

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

На правах рукописи

**Дорджиева Джиргала Евгеньевна**

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИОКСИДОНΙΑ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ В РАЗЛИЧНЫХ  
ДОЗАХ И КОМБИНАЦИИ С ДИМЕФОСФОНОМ И НАТРИЯ  
АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ  
СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:  
доктор биологических наук,  
В.И. Усенко

Казань 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	4
<b>Основная часть</b> .....	9
<b>1 Обзор литературы</b> .....	9
1.1 Иммунная система, ее значение в жизнедеятельности организма .....	9
1.2 Структурно-функциональная организация иммунной системы в организме .....	15
1.3 Фармакокоррекция состояния иммунной системы и влияние биологически активных веществ на организм .....	18
1.4 Обоснование и практика применения препаратов в малых и сверхмалых концентрациях и дозах .....	24
<b>2 Собственные исследования</b> .....	29
2.1 Материалы и методы исследования .....	29
<b>3 Результаты собственных исследований</b> .....	36
3.1 Исследование свойств водных растворов полиоксидония, димефосфона и натрия аденозинтрифосфата в широком интервале расчетных концентраций .....	36
3.2 Влияние водных растворов полиоксидония, димефосфона и натрия аденозинтрифосфата в терапевтических дозах на лабораторных животных .....	40
3.3 Влияние водных растворов полиоксидония в малых и сверхмалой дозах на лабораторных животных.....	53
3.4 Влияние водных растворов димефосфона в малой и сверхмалой дозах на лабораторных животных .....	73
3.5 Влияние сочетанного применения водных растворов полиоксидония и димефосфона в малых дозах на лабораторных животных .....	86
3.6 Влияние сочетанного применения водных растворов полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата в малых дозах на лабораторных животных.....	99
<b>Заключение</b> .....	112
<b>Выводы</b> .....	131
<b>Практические предложения</b> .....	133
<b>Список сокращений и условных обозначений</b> .....	134

<b>Список литературы .....</b>	<b>135</b>
<b>Список иллюстративного материала .....</b>	<b>161</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Необходимым условием развития животноводства в стране является его лекарственная обеспеченность эффективными средствами, позволяющими проводить лечебно-профилактические мероприятия на современном уровне. Значительное место в этих мероприятиях занимают препараты, влияющие на иммунную систему животных. Особенности функционирования иммунной системы в организме таковы, что в принципе становится невозможным применение какого-либо одного иммуномодулятора с конечным заданным результатом на иммунитет. Поэтому любой иммуномодулятор, специфически действующий на какое-либо звено иммунной системы, одновременно будет действовать и на ее другие составные части (Некрасов А.В., 2002; Хаитов Р.М., 2003; Мейл Д., 2007; Алексеев Л.П., 2010). Известно также, что один и тот же иммуномодулятор в зависимости от дозы и способа введения способен оказывать на иммунную систему либо стимулирующее действие, либо угнетать ее (Лазарева Д.Н., 1985; Робсон А. и др., 2006; Романцов М.Г. и др., 2009).

Применение при лечении животных малых доз препаратов способно обеспечить менее выраженную токсичность сильнодействующих веществ и значительно уменьшить их содержание в конечных продуктах животноводства, потребляемых населением. Кроме того, применение малых доз препаратов способно снизить возможность развития побочных эффектов от их применения (Горбатенко И.Ю., 1997; Подколзин А.А., К.Г. Гуревич, 2002; Соколов В.Д., 2005).

Лекарственные средства, полученные с помощью нанотехнологий, имеют свои преимущества в оказываемом действии на организм и поиск таких новых препаратов и способов введения активно продолжается не только в нашей стране, но и за рубежом (Эпштейн О.И., 2008; Балабанов В.И., 2009; Шимановский Н.Л. и др., 2010). Разработка новых лекарственных средств, методов их использования в лечебных схемах и поиск новых подходов к применению уже известных современных лекарственных препаратов при раздельном и сочетанном введении является перспективным научным направлением в ветеринарной фармакологии.

**Степень разработанности исследования.** На современном этапе в проводимых научных исследованиях достаточно много внимания уделяется разработке новых лекарственных средств и применению в ветеринарной практике биологически активных

веществ, используемых для коррекции морфофункционального состояния иммунной системы животных и повышения ее защитных возможностей в условиях интенсификации животноводства, сопровождаемой влиянием различных стрессоров на животных. В настоящее время ветеринарная фармакология располагает значительным количеством иммуномодуляторов различной природы, в том числе микробного и растительного происхождения, пептидов, синтетических средств и др. Особую востребованность у ветеринарных специалистов приобретают относительно дешевые иммуномодулирующие лекарственные средства, полученные на основе химического синтеза, отличающиеся разноплановым влиянием на организм. Одним из таких лекарственных средств, которое в последнее время успешно применяется в ветеринарной практике, является Полиоксидоний–вет.

В современных научных исследованиях все больше внимания уделяется развитию нанофармакологии. Поэтому проведение научных исследований, которые рассматривают влияние растворов биологически активных веществ в малых и сверхмалых дозах на иммунную систему организма животных, являются актуальными в современной фармакологии, и в ветеринарной медицине в частности. Необходимость разработки новых методов применения таких лекарственных средств как полиоксидоний, димефосфон и АТФ в малых и сверхмалых дозах, обеспечивающих щадящий профилактический режим влияния на иммунную систему организма, и определяет цель и задачи нашего исследования. В результате изучения вышеназванных препаратов встает вопрос о характере влияния растворов этих препаратов в малых и сверхмалых дозах при раздельном и сочетанном применении на организм животных, и в частности на его иммунную систему.

**Целью исследования** является выяснение влияния малых и сверхмалых доз полиоксидония при раздельном и сочетанном введении с димефосфоном и натрия аденозинтрифосфатом по отдельности лабораторным животным после предварительного определения физико-химическими методами «активных» водных растворов этих препаратов.

**При этом ставились следующие задачи:**

1. На основе физико-химических методов определить «активные» концентрации водных растворов полиоксидония, димефосфона и натрия аденозинтрифосфата в динамических рядах;

2. Исследовать влияние водного раствора полиоксидония в малых и сверхмалых дозах при отдельном введении на гематологические, биохимические и иммунологические показатели крови лабораторных животных;
3. Изучить влияние водного раствора димефосфона в малых и сверхмалой дозах при отдельном внутримышечном введении на морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови лабораторных животных;
4. Выяснить влияние малой дозы водного раствора полиоксидония при сочетанном внутримышечном введении с таковой димефосфона и натрия аденозинтрифосфата на морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови лабораторных животных.

**Научная новизна работы.** С помощью современных физико-химических методов проведено определение оптимальных малых и сверхмалых концентраций полиоксидония с дальнейшим выявлением их биологической активности после применения лабораторным животным. Впервые изучено влияние водных растворов полиоксидония, димефосфона и натрия аденозинтрифосфата при отдельном применении в предлагаемых нами малых и сверхмалых дозах на организм животных. Впервые исследовано сочетанное применение полиоксидония с димефосфоном в сравнительном аспекте с его отдельным применением. Доказано воздействие полиоксидония в малых и сверхмалых дозах на морфофункциональное состояние организма лабораторных животных и его иммунной системы в частности.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Показано положительное влияние на организм крыс после применения водных растворов полиоксидония и димефосфона в малых и сверхмалых дозах, концентрации действующих веществ которых были отобраны на основе использования физико-химических методов динамического и электрофоретического светорассеяния, кондуктометрии и рН-метрии, на состояние специфической и неспецифической иммунологической защиты организма крыс. Полученные результаты применения малых и сверхмалых доз полиоксидония могут быть использованы ветеринарными специалистами при коррекции иммунодефицитных состояний у животных и при написании монографий и учебных пособий. Материалы исследований используются на различных кафедрах ФГБОУ ВО Казанской ГАВМ, Ижевской ГСХА, Самарской ГСХА, Чувашской ГСХА для

организации учебного процесса при подготовке и повышении квалификации специалистов ветеринарной медицины.

**Методология и методы исследования.** В процессе выполнения диссертационной работы применяли физико-химические, клинико-физиологические, фармакологические, гематологические, биохимические, иммунологические, зоотехнические методы. Исследование включало группы животных (белые крысы), формируемые по принципу аналогов, использование современных измерительных приборов, определение оптимальных доз препаратов для многократного их введения малыми и сверхмалыми дозами, определение морфологического состава крови и соотношения в лейкограмме клеток разных видов, показателей клеточного и гуморального иммунитета. Отдельные фрагменты работы были выполнены с участием д-ра хим. наук И.С.Рыжиной, м.н.с. С.Ю. Сергеевой. Подробное описание методологии и методов проведенных исследований отражено в подглаве «Материал и методы исследований».

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. На основе физико-химических исследований в динамических рядах определены расчетные концентрации полиоксидония, димефосфона и натрия аденозинтрифосфата, характеризующиеся как малые и сверхмалые, и произведен отбор среди них оптимальных концентраций, способных оказать положительное влияние на организм лабораторных животных.
2. Применение белым крысам водных растворов полиоксидония в малых и сверхмалой дозах характеризуется их положительным влиянием на ряд показателей крови (морфологических, биохимических и иммунологических) у лабораторных животных, при этом обеспечивается дифференцированное влияние в зависимости от этих доз на развитие микро- и макрофагального звена клеточного иммунитета.
3. Результаты применения водных растворов димефосфона в малой и сверхмалой дозах крысам и их дифференцированное влияние на отдельные морфофункциональные показатели крови в организме лабораторных животных.
4. Показана возможность и особенность сочетанного применения крысам водных растворов полиоксидония и димефосфона в малых дозах и характеристика их влияния на различные показатели крови по сравнению с отдельным введением этих препаратов.

**Степень достоверности и апробация результатов работы.** Научные выводы и практические предложения теоретически и экспериментально обоснованы, что подтверждается фактическими данными. Они логически вытекают из содержания работы, согласуются с поставленными целью и задачами. Основные положения и практические результаты диссертации доложены на Международной конференции «Структура воды: физические и биологические аспекты» Российская академия наук (г. Санкт-Петербург, 12-16 сентября 2013); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы морфологии и биотехнологии в животноводстве», посвященной 100-летию со дня рождения О.П. Стуловой (г. Самара, июнь 2015); IV Всеросс. конф. с Междунар. участием «Современные проблемы химической науки и фармации», посвященной 80-летию со дня рождения В.В. Базыльчика. (г.Чебоксары, 15-16 мая 2015 г.), Всероссийской научно – методической конференции «Аграрная наука в условиях модернизации и инновационного развития АПК России» с Международным участием, посвященной 85 - летию Ивановской ГСХА имени Д.К. Беляева (г. Иваново, 29 октября 2015 г.), Международной научной конференции студентов, аспирантов и учащейся молодежи «Современные проблемы и тенденции развития агропромышленного комплекса» (г. Казань, 12 – 13 мая 2016 г.); XII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Молодежь и инновации» (г.Чебоксары, 6-7 апреля 2016).

**Публикация результатов исследований.** Основные материалы диссертации опубликованы в 12-ти научных статьях в журналах и сборниках региональных и межвузовских научно-практических конференций, в том числе две из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 170 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, включающих материалы и методы, их результатов и обсуждения в виде заключения, выводов, практических предложений, списка сокращений и условных обозначений, списка иллюстративного материала, списка использованной литературы, включающего 316 литературных источников, в том числе 77 иностранных авторов, иллюстрирована 11 таблицами и 58 рисунками.



## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Иммунная система, ее значение в жизнедеятельности организма

Наряду с нервной и эндокринной системами, осуществляющими регуляцию морфофункционального состояния организма и обеспечивающими гомеостаз, в последнее время выделяют и иммунную систему, что позволяет на современном этапе развития науки говорить о нейроиммуноэндокринной регуляции в организме. Под иммунной системой понимают разносторонний механизм защиты, формируемый в организме на клеточном и гуморальном уровнях [43, 181, 236]. Согласно другого определения, иммунная система – это совокупность всех лимфоидных органов и скоплений лимфоидных клеток организма [153]. Единство органов и структур иммунной системы основано на общности фило- и онтогенетического развития и морфофункционального обеспечения жизнедеятельности организма [26, 57, 59, 147, 152, 171]. Иммунная система сформировалась в процессе эволюции позвоночных несколько сотен млн. лет тому назад для обеспечения целостности организма и удаления из него антигенов как экзогенной, так и эндогенной природы. В процессе реагирования на разные антигены в организме формируется иммунологическая память, которая позволяет в дальнейшем на более высоком уровне отвечать адекватной реакцией на вторжение в организм антигенов. Единство множества разнообразных видов белков, клеток, тканей и органов и обеспечивает этот механизм реагирования, что и лежит в основе приобретенного иммунитета. Наряду с приобретенным иммунитетом, выделяют врожденный иммунитет, который обнаружен практически у всех форм жизни. В основе как врожденного, так и приобретенного иммунитета лежит способность структур иммунной системы различать свои и чужие молекулы или антигены, которые связываются со специфическими рецепторами и вызывают иммунный ответ организма [127, 133, 196].

По мнению ряда авторов, защитные факторы иммунной системы можно разделить на клеточные и гуморальные, которые, в свою очередь, могут быть неспецифическими и специфическими [7, 14]. Следует отметить, что, как показали исследования последних лет, подразделение иммунитета на клеточный и гуморальный является весьма условным. Механизмы, направленные на элиминацию чужеродного агента, чрезвычайно

разнообразны. При этом можно выделить два понятия - «иммунологическая реактивность» и «неспецифические факторы защиты». Под первым понимаются специфические реакции на антигены, обусловленные высокоспецифичной способностью организма реагировать на чужеродные молекулы. Иммунокомпетентные клетки, принимающие участие в иммунном ответе, могут быть разделены на клетки, распознающие антиген, регуляторные клетки и клетки, обеспечивающие проведение заключительных процессов в борьбе с антигеном (эффекторы иммунного ответа) [80, 122, 151]. Результатом эффекторной фазы иммунного ответа является элиминация антигена при участии активированных лимфоцитов, их продуктов, а также других клеток и механизмов неспецифической защиты, вовлекаемых лимфоцитами в специфический иммунный ответ [32, 42, 104, 290]. Неспецифические факторы защиты врожденные и лишены избирательности, так как действуют на любой микроорганизм. Именно неспецифические механизмы выступают в качестве первого защитного барьера на пути внедрения в организм инфекции. К первичным барьерам неспецифических факторов защиты относят кожу, слизистые оболочки различных органов, нормальную микрофлору организма, а к вторичным - гуморальные (комплемент, интерферон, лизоцим, бета-лизины) и клеточные факторы защиты (лимфоциты, макрофаги и микрофаги) [25, 35, 221].

Теория нейроэндокринной регуляции иммуногенеза в настоящее время является общепризнанной [3, 2, 97, 99, 231, 234]. Так, если в пренатальном онтогенезе тимус влияет на формирование периферических лимфоидных органов и осуществляет контроль за развитием нейроэндокринных центров гипоталамуса [5, 6, 213, 259, 291], то в постнатальном онтогенезе этот орган активно участвует в поддержании нейроэндокринного равновесия в организме, так как имеет тесные взаимосвязи с гипоталамусом, гипофизом, корой надпочечников, щитовидной железой, гонадами [49, 164, 217, 219]. В эмбриогенезе тимус является не только одним из первых лимфоидных органов, но и эндокринным [61, 163, 175, 212, 266]. Механизмы, определяющие взаимодействие между отдельными звеньями нейроэндокринной системы и органами иммуногенеза имеют свои морфологические эквиваленты при развитии клеточных и гуморальных реакций в организме [51, 68, 83, 100, 248, 273, 301]. В научной литературе описаны и хорошо известны взаимосвязи между гипоталамусом и гипофизом с одной стороны и тимусом с другой стороны [7, 82, 84, 151, 293]. Различные факторы

внешней среды нарушают эндокринный баланс, а его первичные отклонения фиксируются на уровне гипоталамуса, который, в свою очередь, секретирует факторы, влияющие через гипофиз и его гормоны на иммунную систему. Максимальной морфофункциональной значимости тимус достигает к периоду полового созревания и в дальнейшем наступает его возрастная инволюция [26, 42, 43, 57, 244]. Гипофизэктомия полностью предотвращает инволюцию тимуса и снижение иммунных реакций в старости [84, 204]. Гипофиз синтезирует и выделяет адренотропный гормон (АКТГ), который поступает в кровь, лимфу и оказывает влияние на периферические эндокринные железы, в частности на кору надпочечников. АКТГ стимулирует образование кортизона - противовоспалительного гормона (иммунодепрессанта) [22, 166, 231]. Гипофиз выделяет и соматотропный гормон (СТГ), стимулирующий иммунологические реакции [51, 149, 313], а, кроме того, в проведенных исследованиях [37, 54, 215, 316] было установлено изменение функционального состояния тимуса после введения СТГ, так как тимус является эффекторным органом гормона роста [106, 163, 224, 261]. В результате исследований, проведенных за последние годы, было установлено, что нейроэндокринные образования центрального звена - гипофиз и эпифиз с помощью особых пептидных биорегуляторов (цитомединов), контролируют деятельность тимуса. Аденогипофиз в основном является регулятором клеточного, а нейрогипофиз - гуморального иммунитета [120, 266, 271, 301, 308]. Также известно, что дофаминергические структуры через звено гипоталамус-гипофиз-тимус оказывают стимулирующее действие на иммунный ответ, а серотонинергические – через звено гипоталамус-гипофиз-надпочечники подавляют иммунные реакции. Влияние дофамин- и серотонинергической систем на иммунологическую реактивность определяется усилением хелперной или супрессорной активности клеток, а сами по себе эти системы оказывают на иммунные реакции противоположный эффект [53, 260, 295].

