспективно также приготовление вакцин путем генетического конструирования (исключение из генома бактерий и вирусов генов, обусловливающих вирулентность, и сохранение генов, детерминирующих протективные антигены) и использование в качестве иммуногенов синтетических пептидов (аналогов антигенных эпитопов) с их присоединением к иммуногенному носителю.

# Заключение

Таким образом, ветеринарные специалисты располагают достаточно широким арсеналом средств, воздействующих на иммунную систему, способных нормализовать деятельность разных систем защиты организма. однако, до сих пор существуют инфекции, для предупреждения и лечения которых пока не создано специфических вакцин и сывороток. Среди них ретровирусные (лейкоз крупного рогатого скота, ВИЧ-инфекция и др.), некоторые герпесные, а также прионные инфекции.

Следует также обратить внимание на необходимость крайне осторожного применения иммуномодуляторов, особенно гормональных препаратов и цитокинов, для коррекции иммунного статуса организма, так как исследования отдаленных последствий применения многих иммуномодуляторов при нарушениях иммунных реакций далеко не достаточны и требуют дальнейших наблюдений и поисков более безопасных и эффективных методов иммунокоррекции.

# Список литературы

1. Воронин Е.С., Петров А.М., Серых М.М., Девришов Д.А. **Иммунология. -** М.: Колос-Пресс, 2002. - 408 с.
2. Галактионов В.Г. **Иммунология. -** М.: Изд-во МГУ, 1998. - 480с.
3. Логинов С.И., Смирнов П.Н., Трунов А.Н. **Иммунные комплексы у животных и человека: норма и патология**/РАСХН, Сиб. Отдел. ИЭВС и ДВ. - Новосибирск, 1999. - 144с.
4. Крыжановский Г.Н., Мачаева С.В., Макаров С.В. **Нейроиммунопатология**. - М., 1997. - 283 с.
5. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. **Иммунология**. - М.: Медицина, 2000. - 432с.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. **Экологическая иммунология**. - М.: Изд-во ВНИРО, 1995. - 219с.
7. **Иммунодефицитные состояния**/Под ред.В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлина. - СПб.: Фолиант, 2000. - 568с.
8. **Клиническая иммунология**/Под ред. А.В. Караулова. - М.: Мед. информ. агенство, 1999. - 604с.
9. **Клиническая иммунология и аллергология**/Под ред.Г. Лолора младшего, Т. Фишера и Д. Адельмана; Пер. с англ. - М.: Практика, 2000. - 806с.
10. **Клиническая иммунология**/Под ред.Е.И. Соколова. - М.: Медицина, 1998. - 272с.
11. Макаров В.В., Гусев А. А, Гусева Е.В., Сухарев О.Н. **Основы инфекционной иммунологии. -** Владимир-Москва: Фолиант, 2000. - 176с.
12. **Медицинская микробиология**/Гл. ред. Покровский В.И., Поздеев О.К. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. - 1200с.
13. Медуницын Н.В. **Вакцинология. -** М.: Триада-Х, 1999. - 272с.
14. Пальцев М.А., Иванов А.А. **Межклеточные взаимодействия**. - М.: Медицина, 1995. - 224с.
15. Петров А.М., Воронин Е.С., Серых М.М. **Динамика основных иммунологических параметров телят-трансплантантов**. - М.: МГАВМиБ им. Скрябина, 1999. - 186с.
16. Петров Р.В. **Иммунология**. - М.: Медицина, 1987. - 264с.
17. Ройт А., Бростофф Дж., Миел Д. **Иммунология**/Пер. с англ. - М.: Мир, 2000. - 592с.
18. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. **Иммунная система человека**. - М.: Медицина, 1996. - 304с.
19. Эрнст Л.К., Сергеев Н.И. **Трансплантация эмбрионов сельскохозяйственных животных**. - М.: Агропромиздат, 1989. - 300с.
20. Серых М.М., Макурина О.Н., Петров А.М. и др. **Общая и экологическая иммунология. -** Самара: Самарский ун-т, 2000. - 175с.
21. Яримин А.А. **Основы иммунологии**. - М.: Медицина, 1999. - 608с.