Таким образом, нормальное функционирование иммунной системы возможно лишь при адекватном функционировании нейроэндокринной регуляции и при тесном взаимодействии этих систем.

Защищенность животных от различных патогенных микроорганизмов зависит также и от степени проницаемости кожных и слизистых покровов организма, наличия в секретах желез бактерицидных субстанций, например лизоцима [85, 181, 221]. Кроме основного антибактериального действия в организме, лизоцим оказывает также

иммуностимулирующее и регуляторное действие на общие его защитные силы, что играет определенную роль в предупреждении заболеваний и/или в благоприятном исходе инфекционного процесса. Следует отметить, что роль лизоцима в обеспечении местной резистентности слизистых оболочек пищеварительного канала, носоглотки, глаз, половых путей и других структур также является весомой [16, 131, 299, 311].

В настоящее время, благодаря проведенным исследованиям, в иммунологии накоплены обширные сведения о цитокинах - молекулах, которые являются посредниками межклеточных взаимодействий [58, 81, 119, 195, 235]. Цитокины обеспечивают регуляцию кроветворения, иммунного ответа, клеточного цикла в различных тканях организма, принимают участие во многих процессах. По своим функциональным свойствам цитокины близки к гормонам [182], но в отличие от них продуцируются не железами внутренней секреции, а различными типами клеток, а, кроме того, цитокины контролируют значительно большее количество клеток-мишеней, по сравнению с гормонами. Среди многих функций цитокинов можно выделить такие как управление генезом и гомеостазом иммунной системы, контроль за ростом и дифференцировкой клеток крови, а также участие в осуществлении неспецифических защитных реакций организма. Цитокины, секретируемые активированными иммунокомпетентными клетками, запускают в клетках-мишенях те или иные биохимические каскады, благодаря чему во многом и определяются ход течения процесса. Согласно современных данных литературы, к цитокинам относят гемопозитические факторы роста, интерфероны, лимфокины, монокины, хемокины, а также ряд других соединений [158, 167, 237, 251, 277, 302].

После того, как А. Айзексом и Ж. Линденманом впервые был обнаружен интерферон [278], в дальнейшем ученым удалось установить активность интерфероновых белков и выяснить их разнообразные свойства, такие как обеспечение регуляции взаимодействия в организме нервной, эндокринной и иммунной систем, их противовирусное действие и др. Интерферон имеется в специализированных клетках, которые в случае вирусной инфекции должны быть надежно защищены от поражения вирусом [63, 64, 90]. Согласно данным научной литературы, различают три основных типа интерферонов: альфа -, бета- и гамма-интерферон [16, 62, 257]. Современные генноинженерные технологии получения интерферонов позволили, в частности, выяснить ответственность определенных белков за формируемый защитный эффект. Так, гамма-интерферон

является активатором макрофагов и усиливает их противоопухолевую активность, подавляет развитие внутриклеточных паразитов. При попадании в организм вирусов интерферон влияет на состояние цитолеммы, что, в конечном итоге, защищает клетки от проникновения в них вируса, а также нарушает внутриклеточный синтез вирусов вследствие усиления образования фермента олигоденилатсинтазы [172, 267, 303].

Систему комплемента относят к гуморальным факторам иммунитета. Под термином "комплемент" понимают большую группу взаимодействующих между собой белков и гликопротеинов крови, имеющих у всех позвоночных. Первые данные в литературе о существовании комплемента появились еще в конце XIX в., и эти данные свидетельствовали об участии комплемента в защите организма от бактерий и введенных в кровь чужеродных клеток [121, 240, 296].

Все описанные выше механизмы относятся к неспецифическим факторам защиты, так как не несут в себе формирование специальной реакции на проникающие в организм антигены, т.е. они имеют место быть в организме вне зависимости от того проник возбудитель в организм или нет. Факторы неспецифической резистентности и ранний индуцибельный ответ формируют защиту в организме в течение первых 4-х суток после инфицирования. В это же время начинает формироваться и приобретенный (адаптивный) иммунный ответ, являющийся специфической иммунной реакцией, которая по своей силе даже превышает неспецифические факторы защиты организма [205, 312].

Одними из важнейших элементов гуморальной специфической защиты организма являются иммуноглобулины. В настоящее время различают 5 основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgG, IgM, IgE, IgD. Все они имеют как общие, так и специфические детерминанты. Многообразие биологических функций иммуноглобулинов определяется Fab- и Fe-фрагментами. С Fab-фрагментом иммуноглобулинов связано такое понятие как avidность (от лат. avidity - жадность) антител, а так же афинность (от лат. affinitas - родственность) - прочность комплекса антиген-антитело, которая зависит от «валентности» антител и расположения активных центров. Дифференциация иммуноглобулинов на классы и подклассы зависит от различия детерминантных групп в участках тяжелых цепей, а такие детерминанты называют изотипическими [105, 126, 309]. Основную массу сывороточных иммуноглобулинов составляет иммуноглобулин класса G - 70-80 %, класса A - 10-15 %,

класса М - 5-10 % и около 0,2 % - это иммуноглобулины классов Е и D [70, 76, 168, 203, 275]. Уровень иммуноглобулинов основных классов в организме животных отличается большой вариабельностью [17, 75].

В структурно-функциональном отношении наиболее изученными являются иммуноглобулины класса G. Это наиболее массовые представители иммуноглобулинов в организме, так как по данным отдельных авторов научных работ [253, 275, 281] они составляют 70-80 % от общего их содержания. Значительное количество этих иммуноглобулинов сосредоточено в сыворотке крови млекопитающих и птиц. Иммуноглобулины класса G наибольшую активность проявляют в реакции преципитации и связывания комплемента [104, 110, 284]. Дефицит в организме иммуноглобулинов G и A приводит к повышению случаев заболевания респираторными инфекциями [274]. Иммуноглобулины класса M имеют молекулу с пятью и более активными центрами и являются в организме сильными активаторами комплементарной системы, а также они эффективны в реакциях гемолиза и лизиса бактерий. Молекулы иммуноглобулина M способны встраиваться в плазматическую мембрану в процессе превращения предшественников В-клеток в В-лимфоциты, являясь антигенспецифическими рецепторами. Особенно эффективен этот иммуноглобулин при вторжении микроорганизмов, так как он способствует перевариванию антигенов макрофагами [104, 171]. Ведущая роль в местной иммунологической защите отводится иммуноглобулинам класса A - это так называемые секреторные антитела. Они содержатся преимущественно в различных секретах: молозиве, молоке, слезах, слюне, содержимом кишечника. Иммуноглобулин A снижает адгезию бактерий и вирусов на поверхности эпителиальных клеток, а в комплексе с лизоцимом может активировать систему комплемента [75, 126, 190].

Таким образом, в настоящее время иммунную систему рассматривают не только как систему, осуществляющую контроль за нормальным функционированием всех ее компонентов, но и отмечают ее различные регуляторные функции во взаимосвязи с нейроэндокринной системой по поддержанию гомеостаза в организме.

## 1.2 Структурно-функциональная организация иммунной системы в организме

Среди органов гемопоэза и иммуногенеза выделяют центральные и периферические, которые совместно с кровью образуют единую систему [85, 111, 194]. К центральным органам относят костный мозг, тимус (вилочковая железа), фабрициеву сумку у птиц или ее аналог у млекопитающих. К периферическим органам относят селезенку, лимфатические узлы, лимфоидные образования, выявляемые в различных органах, а у птиц также легкие и кожа [67, 94]. Постэмбриональное кроветворение происходит в миелоидной ткани красного костного мозга и лимфоидной ткани тимуса, селезенки, лимфоузлов и лимфатических фолликулов пищеварительного канала и других органов [17, 26, 57]. В центральных органах происходит антигеннезависимое развитие клеток-предшественников форменных элементов крови и образование лимфоцитов-иммуноцитов в дальнейшем при посредстве сосудистого русла заселяющих определенные зоны периферических органов [21, 266]. В периферических органах происходит антигензависимое размножение Т- и В-лимфоцитов и дифференцировка их под влиянием антигенов в эффекторные клетки, осуществляющие иммунологическую защиту [280, 299, 311].

Красный костный мозг – место рождения всех клеток иммунной системы. Костный мозг поставляет полипотентные стволовые клетки для всех органов кроветворения и лимфопоэза. Они дифференцируются в эритроциты, лейкоциты, миелоциты [232].

Функциональное значение тимуса состоит в лимфопоэзе и их дифференцировке, формировании естественной толерантности к собственным антигенам и в регуляции процессов иммуногенеза в периферических лимфоидных органах [203, 266, 276].

Периферические органы иммунной системы - лимфатические узлы, селезенка, система лимфоэпителиальных образований, расположенных в слизистых оболочках различных органов, кровь, лимфа - место взаимодействия зрелых неиммунных лимфоцитов с клетками, несущими на поверхности антиген и последующей под влиянием антигена дифференцировки (иммуногенеза) лимфоцитов. В эту группу входят лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей, со слизистыми оболочками желудочно-кишечного, дыхательного и мочеполового путей (диффузная лимфоидная ткань, солитарные фолликулы, миндалины, пейеровы бляшки и др.) [20, 25, 35, 281].

К антигенпредставляющим клеткам относятся моноциты и макрофаги, эндотелиальные клетки, пигментные клетки кожи (клетки Лангерганса) и др. [265, 307, 314]. Макрофаги дифференцируются из циркулирующих в крови моноцитов. Покидая сосудистую кровь, созревающие макрофаги мигрируют в различные ткани организма [131, 283]. Следует отметить, что макрофаги имеют специальные названия в зависимости от их места локализации, так как находятся во всех органах и связанных с ними тканях. Так, например, в синусоидах печени они называются купферовскими клетками, в альвеолах легких - альвеолярными макрофагами, в коже – клетками Лангерганса и др. [240]. Несмотря на неспецифичность фагоцитоза, макрофаги участвуют в переработке антигена в кооперации с Т- и В-лимфоцитами при иммунном ответе, обеспечивая специфичность реагирования на антигены. Выработка комплемента также не является специфической реакцией на антиген, но сама система комплемента участвует в специфических реакциях антиген-антитело [284, 309, 312]. Макрофаги являются представителями системы мононуклеарных фагоцитов и осуществляют многочисленные эффекторные и регуляторные функции во всех органах и тканях организма. Согласно современным представлениям [112, 200, 297], этот тип клеток играет одну из центральных ролей в инициации и развитии иммунных процессов. Они поглощают антиген и осуществляют его передачу Т-лимфоцитам в ассоциации с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС). Этот комплекс включает разные молекулы: одни из них находятся во всех клетках живого организма, являются отличительной особенностью одной особи от другой; другие же участвуют в передаче чужеродных цитоплазматических антигенов Т-лимфоцитам [209, 265, 279]. Макрофаги принимают участие в эффекторной фазе гуморального иммунного ответа. Они захватывают и уничтожают патогенные микроорганизмы, опсонизированные специфическими антителами и комплементом [4, 43, 70, 80].

Таким образом, макрофаги, а также и другие антиген захватывающие клетки являются первыми клетками, инициирующими развитие неспецифической резистентности и специфического иммунитета [33, 34, 132, 208]. К эффекторным клеткам иммунного ответа принадлежат Т- и В-киллеры, а также В-лимфоциты, являющиеся в основном продуцентами антител в организме [20, 21, 38, 300].

При формировании специфического иммунного ответа макрофаги выполняют функцию передачи антигена. Кроме того, секретлируемые макрофагами цитокины, в



частности интерлейкин-1, способствуют активации Т-лимфоцитов при их ответе на антиген. Известно, что способность макрофагов и лимфоцитов стимулировать функции друг друга приводит к значительному усилению механизмов специфического иммунитета [199, 269, 290, 309, 315].

В иммунном ответе организма на неблагоприятное влияние внешней среды принимают участие и другие лейкоциты крови: гранулоциты или полиморфноядерные лейкоциты. Эти клетки в организме формируют первую преграду на пути микробов, обеспечивая неспецифическую защиту. Они первыми мобилизуются в очаг воспаления или инфекции и от их фагоцитарной активности зависит элиминация возбудителей инфекции, проникших в организм [14, 42, 156].

Согласно научных данных относительно нейтрофилов, считается, что эти клетки содержат рецепторы для иммуноглобулина G и белков системы комплемента, поэтому они мигрируют и концентрируются в местах их активации, вследствие чего происходит активное фагоцитирование опсонизированных частиц, а сами нейтрофилы становятся эффекторными клетками гуморального иммунитета [269]. Нейтрофилы обладают всеми функциями фагоцитирующих клеток: адгезивностью, подвижностью, способностью к хемотаксису, способностью захватывать бактерии и другие частицы, захватывать микроорганизмы с помощью кислородзависимых и кислороднезависимых механизмов и переваривать их. В отличие от макрофагов, нейтрофилы поглощают и переваривают преимущественно бактерии [206, 290, 309].

При оценке эффективности фагоцитоза главным показателем функционального состояния этой системы является способность фагоцитов уничтожать микроорганизмы. Фагоцитарная реакция начинается с направленного движения фагоцитов к раздражителю, которым являются продукты жизнедеятельности микроорганизмов [131, 294]. После встречи с микроорганизмом и его поглощением наступает заключительная стадия фагоцитоза - переваривание [13], в котором принимают участие лизоцим [289], фагоцитин [255] и ряд других ферментов клетки. Поглощение захваченной частицы является в фагоцитирующих клетках активным энергозависимым процессом, который стимулирует образование и распад АТФ, гликолиз и гликогенолиз в нейтрофилах и перитонеальных макрофагах, вызывает окислительное фосфорилирование в альвеолярных макрофагах [292]. Фагоцитозу способствуют иммунные антитела, комплемент, пропердин, лизоцим. Фагоцитоз,

осуществляемый макрофагами, является первой фазой специфической иммунной реакции при многих инфекционных заболеваниях [111, 232, 265].

Клетки иммунной системы отличаются друг от друга по наличию на их поверхности молекул, называемых кластерами дифференциации. Для их обозначения принята международная номенклатура CD (от англ. cluster of differentiation) с присвоением каждому из них соответствующего номера [40, 209, 215, 283].

### 1.3 Фармакокоррекция состояния иммунной системы и влияние биологически активных веществ на организм

В связи с нарушением иммунного статуса применение препаратов, обладающих иммуностимулирующей активностью, имеет возрастающую практику в ветеринарной медицине. Прессинг на иммунную систему со стороны неблагоприятных экологических факторов, различных заболеваний вызывают в организме иммунодефицит, в результате чего развиваются различные нарушения иммунологической реактивности. Это состояние в организме сопровождается ростом инфекционных хронических заболеваний, вызываемых, в том числе, и условно-патогенной микрофлорой. Поэтому исправление нарушений функционирования иммунной системы в организме путем направленного воздействия на различные звенья иммунного ответа и пути его регуляции являются на сегодняшний день одной из первостепенных задач ветеринарной медицины.

Первым препаратом, разрешенным в начале 50-х гг. XX в. в США и странах Европы к медицинскому применению в качестве иммуностимулятора, была вакцина БЦЖ, обладающая выраженной способностью нормализации как врожденного, так и приобретенного иммунитета [39]. В 70-е годы XX в. в фармакологии резко возрос интерес к веществам, которые стимулируют иммунитет – иммуномодуляторам, что послужило основанием для нового направления – иммунофармакологии. Иммуномодулятор – специальный лекарственный препарат, имеющий биологическое, растительное или синтетическое происхождение, и оказывающий влияние на иммунитет [160, 161, 188, 225]. В свою очередь, иммуностимуляторы преимущественно усиливают иммунитет, доводя пониженные его показатели до нормальных значений, а иммунодепрессанты, наоборот, подавляют иммунный ответ [135, 176, 228, 229]. К

иммуностимуляторам относятся препараты тимуса, интерлейкины, интерфероны, индукторы интерферонов, биологически активные пептиды, полисахариды некоторых грибов, лечебные вакцины [8, 105, 108, 130]. Их активность обусловлена влиянием на метаболизм клеток и тканей организма с последующей активизацией иммунокомпетентных клеток. Основные группы иммунодепрессантов - это гормональные препараты, цитостатики, антилимфоцитарные препараты, моноклональные антитела против определенных рецепторов лимфоцитов, некоторые антибиотики (циклоспорин, рапамицин и др.) [76, 129]. Их иммунодепрессорная активность связана с угнетением гемопоэза, способностью к взаимодействию с белками, участвующими в иммунном ответе, ингибировании синтеза нуклеотидов, индуцировании апоптоза лимфоцитов и др. Иммунодепрессоры используют для подавления активности лимфоидных клеток при воспалении, аллергии, трансплантации, лечении аутоиммунных заболеваний [78, 85, 168].

Существуют разные подходы относительно классификации иммуотропных препаратов и предлагаются различные ее варианты. В настоящее время наибольшее распространение получили две классификации иммуотропных лекарственных средств: а) по происхождению; б) по механизму действия. По одной из наиболее ранних классификаций - по происхождению [42, 128, 205] иммуотропные препараты предлагается подразделять на 3 группы: экзогенные, эндогенные и синтетические. Эта классификация исходит из основных принципов функционирования иммунной системы, так как направляющими активаторами врождённого и приобретённого иммунитета в организме животных и человека являются антигены микробов, с которых и начались поиски, изучение и создание иммуотропных экзогенных препаратов. Большинство экзогенных иммуномодуляторов - это вещества в основном бактериального или грибкового, либо растительного происхождения [24, 124, 125, 214, 246, 304]. Формирование иммунного ответа в организме происходит под контролем ряда иммуорегуляторных факторов, поэтому другим направлением в разработке иммуотропных препаратов (эндогенных) является поиск, выделение и изучение различных веществ и молекул, которые непосредственно синтезируются в организме при развитии иммунного ответа и осуществляют его регуляцию [9, 88, 176]. К иммуномодуляторам эндогенного происхождения относятся иммуорегуляторные пептиды и цитокины, а также их рекомбинатные аналоги [69, 134, 139, 216, 237]. В

настоящее время в качестве иммуномодуляторов эндогенного происхождения применяются иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных и периферических органов иммунитета (тимуса, костного мозга и селезенки), цитокины, интерфероны и эффекторные белки иммунной системы (иммуноглобулины) [87, 142, 144, 207, 210, 243]. К иммуномодуляторам первого поколения, полученным на основе экстрактов ткани тимуса, относятся тактивин и тималин. Тактивин - препарат полипептидной природы, полученный из тимуса крупного рогатого скота, осуществляет нормализацию количественных и функциональных показателей клеточного иммунитета, стимулирует продукцию лимфокинов. Тималин - комплекс полипептидных фракций, выделенных из тимуса крупного рогатого скота, осуществляет регуляцию в организме количества Т- и В-лимфоцитов, стимулирует реакцию клеточного иммунитета и усиливает фагоцитоз [13, 308].

К синтетическим иммуномодуляторам относятся лекарственные вещества, которые были получены в результате направленного химического синтеза [78, 160, 242, 254]. К синтетическим иммуномодуляторам относится также большинство индукторов интерферона. Индукторы интерферона представляют собой разнородное по составу семейство низко- и высокомолекулярных синтетических и природных соединений, объединенных способностью вызывать в организме образование собственного (эндогенного) интерферона. Это такие препараты как полудан, амиксин, неовир, циклоферон и др. [48, 170, 268]. Согласно другой классификации [209], иммуномодуляторы по происхождению предлагается подразделять на 6 групп: микробные, тимические, костномозговые, цитокины, нуклеиновые кислоты и химически чистые препараты. Живые микобактерии, размножаясь внутри клеток, приводят к неспецифической стимуляции клеточного иммунного ответа, поэтому препараты этой группы имеют двойное назначение - специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее). При изучении иммуномодулятора микробного происхождения БЦЖ было установлено, что наибольшим иммуностимулирующим эффектом в этой вакцине обладает пептидогликан клеточной стенки бактерий - мурамилдипептид [11, 74, 157, 245, 270]. В силу высокой пирогенности этого компонента клеточной стенки БЦЖ, как препараты микробного происхождения, не нашли широкого применения в клинике. В дальнейшем за рубежом и в России были синтезированы его аналоги, сохраняющие иммуностимулирующие

свойства, но не обладающие пирогенной активностью. Таким препаратом является, в частности, липопид, который можно отнести к микробным препаратам третьего поколения [10, 41, 74]. Он состоит из естественного дисахарида: глюкозаминилмурамила и присоединенного к нему синтетического дипептида – L-аланил-D-изоглутамина. Такие структуры находятся в составе пептидогликана всех известных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Препараты мурамилпептидного ряда разрабатываются и в ряде зарубежных стран. Так, например, в Японии разрешен к медицинскому применению ромуртид, представляющий собой мурамилдипептид, к которому через аминокислоту лизин присоединена стеариновая кислота. Основное назначение ромуртида – восстановление лейкопоэза и иммунитета после терапии больных злокачественными новообразованиями [11, 272].

Одним из первых иммуномодуляторов, применяемых в ветеринарии, стал левамизол (левазол, декарис), который первоначально был предложен в качестве антигельминтного средства широкого спектра действия. При применении животным этого препарата выяснилось, что он обладает и свойством иммуномодулятора, так как оказывает стимулирующее действие на регуляторную функцию Т-лимфоцитов [144, 201]. Среди микробных иммуностропных препаратов выделяют также пирогенал, продигиозан, нуклеинат натрия, рибомунил, бронхомунал и др. [124, 214]. Препараты обладают способностью усиливать функциональную активность нейтрофилов и макрофагов. Тимические препараты обладают иммуномодулирующим эффектом, связанным в основном с увеличением численности и функциональной активности Т-лимфоцитов [88, 220, 238, 295]. Но препараты этой группы имели недостаток, так как их достаточно трудно было стандартизировать. В настоящее время этот недостаток удалось преодолеть, и при создании препаратов 2 и 3-го поколений используются синтетические методы, а получаемые препараты, обладающие биологической активностью, являются аналогами естественных гормонов тимуса или фрагментов этих гормонов. Первым препаратом, полученным в этом направлении, стал тимоген – синтетический дипептид, состоящий из остатков аминокислот: глутамина и триптофана. На основе гормона тимуса – тимопоэтина был создан препарат имунофан, состоящий из 32-36 аминокислотных остатков тимопоэтина [140, 142, 210].

Среди костномозговых препаратов первым был миелопид, который включает в свой состав комплекс биорегуляторных пептидных медиаторов [48, 134, 136, 155].

Установлено, что миелопептиды обладают способностью стимулировать различные звенья иммунного ответа, особенно гуморальный иммунитет. При иммунодефицитных состояниях организма костномозговые препараты восстанавливают показатели В- и Т-систем иммунитета, стимулируют продукцию антител и функциональную активность иммунокомпетентных клеток, способствуют восстановлению ряда других показателей гуморального звена иммунитета [8, 15, 118].

Цитокины – это сложный комплекс эндогенных иммунорегуляторных молекул, которые являются основой для создания большой группы как естественных, так и рекомбинантных иммуномодулирующих препаратов. К первой группе препаратов относятся лейкоинтерферон и суперлимф, ко второй – бета-лейкин, ронколейкин и лейкомакс (молграмостим) [119, 188, 195, 251].

Группу химически чистых иммуномодуляторов можно разделить на две подгруппы: низко- и высокомолекулярные. К первым относится ряд известных лекарственных средств, дополнительно обладающих иммуностимулирующей активностью. Их родоначальником стал левамизол (декарис). Другим перспективным лекарственным средством из подгруппы низкомолекулярных иммуномодуляторов является галавит – производное фталгидразида, который отличается не только иммуномодулирующими, но и выраженными противовоспалительными свойствами. К этой подгруппе относятся и такие синтетические олигопептиды, как гепон, глутоксим и аллоферон. К высокомолекулярным химически чистым иммуномодуляторам, полученным с помощью направленного химического синтеза, относится и препарат полиоксидоний. В химическом отношении он представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с молекулярной массой около 100 kD. Препарат обладает иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным действием на организм [115, 137, 154, 189, 191].

По механизму действия М.Д. Машковский [129] считает необходимым выделить три основных группы препаратов: иммуномодуляторов, иммуностимуляторов и иммунодепрессантов, а Ф.Г. Набиев и Р.Н. Ахмадеев [136] иммуностимулирующие препараты подразделяют на две группы: иммуностимуляторы и иммунодепрессанты. В свою очередь, J.W. Hadden [272] разделил иммуномодулирующие препараты на несколько групп: с преимущественным воздействием на моноциты/макрофаги, В-, Т- лимфоциты и НК-клетки.

В последние годы в клинической практике используется классификация, в которой иммуностропные препараты по механизму действия подразделяются на 4 группы: иммуномодуляторы, иммунокорректоры, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты [15, 125, 145].

Иммуномодуляторы применяют животным индивидуально или групповым способом, согласно инструкции, внутрь, парентерально или аэрогенным путем. Последнее применение иммуномодуляторов наиболее хорошие результаты показывает в птицеводстве при некоторых факторных инфекциях [56]. В процессе применения иммуномодуляторов в целях выращивания здорового молодняка и получения высококачественных животных было выявлено [55, 138], что введение препаратов следует осуществлять до вакцинации, а в некоторых случаях и параллельно с вакцинацией. Кроме того, как отмечают авторы, их применение окажет наибольший эффект в период формирования относительно слабого иммунитета после вакцинации, либо когда химиотерапия факторных инфекций не оказывает должного эффекта [24, 38, 127, 157, 177]. Считается, что особенности функционирования иммунной системы в организме делают практически невозможным существование какого-то одного иммуномодулятора с абсолютно направленным конечным эффектом на иммунитет. Поэтому любой иммуномодулятор, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета (клеточный или гуморальный иммунитет, фагоцитоз), помимо влияния на это звено иммунитета, будет в той или иной степени оказывать воздействие и на все другие составные части иммунной системы. Кроме того, известно, что один и тот же препарат в зависимости от дозы и способа применения может оказывать как стимулирующее действие на иммунитет, так и угнетающее, активировать одни элементы и подавлять другие. Но причисление какого-либо препарата к иммуностропным возможно лишь тогда, когда доказана его способность влиять на иммунологическую реактивность в зависимости от её исходного состояния [105, 207].

Таким образом, в отношении классификации иммуностропных препаратов у ученых и практиков существуют разные подходы, при которых определенная часть специалистов ориентируется на классификацию по происхождению, другие же различают препараты в зависимости от их механизма действия на организм. На сегодняшний день существует и используется множество иммуностропных препаратов, охватывающих различные аспекты регуляции функции иммунной системы.

#### 1.4 Обоснование и практика применения препаратов в малых и сверхмалых концентрациях и дозах

Лечение различных заболеваний на основе гомеопатических принципов существуют уже более 200 лет [36, 92, 150, 183]. Особенностью этого принципа лечения является наличие малых концентраций, а иногда почти полное отсутствие в конечном разведении лекарственного средства молекул действующего вещества, т.е. их меньше числа Авогадро, что дает основание предполагать несколько иные механизмы действия этих лекарственных средств, чем в традиционной медицине.

Основные принципы гомеопатического метода лечения сформулировал немецкий врач XVIII-XIX века Самуэль Ганеман, который в 1796 году в работе «Опыт нового принципа нахождения целительных свойств лекарственных веществ», опубликовал свои выводы, касающиеся принципа подобия. В дальнейшем С. Ганеман сформулировал 4 основные положения гомеопатического метода лечения, изложенных им в 1810 г. в книге «Орган он врачебного искусства»: подобное лечится подобным; потенцирование веществ необходимо для получения гомеопатических средств; испытание препаратов – на здоровых людях; учет индивидуальной картины болезни [44].

В ряде зарубежных стран существуют и давно применяются на практике гомеопатические фармакопеи (HPUS, GHP, Ph.F.), в России в настоящее время также ведется работа над ее подготовкой. Во всем мире четко прослеживается тенденция к расширению ассортимента гомеопатических препаратов, что объясняется рядом причин. Во-первых, использование при лечении малых доз препаратов предполагает менее выраженную острую и хроническую токсичность сильнодействующих веществ, по сравнению с терапевтическими (аллопатическими) дозами; во-вторых, применение малых количеств вводимых в организм веществ значительно снижает их содержание в конечных продуктах (молоко, мясо и др.), а использование малых доз этих препаратов обеспечивает снижение риска развития побочных эффектов [1, 109, 145, 146, 187].

В гомеопатических препаратах малые и сверхмалые дозы действующих веществ получают при использовании гомеопатической технологии – разведения и потенцирования действующего вещества в жидких или твердых носителях [95, 114, 193, 198]. При потенцировании вещества его материальное действие уменьшается, а энергетическое действие – увеличивается по мере того, как это вещество все больше



распространяется в носителе, так как происходит перенос информации о веществе на носитель (растворитель), и в дальнейшем эта информация, как считают авторы, оказывает свое действие на организм [116, 117, 222]. При потенцировании вещества используются следующие шкалы: десятичная, сотенная и тысячная, при этом десятичные потенции называются низкими, а тысячные – высокими. Десятичная шкала в России обозначается римской цифрой X, в других странах D; сотенная шкала в России не обозначается, в других странах – С; тысячная шкала обозначается как М. Существует шкала LM потенций, отличающаяся как по изготовлению, так и по применению препаратов [183, 226].

Как отмечают авторы [187, 198, 222], механизм гомеопатического влияния на организм заключается в резонансном электромагнитном воздействии определенной информации на гены или полигенные структуры, отвечающие за конкретные признаки или адаптивные реакции, вследствие чего достигается высокая специфичность и наибольший эффект в сохранении и корректировки гомеостаза. Гомеопатическое влияние на организм отличается многообразием воздействия на функционирующие структуры [95, 137, 169]. Еще в 1924 году Ж. Лаховский [288] в эксперименте показал, что каждая живая клетка является передатчиком и приемником информации. Эта мысль была в дальнейшем подтверждена и другими исследователями [9, 79, 186]. Установлено, что переносчиками информации в организме являются электромагнитные волны крайне низких частот. Ряд проведенных экспериментов подтвердил мнение об информационно-волновом механизме гомеопатического воздействия на организм [241, 247, 256]. Через гомеопатический механизм происходит влияние на организм не только лекарственных веществ, но и многочисленных факторов внешней и внутренней среды [36, 185]. Таким образом, благодаря работам многих исследователей [27, 86, 96, 101, 265], удалось установить закономерности и раскрыть механизм не только биохимического, но и биофизического влияния на организм лекарственных веществ в сверхвысоких разведениях. В частности, было установлено, что ядра атомов различных веществ, присутствующих в организме, резонируют на крайне низких частотах от 7 до 9 Гц, получая и передавая информацию в организме. Сигналы в зависимости от формы волны и частоты, несут различную информацию, проникают в нейроны, управляющие различными функциями организма. Эти сигналы воспринимаются регулирующими нейронами мозговых центров, расположенных в лимбико-гипоталамо-ретикулярном

комплексе, который играет главную роль в регуляции всех вегетативно-висцеральных функций организма. Информация, поступающая в ядра нейронов, воздействует на их генетические структуры. В зависимости от волновой характеристики, поступающие сигналы резонируют с молекулами ДНК, входящими в состав генов, ответственных за внешнюю управляющую деятельность клетки [36, 247]. В результате резонирующего эффекта определенные гены экспрессируются, увеличивая иммунологическую активность в клетках различных тканей, нивелируя негативные влияния попадающих в организм различных веществ, в том числе и патогенных агентов. В результате происходит поддержание гомеостаза на определенном уровне и сохранение морфофункционального состояния организма за счет коррекции изменений при различных заболеваниях, а биофизические процессы, воздействующие на определенные гены, позволяют контролировать барьерную функцию и иммунный ответ организма. Сочетанная деятельность активированных генов обуславливает соответствие формируемых иммуноглобулинов находящимся в организме антигенам [161, 162]. По данным некоторых авторов [12, 73, 183, 250], сохранение информации в гомеопатическом препарате и в жидких средах организма связано с определенными особенностями воды, позволяющими удерживать и хранить эту информацию.

Адекватная оценка эффективности сверхмалых доз (СМД) биологически активных веществ (БАВ) во многом зависит от учета результатов исследований в новых научных направлениях. Среди них такие, как "гормесис", "ultra hig dilution" (сверхвысокие разведения), "ultra low doses" (сверхмалые дозы) и др. [258, 262, 298]. Так, во многих проведенных исследованиях были получены положительные результаты лечебного воздействия сверхмалых дозах препаратов на организм. Эти факты свидетельствуют о том, что применение малых и сверхмалых доз БАВ является частным случаем общебиологического закона Арндта-Шульца, гласящего, что малые дозы веществ стимулируют физиологическую активность, средние дозы подавляют, а высокие дозы её прекращают.

Новые вещества, полученные с помощью нанотехнологий, для фармакологии особенно привлекательны, поэтому их поиск активно продолжается [19,121,172]. Нанотехнологии представляют совокупность приемов и методов, используемых при изучении и производстве наноструктур, устройств и систем, обеспечивающих целенаправленный контроль и модификацию формы, размера, взаимодействия и

интеграции составляющих их элементов (10-100 нм) для получения объектов с новыми физико-химическими и биологическими свойствами [45, 65, 91, 121, 173, 226].

В последние годы отмечается повышенный интерес к применению СМД БАВ. Изучение влияния на организм животных и человека СМД представляет определенный интерес, так как может привести к созданию совершенно новых лекарственных средств, либо к выявлению новых свойств у уже известных препаратов. И хотя наблюдаемые эффекты от применения СМД имеют различные объяснения [28, 30, 31, 107, 174, 217] и могут совпадать или не совпадать с действием на организм терапевтических доз, сам факт достоверного воздействия СМД на биологические объекты в настоящее время уже не отрицается. Для многих лекарственных веществ было показано, что эффекты СМД примерно совпадают по силе и величине с действием больших (терапевтических) доз [47, 306]. В проведенных исследованиях в нашей стране и за рубежом [91, 96, 183, 298] отмечается, что сверхмалые дозы различных лекарственных средств, проявляют выраженное и специфическое биологическое действие на организм, а действие малых доз может быть сопоставимо с применяемыми терапевтическими дозами по оказываемому лечебному эффекту. Кроме того, при изучении влияния на организм БАВ было выявлено ряд закономерностей, касающихся механизма действия малых и сверхмалых доз (би- и полимодальность и др.), которые могут оказывать как прямое, например, на клетки конкретного органа, так и опосредованное действие, например, на цитокины – медиаторы межклеточного взаимодействия, которые осуществляют в организме регуляцию многих биохимических процессов [230, 233]. Некоторые из исследователей придерживаются мнения, что сходство зависимостей «доза-эффект», изменение чувствительности биологических объектов к разным внешним и внутренним факторам свидетельствует лишь о внешнем сходстве явлений. Для каждого случая необходим свой механизм действия. Другие же, не отрицая специфики конкретных реакций, считают, что существует общий характер ответа биологических объектов на СМД БАВ и происходящих в организме системных изменениях метаболизма под их влиянием. При концентрациях  $10^{-15}$  М и ниже закон действующих масс, как основа химической кинетики, неприменим, а само понятие «концентрация» теряет всякий смысл. Действующими становятся флуктуации, особенно для биологических структур размером 10-100 нм. По мнению Л.А. Блюменфельда [23], механизм действия СМД на клеточном и субклеточном уровнях представляет собой параметрический резонанс, а

именно происходит совпадение временных параметров запускаемых действующим веществом внутриклеточных процессов с конкретным временем взаимодействия этого вещества с клеткой-мишенью. Как показали расчеты, пик повышения активности действующего вещества приходится на дозы в интервале  $10^{-11} - 10^{-15}$  М.

Таким образом, в целом для СМД БАВ характерны такие эффекты после их применения, как полимодальная зависимость «доза-эффект», где максимум активности отмечается в определенных интервалах доз, разделенных между собой «мертвой зоной», изменение чувствительности клеток и тканей организма к действию СМД, проявление кинетических парадоксов, в частности влияние на рецептор более низких концентраций БАВ, чем константы диссоциации комплекса лиганд-рецептор, изменение свойств БАВ по мере уменьшения его концентрации, когда активность еще сохраняется, но исчезают побочные эффекты. Наиболее ярко эти общие закономерности проявляются при исследовании различных доз и выявление среди них наиболее оптимальных для применения животным [29, 46, 52, 198, 202, 249, 282].

На сегодняшний день единого общепринятого мнения относительно СМД БАВ нет. Анализ научной литературы показал, что существуют определения, отличающиеся друг от друга. Так, Е.Б. Бурлакова и др. [28, 30], считают, что СМД - это концентрация, не превышающая значения, равного  $1 \times 10^{-12}$  моль/л, а Ф.С. Духович с соавт. [60] придерживаются мнения, что таковой является абсолютная граница концентрации  $10^{-11}$  моль/л. У других авторов [174], СМД находятся в диапазоне  $1 \times 10^{-18}$  моль/л. С другой стороны, К.Г. Гуревич [52] считает, что к СМД следует отнести такие концентрации БАВ, которые находятся на несколько порядков ниже константы диссоциации его ассоциата с эффектором.

Таким образом, анализ источников научной литературы показал, что существует ряд вопросов, касающихся влияния на организм малых и СМД БАВ. Особенно это актуально в связи с поиском новых свойств у уже известных лекарственных средств, которые хорошо себя зарекомендовали в лечебной ветеринарной практике. Поэтому решение вопросов влияния малых и СМД БАВ на специфический и неспецифический иммунитет, на состояние отдельных показателей крови, клеточного и гуморального иммунитета является актуальной биологической проблемой, которая ждет продолжения своего изучения.

## 2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы и методы исследования

Исследования по диссертационной работе были проведены в период с 2012 по 2015 гг. на базе кафедры фармакологии и токсикологии и кафедры анатомии, патологической анатомии и гистологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» на основании научной тематики кафедр, номера государственной регистрации 01980002094 и 01.91.00528, а также программы Президиума РАН №28 (проект № 13-03-00002).

Экспериментальные исследования проводились на 55 самцах беспородных белых крыс массой 180-200 г, содержащихся в виварии кафедры фармакологии и токсикологии, согласно зоотехнических требований. Работа проводилась в соответствии с требованием «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (1977)», а контрольные и подопытные крысы получали сбалансированный по питательным веществам рацион и имели свободный доступ к питьевой воде.

При выполнении экспериментальной части работы и определения дозы для введения животным мы использовали различные методы исследования: физико-химические, клинико-физиологические, фармакологические, гематологические, иммунологические, морфологические, морфометрические, зоотехнические и статистические. Материалом для гематологических, морфологических, биохимических и иммунологических исследований служила кровь и ее сыворотка. Определение оптимальных малых и сверхмалых доз препаратов и экспериментальную часть работы проводили в 3 этапа по схеме, представленной в виде дизайна исследований диссертационной работы (схема проведенных исследований – рисунок 1). Этапы работы включали: 1 – изучение самоорганизации и физико-химических свойств БАВ препаратов и приготовление малых и сверхмалых доз водных растворов для введения животным; 2 – формирование контрольной и подопытных групп животных и введение им различных препаратов в терапевтической, малой и сверхмалой дозах по определенной схеме; 3 – взятие крови для гематологических, морфологических, биохимических и иммунологических исследований. Лекарственные средства животным вводили в терапевтической, малой и сверхмалой дозах (СМД). Определение малой и сверхмалой доз препаратов для лабораторных животных проводилось на основании прогнозирования

## СХЕМА ЭКСПЕРИМЕНТА

Анализ свойств водных растворов полиоксидония, димефосфона и АТФ и определение оптимальных концентраций для применения животным

Экспериментальные исследования

## ОБЪЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ

Наноассоциаты препаратов  
в дозах  $1 \cdot 10^{-20}$  –  $10^{-3}$  мг/мл

Крысы, кровь, сыворотка крови,  
мазки крови

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Физико-химические:

- а) метод динамического светорассеяния (ДРС)
- б) метод электрофоретического рассеяния (ЭРС)
- в) метод кондуктометрии
- г) метод рН- метрии
6. Морфологические
7. Зоотехнические
8. Статистические

1. Клинико-физиологические
2. Фармакологические
3. Биохимические
4. Гематологические
5. Иммунологические

Рисунок 1 - Схема проведенных исследований.

концентраций растворов, при введении которых возможно максимальное проявление биоэффекта водных растворов полиоксидония (ПО), димефосфона (ДФ) и натрия аденозинтрифосфата (АТФ). Поиск интервалов концентраций осуществляли с использованием методов динамического светорассеяния (ДСР), электрофореза, кондуктометрии и рН-метрии. В широкой области концентраций ( $1 \times 10^{-20}$ –  $10^{-3}$  мг/мл) изучались самоорганизация и физико-химические свойства растворов БАВ. При приготовлении водных растворов полиоксидония, димефосфона и натрия аденозинтрифосфата использовали свежеприготовленную бидистиллированную воду, удельная электропроводность которой не превышала  $1,5 \text{ мкСм/см}^{-1}$ . Растворы малых и сверхмалых доз полиоксидония, димефосфона и натрия аденозинтрифосфата готовили методом последовательных десятичных разбавлений из исходных растворов препаратов. Перемешивание растворов осуществляли с помощью минишейкера «ИКА Lab Dancer». Удельную электропроводность ( $\chi$ ), поверхностное натяжение ( $\sigma$ ), рН растворов измеряли на кондуктометре inoLab Cond Level 1, тензиометре Sigma 720 ET, рН-метре inoLab pH 720 в условиях термостатирования при  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ . Размер частиц (D, эффективный гидродинамический диаметр кинетически подвижных частиц в максимуме кривой распределения) определяли методом динамического светорассеяния на высокочувствительном анализаторе Zetasizer Nano ZS («Malvern Instruments», Великобритания).

Для исследования влияния на организм лабораторных животных водных растворов действующих веществ полиоксидония, натрия аденозинтрифосфата и димефосфона по принципу аналогов (таблица 1) было сформировано 11 групп животных, в каждой из них было по 5 самцов. Все использованные нами препараты для приготовления растворов включены в регистр лекарственных средств России [173]. Первая группа лабораторных животных была контрольной, II – XI группы – подопытными, которым вводили лекарственные препараты полиоксидоний, димефосфон и натрия аденозинтрифосфат, разведенные в бидистиллированной воде в разной концентрации в объеме 1 мл внутримышечно с внутренней поверхности бедра. Контрольным животным вводили 1 мл бидистиллированной воды. Во II подопытной группе крыс (полиоксидоний), а также при введении димефосфона (VI группа) и натрия аденозинтрифосфата (IX группа) определение

Таблица 1 - Группы экспериментальных животных, наименования препаратов и их дозы

Группы животных	Наименование препарата и дозы (суточные в объеме 1 мл)
I - контрольная	Бидистиллированная вода в объеме 1 мл
II - опытная	Полиоксидоний (ПО) в дозе 0,1 мг/кг массы тела (терапевтическая)
III - опытная	Полиоксидоний в дозе $1 \times 10^{-6}$ мг/мл
IV - опытная	Полиоксидоний в дозе $1 \times 10^{-9}$ мг/мл
V - опытная	Полиоксидоний в дозе $1 \times 10^{-14}$ мг/мл
VI - опытная	Димефосфон (ДФ) в дозе 20 мг на животное (терапевтическая)
VII - опытная	Димефосфон в дозе $2 \times 10^{-2}$ мг/мл
VIII - опытная	Димефосфон в дозе $2 \times 10^{-12}$ мг/мл
IX – опытная	ПО в дозе $1 \times 10^{-6}$ мг/мл + ДФ в дозе $2 \times 10^{-2}$ мг/мл
X - опытная	Натрия аденозинтрифосфат (АТФ) в дозе 0,2 мг/кг массы тела (терапевтическая)
XI - опытная	ПО в дозе $1 \times 10^{-6}$ мг/мл + АТФ в дозе $6 \times 10^{-4}$ мг/мл

количества вводимого препарата или дозу проводили согласно рекомендуемой, отраженной в инструкциях по применению препаратов (терапевтическая доза), а далее проводили ее перерасчет на крысу средней массой 200 г (доза лекарственного препарата на кг живой массы/5). В III-V подопытных группах крыс препарат полиоксидония вводили соответственно в виде высоко разбавленного раствора  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл,  $1 \times 10^{-9}$  и  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл, димефосфон в VII и VIII группах крыс соответственно в дозах  $2 \times 10^{-2}$  и  $2 \times 10^{-12}$  мг/мл. Лабораторным животным водный раствор полиоксидония в терапевтической дозе вводили из расчета 0,1 мг/кг массы тела, натрия аденозинтрифосфат – 0,2 мг/кг массы тела, димефосфон – 20 мг одной особи. В двух последних подопытных группах крыс препараты вводили сочетанным способом: в X – полиоксидоний в дозе  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл и димефосфон –  $2 \times 10^{-2}$  мг/мл, в XI – полиоксидоний в дозе  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл и натрия



аденозинтрифосфат –  $6 \times 10^{-4}$  мг/мл. Различные концентрации водных растворов полиоксидония, димефосфона и натрия аденозинтрифосфата предварительно готовились методом последовательных серийных разбавлений с использованием бидистиллированной воды. Водные растворы препаратов полиоксидоний, димефосфон и натрия аденозинтрифосфат и бидистиллированную воду вводили в течение 25 суток последовательно через каждые 5 суток (курсовая доза - 5 введений препаратов). Контрольных и подопытных лабораторных животных из опыта выводили в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 86/609/ЕЕС путем обескровливания под эфирным наркозом (рисунок 2). Взятие крови у крыс (рисунок 3) для исследования осуществляли из наружной яремной вены. В процессе выполнения экспериментального исследования были использованы гематологические методы с выполнением общего анализа крови с помощью общепринятых методов, а также на автоматическом гемоанализаторе SYSMEXXS 800i. Для определения гематологических показателей в периферической крови подсчитывали количество эритроцитов ( $10^{12}/л$ ), общее количество лейкоцитов ( $10^9/л$ ), лейкограмму, абсолютное и относительное количество нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов с дальнейшим вычислением индексов: нейтрофильно-лимфоцитарного (НЛО) и нейтрофильно-моноцитарного (НМО). Содержание эритроцитов и лейкоцитов в крови подсчитывали общепринятым методом с использованием клавишного механического счетчика крови (ЗАО «ЛЮиП», СПб, 1999) и камеры Горяева [111] после разведения образцов цельной крови 3% раствором генцианвиолета, приготовленного на 0,9%-ном растворе натрия хлорида. Лейкоцитарный профиль крови исследовали в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимза. Концентрацию гемоглобина в крови определяли методом Сали с помощью гемометра ГС-3, СОЭ – микрометодом Панченкова, уровень общего белка в сыворотке крови – биуретовой реакцией, а в качестве стандарта использовали препарат бычьего сывороточного альбумина. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по методу Кост и Стенко (1974) *in vitro* путем инкубации цельной крови с культурой *St. aureus* и последующим цитологическим исследованием мазков инкубатов. В мазках определяли фагоцитарную активность нейтрофилов, подсчитывая количество активных фагоцитов (КАФ), фагоцитарный показатель (ФП),

фагоцитарное число (ФЧ) или среднее количество поглощенных стафилококков в пересчете на один фагоцитирующий нейтрофил, абсолютный фагоцитарный показатель (АФП) или количество стафилококков, которое способны поглотить нейтрофилы, содержащиеся в 1 мкл крови (фагоцитарная емкость крови). Кроме того, с сывороткой крови экспериментальных животных были проведены иммунологические исследования: определение комплемента ( $\text{CH}^{50}$ ) по 50% гемолизу, сывороточных иммуноглобулинов основных классов А, М и G турбидиметрическим методом с использованием тест-системы «Turbiquant» (Behring, Германия) и учетом результатов на анализаторе «Turbitimer» (Behring) при длине волны 340 нм. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли методом осаждения в полиэтиленгликоле молекулярной массой 6000 (ПЭГ-преципитация) [Digeon M., 1977].

Статистическую обработку полученных в опыте цифровых данных проводили методом вариационной статистики с помощью программного обеспечения «Microsoft Excel-2003». Для каждой величины определяли среднее арифметическое значение ( $M$ ), среднестатистическую ошибку средней величины ( $\pm m$ ) и достоверность разницы между средними арифметическими двух вариационных рядов по критерию достоверности Стьюдента. Полученные различия в цифровых данных считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

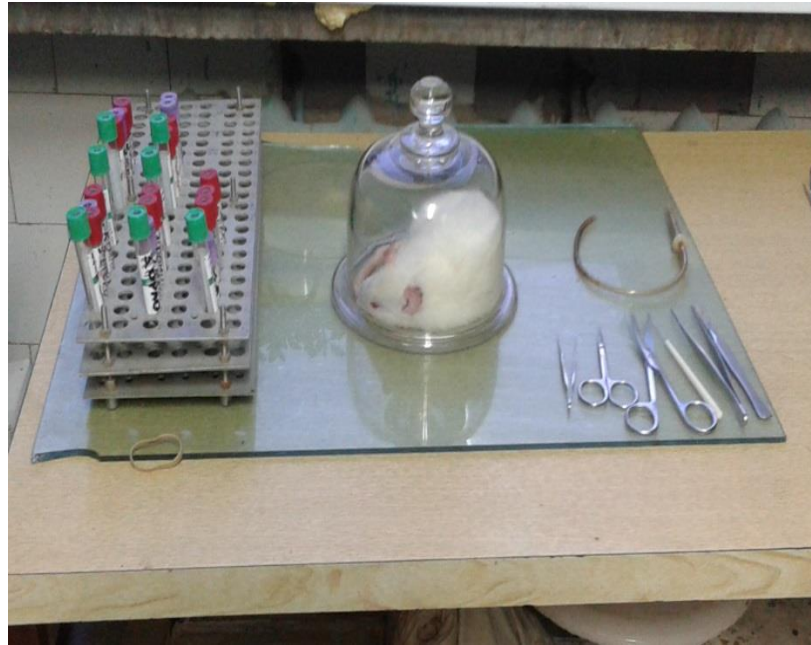


Рисунок 2 - Наркоз крысы с использованием этилового эфира.



Рисунок 3 - Взятие крови у крысы после наркоза.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Исследование свойств водных растворов полиоксидония, димефосфона и натрия аденозинтрифосфата в широком интервале расчетных концентраций

Изучение водных растворов полиоксидония методом динамического светорассеяния (ДРС) показало, что во всех изученных нами интервалах концентраций растворов они являлись сложными дисперсными системами. Концентрация раствора полиоксидония для инъекций, приготовленных согласно инструкции, составляет 3 мг/мл. При концентрации препарата в диапазоне от 3-х до 1 мг/мл наблюдались два отдельных максимума, отвечающих за образование частиц, а размер этих частиц составлял десятки и сотни нм. Частицы размером в десятки нм представляют собой супрамолекулярные ассоциаты действующего и вспомогательных веществ, а в сотни нм - как супрамолекулярные домены, образованные структурами воды и молекулами вещества [173]. В интервале концентраций  $1 \times 10^{-1} - 1 \times 10^{-8}$  мг/мл (рисунок 4а) распределение частиц в растворах приблизительно такое же, как и в растворе с концентрацией 3 мг/мл. В интервале растворов с расчетными концентрациями  $1 \times 10^{-9} - 1 \times 10^{-14}$  мг/мл на кривых ДРС редко присутствуют максимумы в диапазоне десятков нм (рисунок 4б), чаще всего наблюдается мономодальное распределение по размеру частиц диаметром в сотни нм (рисунок 4в). В зависимости от разбавления размер доминирующих частиц изменяется в интервале от 90 до 160 нм. При изучении удельной электропроводности  $\chi$  и рН растворов было установлено, что по мере разбавления их значения в интервале  $1 \times 10^{-1} - 1 \times 10^{-18}$  мг/мл изменяются немонотонно, что характерно для высокоразбавленных растворов БАВ, способных проявлять биоэффекты [173]. Следует отметить, что при разбавлении раствора полиоксидония до значений  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-11}$ ,  $1 \times 10^{-14}$  и  $1 \times 10^{-17}$  мг/мл на зависимости удельной электропроводности и рН наблюдаются максимумы, которые могут сопровождаться проявлением биоэффектов в организме при этих концентрациях.

По методике, применяемой для исследования полиоксидония, в дальнейшем были изучены и растворы ДФ и АТФ. Лекарственная форма препарата димефосфон представляет собой 15%-ый раствор, что в пересчете на мг/мл составляет  $7,2 \times 10^{-1}$ . При исследовании методом ДРС водного раствора димефосфон в концентрации

$7,2 \times 10^{-1}$  мг/мл, было выявлено, что в нем содержатся однородные частицы с максимумом размера в диапазоне единиц нм. Стабильно регистрируемый максимум на кривой ДРС (рисунок 5а) предполагает наличие частиц в растворе примерно одинаковой природы, и эти частицы следует отнести к агрегатам действующего вещества, так как других отдельных максимумов, соответствующих десяткам и сотням нм на кривой ДРС не выявляется. При дальнейшем растворении исходного раствора димефосфона ( $7,2 \times 10^{-1}$  мг/мл) наблюдаются три отдельных максимума, отвечающих за образование частиц, размер которых находится в пределах единиц, десятков и сотен нм (рисунок 5б). Следовательно, эти максимумы в распределении частиц могут свидетельствовать о появлении в растворе димефосфона частиц различной природы. При анализе выявленной тримодальности на кривой ДРС следует отметить, что наряду с уже имеющимися агрегатами действующего вещества, находящегося в диапазоне единиц нм, появляются частицы в виде супрамолекулярных ассоциатов в диапазоне нескольких десятков нм, а также формируются домены размером в сотни нм, образованные молекулами растворенных веществ и структурами воды. Третий максимум на кривой более 1000 нм свидетельствует об образовании в растворе более крупных частиц, но их определение и характеристика находятся за пределами возможностей анализатора. При концентрации  $2 \times 10^{-2}$  мг/мл в растворе преобладают домены размером в сотни нм, и согласно интенсивности рассеяния света они значительно преобладают. При более высоком разбавлении раствора димефосфона ( $2 \times 10^{-12}$  мг/мл) на кривой ДРС наблюдается мономодальное распределение по размеру частиц в сотни нм, что может свидетельствовать об образовании в растворе наноассоциатов, сформированных в основном структурами воды (рисунок 5в).

Концентрация раствора АТФ для инъекций составляет 10 мг/мл. При исследовании с помощью физико-химических методов водного раствора АТФ в концентрации 10 мг/мл было установлено, что на кривой ДРС выявляется наличие бимодальности с частицами средним размером 1,1 и 18 нм, имеющих примерно

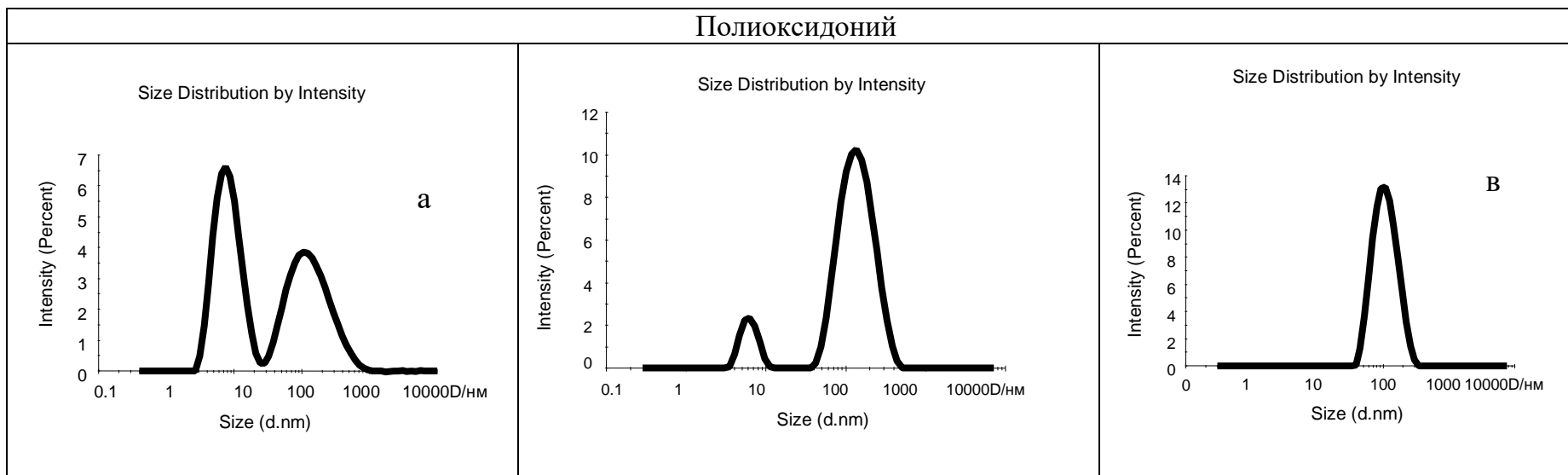


Рисунок 4 - Распределение частиц по размерам в водном растворе полиоксидония в концентрации  $1 \times 10^{-1}$  мг/мл (а),  $1 \times 10^{-9}$  мг/мл (б),  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл (в), 25°C. Приведено в координатах размера частиц (нм) и интенсивности (%) рассеяния света.

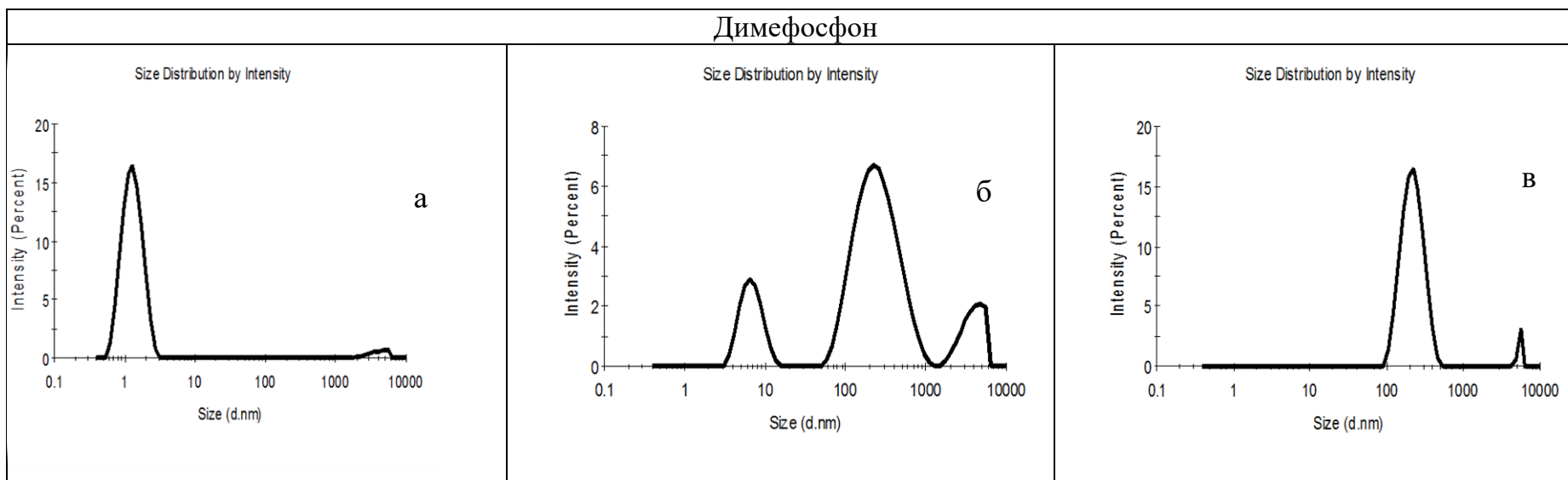


Рисунок 5 - Распределение частиц по размерам в водном растворе димефосфона в концентрации  $7,2 \times 10^{-1}$  мг/мл (а),  $2 \times 10^{-2}$  мг/мл (б),  $2 \times 10^{-12}$  мг/мл (в), 25°C. Приведено в координатах размера частиц (нм) и интенсивности (%) рассеяния света.

одинаковую природу (рисунок 6а). Эти частицы следует отнести к агрегатам действующего вещества. При дальнейшем разбавлении раствора натрия аденозинтрифосфата, предназначенного для введения животным, было установлено, что в интервале концентраций 10 мг/мл -  $6 \times 10^{-4}$  мг/мл происходили изменения структуры раствора, характеризующиеся мономодальным распределением частиц по размерам (рисунок 6б). Так, на кривой ДРС выявлялись домены в несколько сотен нм со средним размером 200 нм, представляющие действующее вещество препарата и структуры воды.

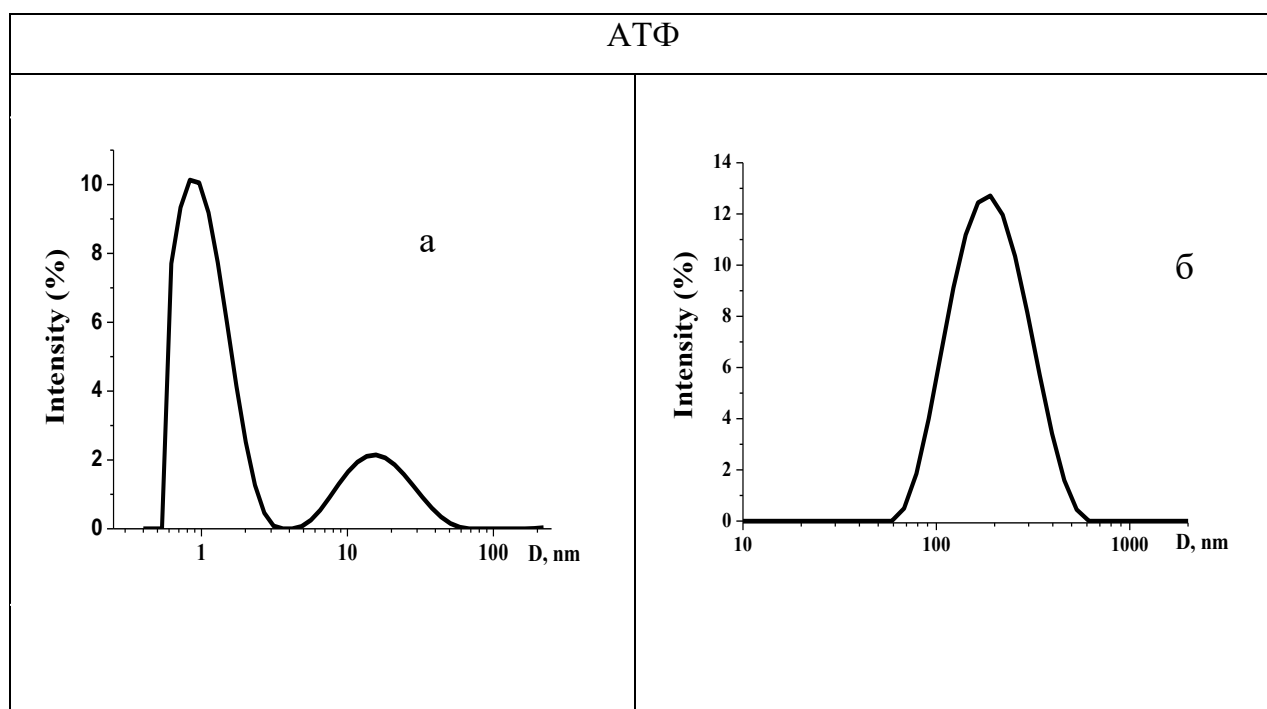


Рисунок 6 - Распределение частиц по размерам в водном растворе АТФ в концентрации 10 мг/мл (а) и  $6 \times 10^{-4}$  мг/мл (б), 25°С. Приведено в координатах размера частиц (нм) и интенсивности (%) рассеяния света.

Таким образом, на основании проведенных исследований с использованием физико-химических методов согласно ранее установленным закономерностям [173] были отобраны следующие водные растворы препаратов в концентрации: полиоксидоний -  $1 \times 10^{-6}$ ;  $1 \times 10^{-9}$  и  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл; димефосфон -  $2 \times 10^{-2}$  и  $2 \times 10^{-12}$  мг/мл; натрия аденозинтрифосфат -  $6 \times 10^{-4}$  мг/мл.

### 3.2 Влияние водных растворов полиоксидония, димефосфона и натрия аденозинтрифосфатана в терапевтических дозах на лабораторных животных

Проведенное исследование по внутримышечному введению крысам терапевтических доз полиоксидония, димефосфона и натрия аденозинтрифосфата показало, что влияние этих лекарственных препаратов на различные показатели крови и иммуногенеза осуществляется в следующих направлениях. При изучении уровня общего белка в сыворотке крови контрольных и подопытных лабораторных животных было выяснено, что в группах крыс (II и X) с введением препаратов полиоксидоний и АТФ происходило повышение уровня общего белка в сыворотке крови соответственно на 7,8 и 12,3%, а при введении димефосфона (VI группа) – снижение на 14,6% (таблица 2). Наиболее высокий уровень общего белка в сыворотке крови подопытных животных был отмечен у крыс после введения АТФ, у которых он превышал значения их показателя у животных, которым вводили полиоксидоний на 4,1%, а при введении димефосфона – на 28,6%.

При подсчете количества эритроцитов в крови крыс было установлено, что их численность у животных II группы (полиоксидоний) возрастает на 12,9%, а в VI (димефосфон) и X (АТФ) группах снижается соответственно на 23,4 и 10,7% (таблица 2). Аналогичные изменения можно проследить и в отношении уровня гемоглобина в крови у контрольных и подопытных животных. Так, во II группе животных уровень гемоглобина, по сравнению с контролем, возрос на 5,2%, а в VI и X – соответственно снижался на 29,0 и 17,1%. СОЭ в крови подопытных животных характеризовалась повышением ее значения во всех группах, по сравнению с контролем. Так, во II группе повышение составляло 20,9%, в VI – 36,4 и в X – 127,2% (таблица 2). Среди подопытных животных наибольшее значение уровня гемоглобина в крови отмечалось во II группе, где он превышал значение показателя в крови у крыс VI группы на 35,7%, а в X – на 23,2%. Что касается СОЭ, то среди подопытных животных наибольшее значение этого показателя отмечалось у животных, которым вводили АТФ (X группа), а наименьшее – у крыс II группы. Повышение значения этого показателя у животных X группы, по сравнению со II группой, составляло 88,0%, а с VI – на 66,7%.

Среди форменных элементов крови лейкоциты являются клетками, обеспечивающими иммунный статус организма. При изучении количества лейкоцитов установлено, что наибольшее их число насчитывалось в крови крыс II группы, а



наименьшее – у контрольных животных. Так, по сравнению с контролем, увеличение количества лейкоцитов в крови крыс II группы, составило 153,4%, у животных VI группы – 32,1% и X группы – 85,1%. Следовательно, наибольшее количество лейкоцитов в крови подопытных животных выявлялось во II группе, где значения этого показателя были более высокими, чем в VI группе, на 91,8% и в X группе – на 36,9%.

Среди различных видов лейкоцитов крови в процентном отношении преобладают лимфоциты и нейтрофилы (микрофаги). У белых крыс отмечается лимфоцитарный профиль крови, так как в процентном отношении эти клетки являются наиболее массовыми (таблица 2; рисунок 7, 8). При подсчете количества нейтрофилов (микрофагов) в крови контрольных и подопытных животных установлено, что у крыс всех подопытных групп имело место более высокая их численность в крови, чем у контрольных аналогов. Так, во II группе животных превышение составляло 65,3%, в VI – 28,3 и в X – 88,2%. Следовательно, наиболее высокая численность нейтрофилов в крови отмечалась у крыс X группы, а наименьшая – у крыс VI группы. Так, значение этого показателя у крыс X группы превышало таковое у животных II группы на 13,8%, а VI группы – на 46,6% (таблица 2; рисунок 7). Что касается процентного соотношения нейтрофилов в лейкограмме, то его наиболее высокое значение показателя было у животных X группы, а наименьшее – у животных II группы (рисунок 8). По сравнению с его выражением у контрольных животных, у крыс X группы отмечалось повышение на 1,7%, у крыс II и VI групп соответственно снижение на 53,9% и 2,6%. Таким образом, только у крыс II группы отмечалось значимое снижение ( $p < 0,05$ ) процентного отношения нейтрофилов в лейкограмме, по сравнению с контролем, в других же подопытных группах крыс их изменения достоверностью не отличались ( $p > 0,05$ ). Процентное отношение нейтрофилов в лейкограмме у подопытных животных X группы было более высоким по сравнению с его значением у крыс II группы на 56,5%, а в VI группе – на 4,4% (рисунок 8). При определении количества лимфоцитов в крови контрольных и подопытных крыс было установлено, что наибольшее их число отмечалось у крыс всех подопытных групп, по сравнению с контролем. Так, у крыс II группы превышение составляло 206,3%, в VI группе – 39,8% и в X группе – 69,7%. Следовательно, наибольшее количество лимфоцитов в крови содержалось у крыс II группы, и превышало таковое у животных VI группы на 119,1%, X группы – на 80,5%

Таблица 2 - Значения гематологических и биохимических показателей у крыс после внутримышечного введения терапевтических доз полиоксидония (ПО), димефосфона (ДФ) и натрия аденозинтрифосфата (АТФ)

Показатели	Единицы измерения	Контроль с бидист. водой	Название дозы (концентрация), суточная в 1 мл		
			терапевтические дозы		
			ПО	ДФ	АТФ
Общий белок	г/л	52,20±1,23	56,27±1,74*	45,56±1,97	58,60±2,43*
Эритроциты	АЧ×10 <sup>12</sup> /л	5,49±0,14	6,20±0,40	4,45±0,29	4,96±0,39
Гемоглобин	г/л	147,60±5,70	155,30±4,80	114,40±7,40	126,00±4,20
СОЭ	мм/час	1,10±0,14	1,33±0,13	1,50±0,12*	2,50±0,19*
Лейкоциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	4,42±0,36	11,20±0,53*	5,84±0,32*	8,18±0,71*
Нейтрофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	1,27±0,21	2,10±0,27*	1,63±0,20	2,39±0,26*
Нейтрофилы	%	28,73±1,25	18,67±2,05	28,00±1,60	29,22±3,39
Эозинофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,09±0,01	0,050±0,005	0,06±0,01	0,41±0,01*
Эозинофилы	%	2,04±0,22	0,50±0,06*	1,02±0,12	5,01±0,28*
Базофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,020±0,002	0	0	0,06±0,01
Базофилы	%	0,45±0,05	0	0	0,86±0,11*
Лимфоциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	2,84±0,07	8,70±0,50*	3,97±0,19*	4,82±0,51*
Лимфоциты	%	64,26±1,91	77,67±3,75*	67,98±2,07*	58,92±2,01
Моноциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,20±0,03	0,35±0,02	0,18±0,03	0,50±0,01*
Моноциты	%	4,52±0,05	3,16±0,23	3,00±0,22	5,99±0,42*
НЛО	индекс	0,45±0,05	0,24±0,02	0,41±0,03	0,49±0,06
НМО	индекс	6,35±0,37	6,00±0,22	9,06±0,43*	4,78±0,39

\* - различие с контролем статистически достоверно (p<0,05)

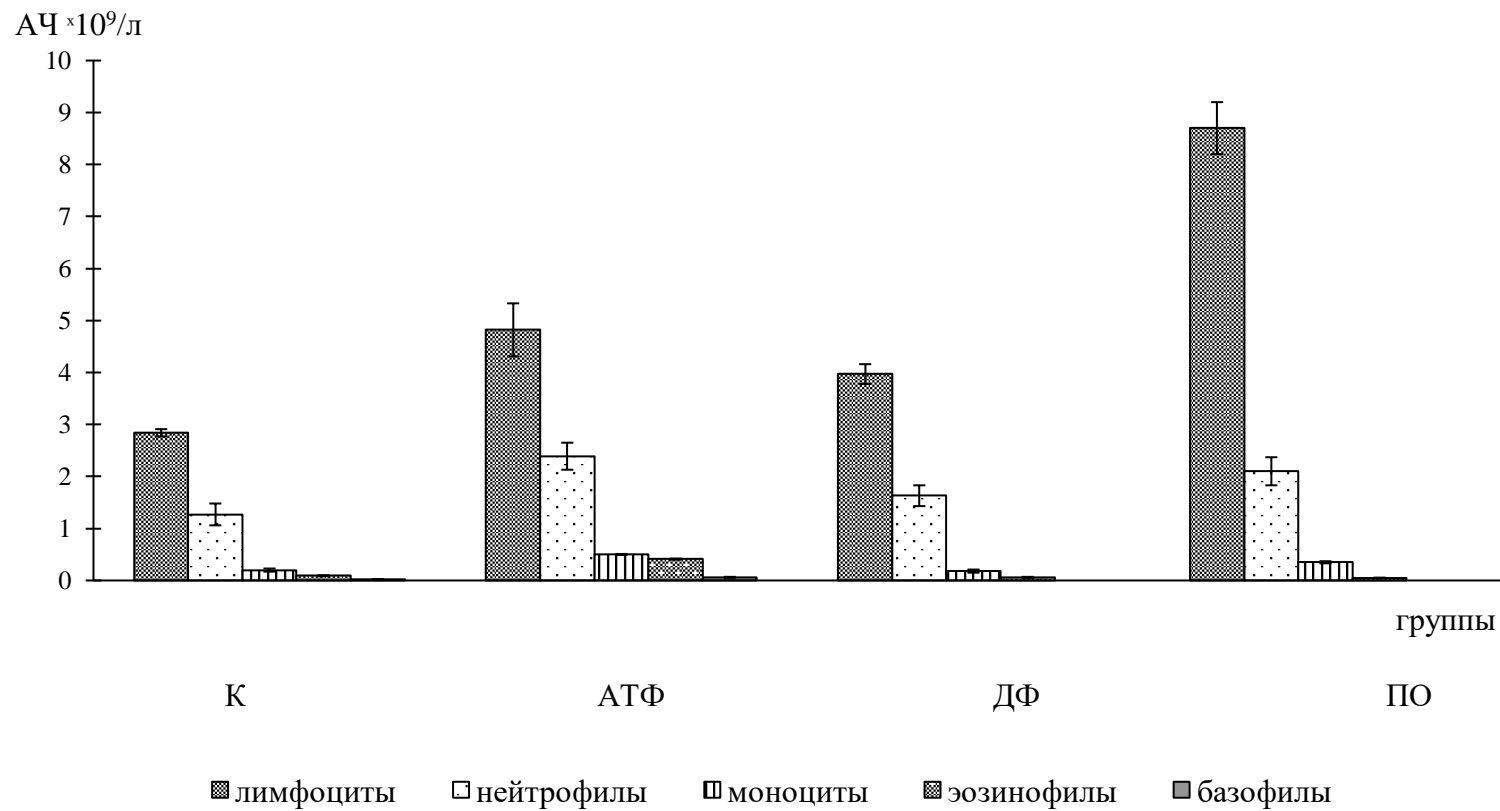


Рисунок 7 – Значения абсолютного числа клеток, составляющих лейкограмму, в крови контрольных (К) и подопытных крыс после отдельного внутримышечного введения терапевтических доз АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО).

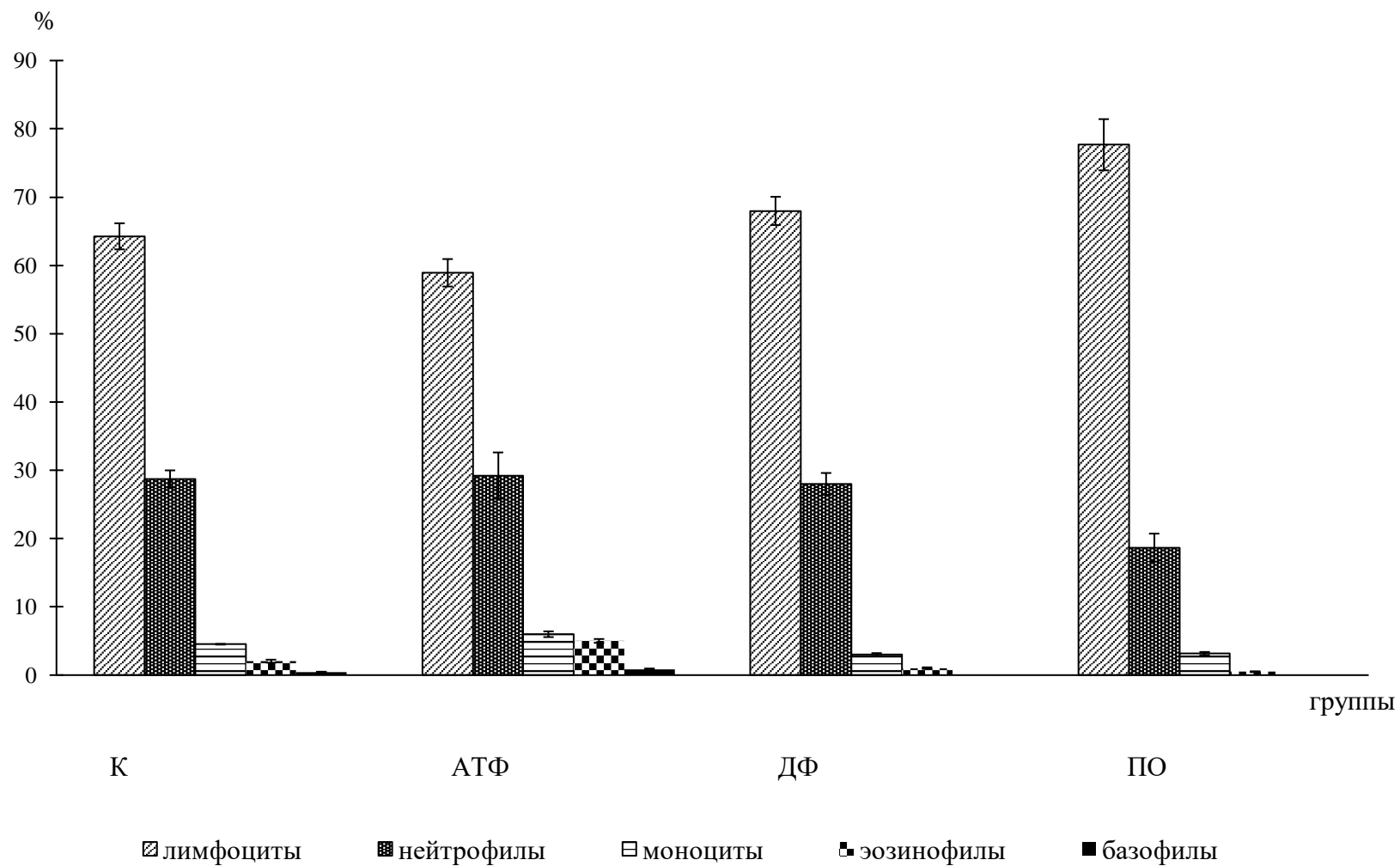


Рисунок 8 – Процентное отношение клеток, составляющих лейкограмму, в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после отдельного внутримышечного введения терапевтических доз водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО).

(таблица 2; рисунок 7). Лимфоциты в лейкограмме в процентном отношении у животных II группы также превышали значения этого показателя во всех других группах. Так, по сравнению с контролем, у крыс II группы процентное отношение лимфоцитов в лейкограмме превышало его значение на 20,9%, в VI группе – на 5,8%, а по сравнению с результатом в X группе, наоборот, отмечалось уменьшение на 9,1%. Индекс нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) у контрольных и подопытных животных характеризовался наименьшим его значением у крыс II группы. По сравнению с контролем, его значение было на 87,5% меньше, в VI – на 9,8%, а в X группе, наоборот, превышало значение контрольных животных на 8,9%. Среди подопытных животных самое высокое значение индекса НЛО соответствовало его выражению у крыс X группы и соответственно превышало таковое у крыс II и VI групп на 104,2% и 19,5% (таблица 2; рисунок 9). При исследовании в крови моноцитов (макрофагов) было установлено (таблица 2), что наибольшее их количество отмечалось у крыс X группы, а наименьшее – у животных VI группы. Так, во II группе их абсолютное число было на 75,0% больше, чем в контроле, в X группе – на 150,0%, а в VI группе, наоборот, было меньше на 11,1%. В процентном отношении динамика их составляющей у животных контрольной и подопытных групп несколько изменялась и характеризовалась следующими значениями показателя. При большем соотношении моноцитов в лейкограмме у крыс X группы, по сравнению со всеми другими группами, во II и VI группах отмечалось более низкое значение этого показателя, чем в контроле. Так, если процентное отношение моноцитов в лейкограмме у крыс X группы было на 32,5% больше, чем в контроле, то во II группе – на 43,0% и в VI группе – на 50,7% меньше. Индекс нейтрофильно-моноцитарного отношения (НМО) в крови контрольных и подопытных животных характеризовался наиболее высоким его значением в крови у крыс VI группы. Если его значение у крыс II и X групп было меньше, чем в контроле на 5,8% и 32,8% соответственно, то в VI группе – на 42,7% превышало его значение у контрольных крыс (таблица 2; рисунок 10). Что касается других видов лейкоцитов, входящих в состав лейкограммы (эозинофилы и базофилы), то их количество и процентное отношение занимало значительно меньшую величину, чем это приходилось на лимфоциты и нейтрофилы. Так, количество эозинофилов, также играющих определенную роль в иммунитете, как и базофилы, было наибольшим у крыс X группы. Их абсолютное число превышало таковое в крови контрольных крыс на 355,5%, во II группе – на 720% и в VI

группе – на 583,3%. Процентное отношение эозинофилов в лейкограмме крыс X группы составляло  $5,01 \pm 0,28\%$ , и превышало его значение у контрольных крыс на 145,6%, у крыс II группы – на 902% и у животных VI группы – на 391,2%. Базофилы выявлялись только у крыс контрольной и X групп, в крови крыс II и VI групп они не выявлялись. При исследовании показателей клеточного и гуморального иммунитета у контрольных и подопытных животных было установлено, что количество активных фагоцитов (КАФ) наиболее выражено у крыс II группы (таблица 3), в крови которых их число превышало значение показателя контрольных крыс на 103,3%, у животных VI и X групп соответственно на 205,0% и 53,8% (рисунок 11). Среди подопытных животных значение показателя КАФ превышало таковое у контрольных крыс только в X группе (на 32,2%), в VI же группе, наоборот, оно было меньше на 150,0%, чем в контроле. Относительное количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (ФП), также было наиболее выраженным у животных II группы (таблица 3). По сравнению с контролем ФП у крыс II группы был на 19,2%, а у крыс X группы на 12,0% выше, в то время как у крыс VI группы ФП на 4,6% меньше, чем у контрольных животных (рисунок 12). Среднее количество микробов (*St. aureus*), поглощенных одним нейтрофилом крови, было наиболее выражено у контрольных лабораторных животных (таблица 3). Так, ФЧ во II группе было на 39,3%, в VI – на 19,7 и в X группе – на 25,0% меньше, чем у контрольных крыс. Среди подопытных животных значение показателя ФЧ во II группе было наименьшим среди всех групп и составляло  $5,67 \pm 0,40$  микробных тел (м.т.), что на 16,4% было меньше, чем у крыс VI группы, и на 11,5%, чем у животных X группы (рисунок 13).

Абсолютный фагоцитарный показатель (АФП) в числовом выражении был наибольшим у крыс II группы ( $27,98 \pm 1,61$ ), что в 3,9 раз было больше, чем у крыс контрольной группы, в 7,5 раз, чем у животных VI группы и в 3,8 раза, чем у крыс X группы (рисунок 14).

При изучении показателей, характеризующих гуморальный иммунитет в организме, было выявлено, что уровень содержания IgA в сыворотке крови был наибольшим у крыс в X и VI группах, где его величина превышала значение показателя в контрольной группе соответственно в 45 и в 43 раза (таблица 3). Во II группе при положительном возрастании значения этого показателя, по сравнению с контролем (увеличение в 7,8

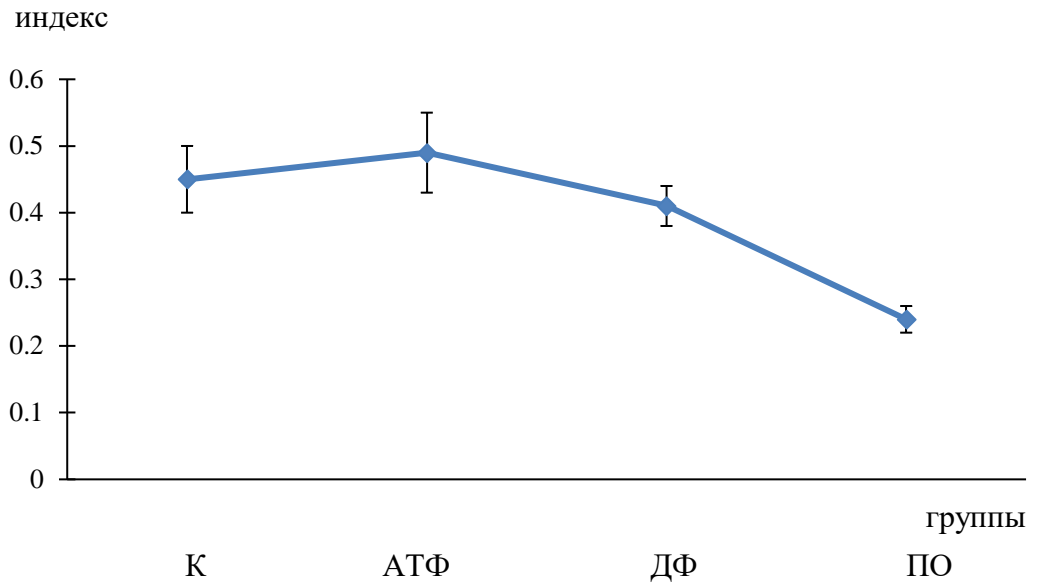


Рисунок 9 – Значения нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после раздельного внутримышечного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах.

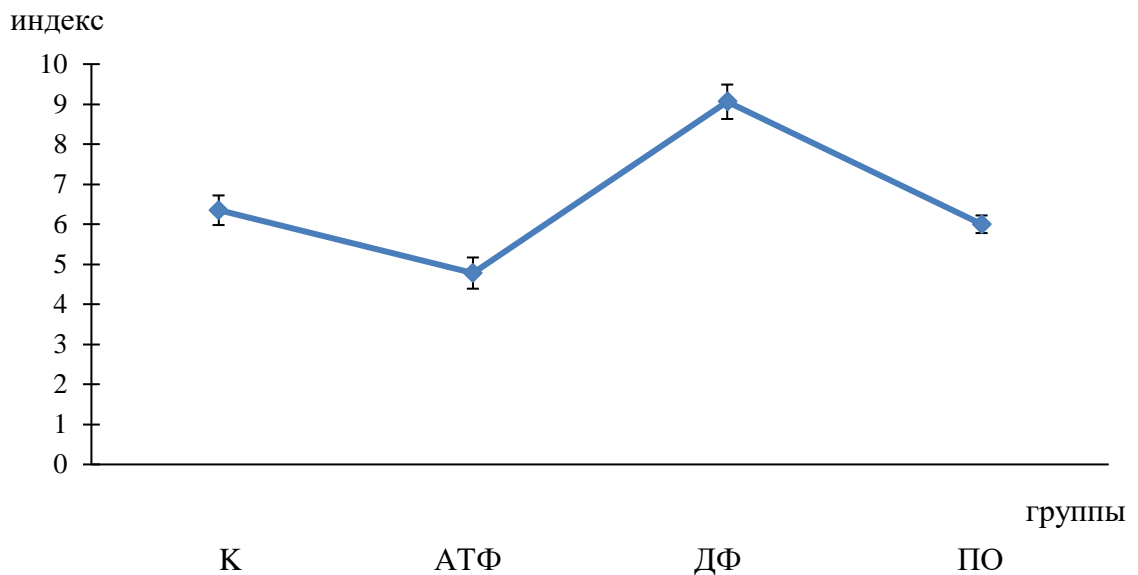


Рисунок 10– Значения нейтрофильно-моноцитарного отношения в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после раздельного внутримышечного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах.

Таблица 3 – Значения иммунологических показателей в крови крыс после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония (ПО), димефосфона (ДФ) и АТФ в терапевтических дозах

Показатели	Единицы измерения	Контроль с бидист. водой	Название дозы (концентрация), суточная в 1 мл		
			терапевтические дозы		
			ПО	ДФ	АТФ
КАФ	АЧ $\times 10^9$ /л	0,90 $\pm$ 0,11	1,83 $\pm$ 0,14	0,60 $\pm$ 0,05	1,19 $\pm$ 0,15*
ФП	%	73,00 $\pm$ 1,02	87,00 $\pm$ 1,73*	69,80 $\pm$ 2,14	81,80 $\pm$ 2,41*
ФЧ	м.г.	7,90 $\pm$ 0,57	5,67 $\pm$ 0,40	6,60 $\pm$ 0,51	6,32 $\pm$ 0,57
АФП	усл. ед.	7,11 $\pm$ 0,53	27,98 $\pm$ 1,61*	3,71 $\pm$ 0,49	7,45 $\pm$ 0,85
JgA	г/л	0,05 $\pm$ 0,01	0,39 $\pm$ 0,03*	2,15 $\pm$ 0,16*	2,25 $\pm$ 0,28*
JgM	г/л	0,56 $\pm$ 0,07	1,80 $\pm$ 0,08*	1,50 $\pm$ 0,14*	1,74 $\pm$ 0,18*
Jg G	г/л	3,78 $\pm$ 0,21	12,95 $\pm$ 0,24*	12,91 $\pm$ 0,17*	12,21 $\pm$ 0,19*
Уровень комплемента по 50% гемолизу	HE CH 50	56,00 $\pm$ 1,54	83,33 $\pm$ 2,45*	65,27 $\pm$ 2,61*	15,40 $\pm$ 1,35
ЦИК	ед.	0,020 $\pm$ 0,002	0,066 $\pm$ 0,004*	0,037 $\pm$ 0,003*	0,024 $\pm$ 0,002*

\* - p<0,05



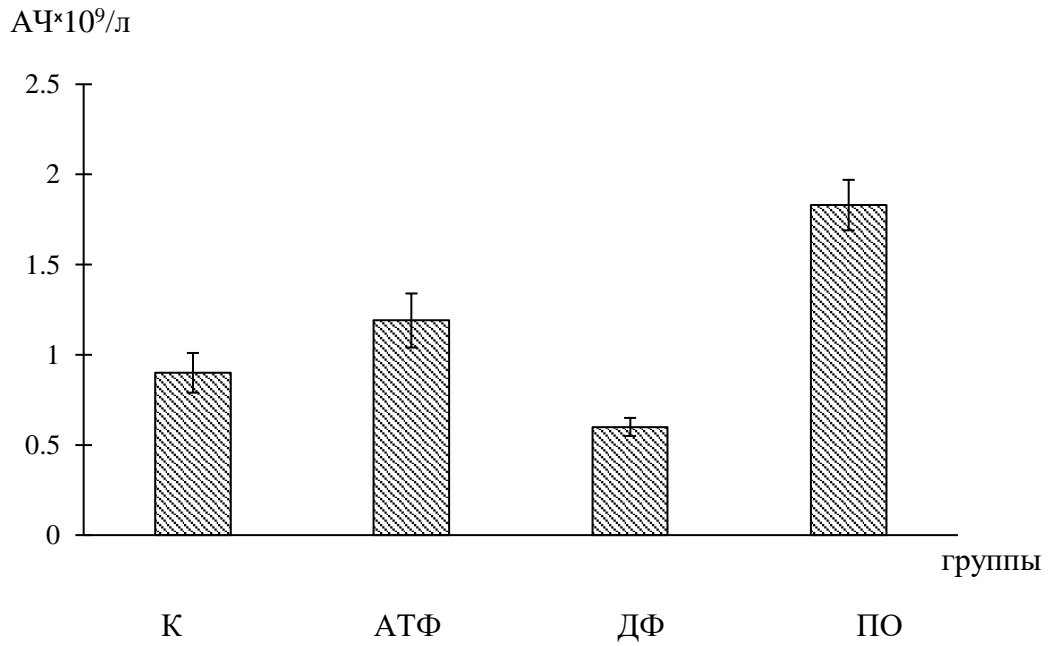


Рисунок 11 - Количество активных фагоцитов в крови контрольных (К) и подопытных крыс после раздельного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах.

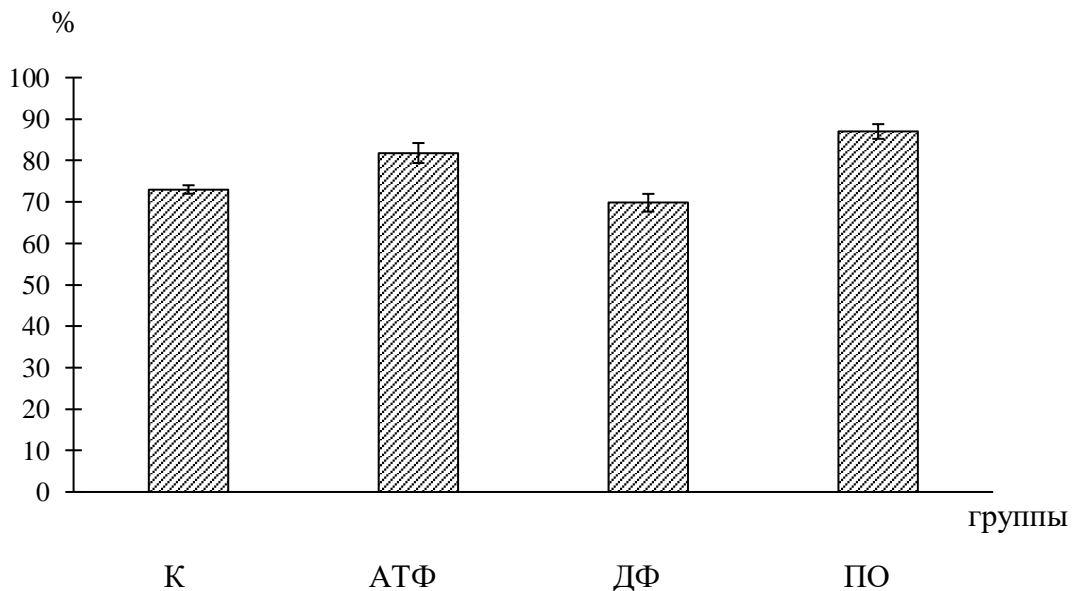


Рисунок 12 - Значения фагоцитарного показателя в крови контрольных (К) и подопытных крыс после раздельного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах.

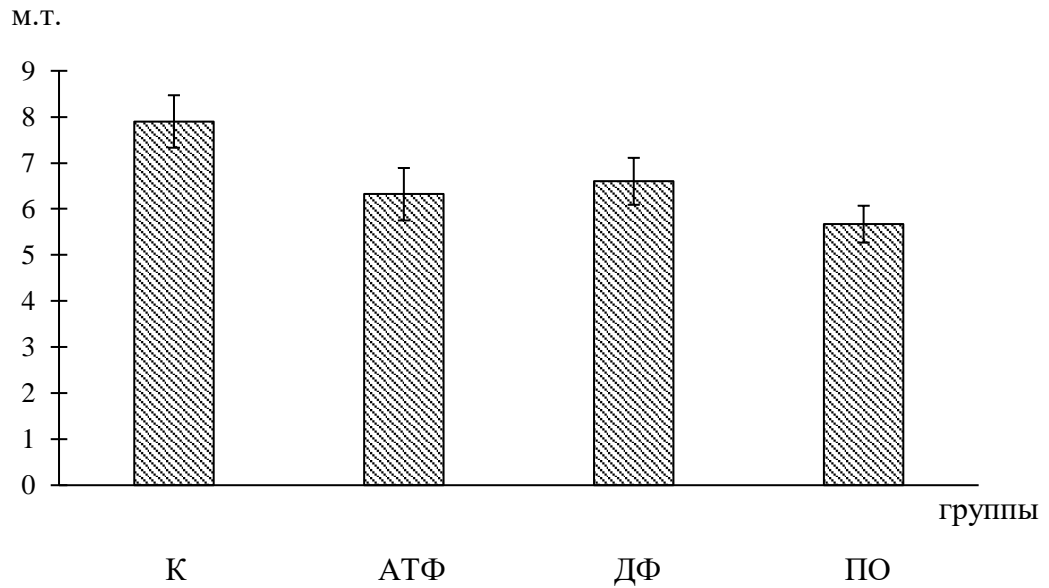


Рисунок 13 - Значения показателя фагоцитарное число в крови контрольных (К) и подопытных крыс после раздельного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах.

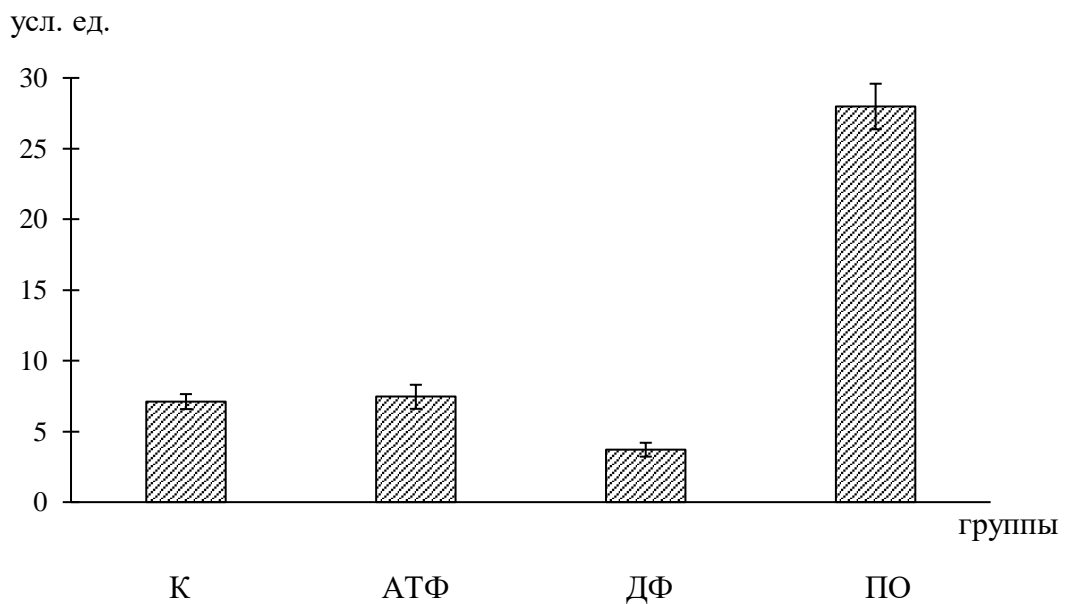


Рисунок 14 - Значения абсолютного фагоцитарного показателя в крови контрольных (К) и подопытных крыс после раздельного внутримышечного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах.

раза), в отношении других подопытных групп содержание IgA в сыворотке крови в этой группе соответственно 5,8 и 5,5 раза было более низким в сравнении с таковым у животных X и VI групп (рисунок 15).

Изучение содержания в сыворотке крови крыс IgM у контрольных и подопытных крыс показало, что наибольший его уровень отмечался у животных II группы, где повышение значения этого показателя, по сравнению с контролем, составляло 3,2 раза. В других подопытных группах возрастание значения этого показателя, по сравнению с контролем, соответственно составляло в 3,1 раза в X группе и в 2,7 раза в VI группе. Изменения значения этого показателя в подопытных группах между собой статистически значимыми не являлись ( $p > 0,05$ ). Динамика изменений содержания в сыворотке крови IgA и IgM у животных контрольной и подопытных групп показана на рисунке 16, где отмечаются более высокие значения содержания иммуноглобулинов этих классов у крыс подопытных групп.

Среди исследованных иммуноглобулинов (IgA, IgM и IgG) наиболее высокий уровень их содержания в сыворотке крови всех групп животных был характерен для IgG (таблица 3, рисунок 16). Так, возрастание его уровня в крови крыс II и IV групп, по сравнению с контролем, составляло 3,4 раза, в X группе – 3,2 раза (таблица 3). Изменения значения этого показателя у подопытных животных всех групп между собой статистической значимости не имели ( $p > 0,05$ ). Уровень иммуноглобулинов G в сравнении с IgA и IgM у животных контрольной и подопытных групп был значительно более высоким. Так, в контрольной группе это превышение соответственно составляло в 75,6 и в 6,7 раза, во II группе – в 33,2 и в 7,2 раза, в X группе – в 5,4 и в 7,0 раза.

Таким образом, в сыворотке крови крыс наибольшее содержание среди иммуноглобулинов имеют IgG (таблица 3), а в отношении других основных иммуноглобулинов следует отметить, что у крыс контрольной и II групп наименьшая их величина отмечалась для IgA, а наибольшая – у животных в VI и X группах; для IgM более высокие значения этого показателя отмечались соответственно в контроле и II группах, а более низкие – в VI и X группах.

При изучении изменения уровня комплемента в сыворотке крови контрольных и подопытных животных следует отметить, что наиболее высокое его значение характерно для животных II группы, у которых оно составляло  $83,33 \pm 2,45$  ед., а наименьшее - в X группе. Значение этого показателя у животных X группы было в 3,6

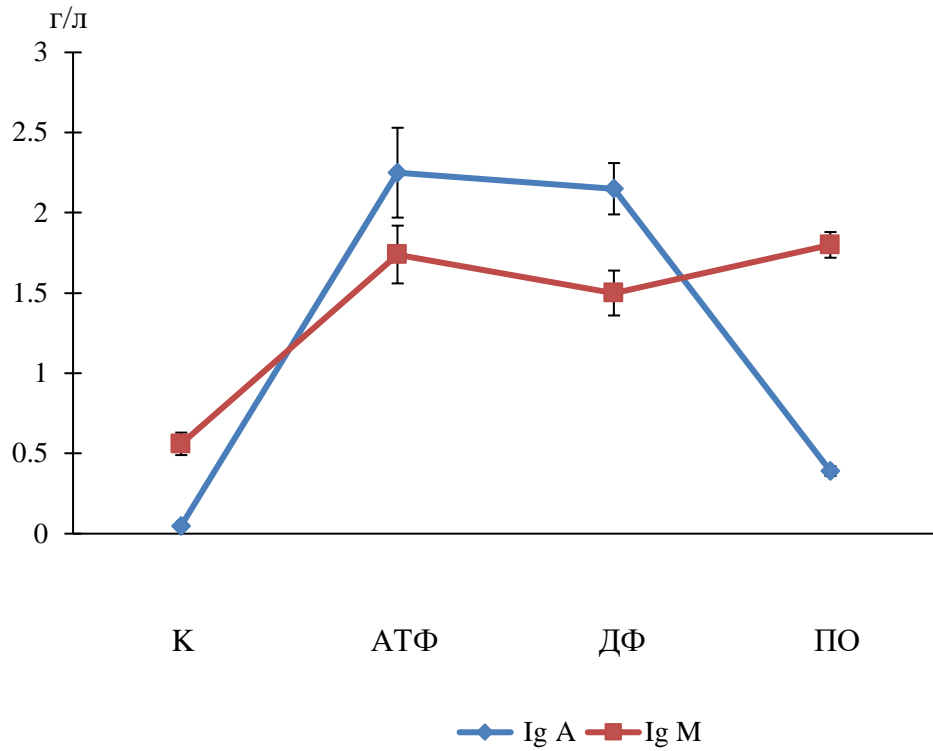


Рисунок 15 – Содержание в крови контрольных (К) и подопытных крыс IgA и IgM после раздельного внутримышечного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах.

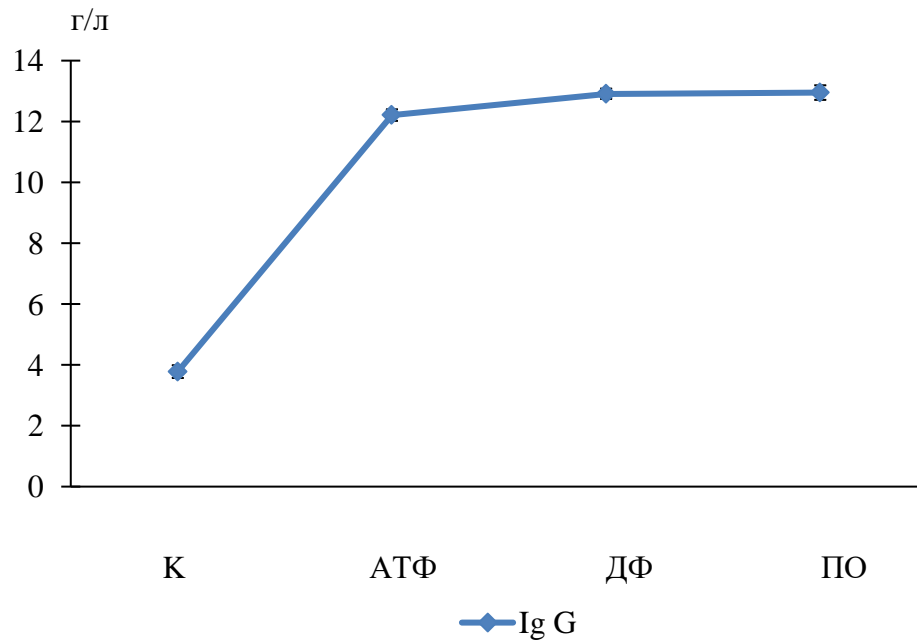


Рисунок 16 – Содержание в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп IgG после раздельного внутримышечного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах.

раза меньше, чем в контроле (таблица 3), в других же подопытных группах значение этого показателя, по сравнению с контролем, было более высоким. Так, во II группе превышение составляло 48,8%, в VI группе –16,5%.

Таким образом, наименьший уровень комплемента среди всех групп отмечался в X группе, в других же подопытных группах его значение, по сравнению с контролем, было более высоким. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови крыс II группы превышало его значение в контроле в 3,3 раза, в VI группе – в 1,8 раза, а у животных X группы изменение значения этого показателя, по сравнению с контролем, статистической значимостью не обладало ( $p>0,05$ ).

### 3.3 Влияние водных растворов полиоксидония в малых и сверхмалой дозах на лабораторных животных

При изучении влияния водных растворов полиоксидония в дозах  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл (III группа),  $1 \times 10^{-9}$  мг/мл (IV группа) и  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл (V группа) на организм белых крыс показано увеличение содержания общего белка в сыворотке крови при инъекции растворов всех приведенных концентраций (таблица 4). Так, повышение уровня общего белка в сыворотке крови крыс III группы, по сравнению с контролем, составило 9,3%, в IV группе – 8,9% и в V группе – 15,6%. Наиболее высокие значения этого показателя в сыворотке крови отмечались под воздействием водного раствора в концентрации  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл. В этом случае увеличение содержания общего белка в сыворотке крови возрастало на 15,6% ( $p<0,05$ ), по сравнению с контролем, причем этот результат был более высоким, чем в группе с введением аллопатической дозы. При других разведениях ПО повышение уровня общего белка, по сравнению с контролем, было менее значительным и находилось примерно на одном уровне (9,3 и 8,9%).

При исследовании показателя количество эритроцитов в крови было выяснено, что их численность у животных III группы снижалась на 30,7%, по сравнению с контролем, и соответственно возрастала в IV и V группах животных на 24,8 и 20,2% (таблица 4, рисунок 17). По сравнению с животными, которым вводили терапевтическую дозу ПО, отмечалась аналогичная ситуация, как и с контрольными крысами. В III группе крыс происходило снижение количества эритроцитов, по сравнению с их значением у животных II группы, на 47,6%, а в IV и V группах их количество соответственно

Таблица 4 - Значения гематологических и биохимических показателей у крыс после внутримышечного введения им водного раствора полиоксидония в терапевтической, малых (I и II) и сверхмалой дозах

Показатели	Единицы измерения	Контроль с бидист. водой	Название дозы (концентрация), суточная в 1 мл			
			терапевтическая доза	малая I $1 \times 10^{-6}$ мг/мл	малая II $1 \times 10^{-9}$ мг/мл	сверхмалая $1 \times 10^{-14}$ мг/мл
1	2	3	4	5	6	7
Общий белок	г/л	52,20±1,23	56,27±1,74*	57,07±0,43*	56,40±0,85*	60,37±0,68*
Эритроциты	АЧ×10 <sup>12</sup> /л	5,49±0,14	6,20±0,40	4,20±0,49	6,85±0,14*	6,60±0,32*
Гемоглобин	г/л	147,60±5,70	155,30±4,80	152,20±4,30	141,30±2,90	136,08±3,40
СОЭ	мм/час	1,10±0,14	1,33±0,13	2,30±0,21*	1,67±0,17*	1,51±0,14*
Лейкоциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	4,42±0,36	11,20±0,53*	8,80±1,33*	8,43±0,63*	8,30±0,61*
Нейтрофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	1,27±0,21	2,10±0,27*	2,60±0,61*	2,80±0,38*	2,20±0,33*
Нейтрофилы	%	28,73±1,25	18,67±2,05	29,54±1,51	33,21±1,64*	26,51±1,93
Эозинофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,09±0,01	0,050±0,005	0,080±0,005	0,040±0,003	0,040±0,002
Эозинофилы	%	2,04±0,22	0,50±0,06	0,91±0,08	0,47±0,05	0,48±0,04
Базофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,020±0,002	0	0	0	0
Базофилы	%	0,45±0,05	0	0	0	0
Лимфоциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	2,84±0,07	8,70±0,50*	5,70±0,42*	5,30±0,26*	5,43±0,33*
Лимфоциты	%	64,26±1,91	77,67±3,75*	66,33±2,25	63,00±3,09	65,33±2,70
Моноциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,20±0,03	0,35±0,02*	0,42±0,06*	0,29±0,03*	0,63±0,08*
Моноциты	%	4,52±0,05	3,16±0,23	4,77±0,32	3,44±0,27	7,59±0,39*
НЛО	индекс	0,45±0,05	0,24±0,02	0,46±0,06	0,53±0,03*	0,40±0,05
НМО	индекс	6,35±0,37	6,00±0,22	6,19±0,28	9,65±0,31*	3,49±0,24

\* - p<0,05

повышалось на 10,5 и 6,5% (таблица 4). Что касается уровня гемоглобина в крови, то повышение его значения отмечалось только в III группе на 3,1%, в других же подопытных группах (IV и V группы) происходило снижение значения этого показателя (рисунок 18). Так, в IV группе уровень гемоглобина в крови крыс, по сравнению с контролем, снижался на 4,4%, а в V группе – на 8,5%. При сравнении значения этого показателя с его выражением у крыс II группы (терапевтическая доза), отмечалось также снижение во всех подопытных группах, но в разной степени. Так, в III группе снижение уровня гемоглобина в крови составляло 2,0%, в IV группе – 9,9% и в V группе – 14,1%. Изменения СОЭ в крови подопытных животных характеризовались повышением его значения во всех группах, по сравнению с контролем. Так, в III группе повышение составило 109,1%, в IV группе – 51,8% и в V группе – 37,3% (таблица 4). Среди подопытных животных III-V групп также отмечалось более высокое значение показателя СОЭ, по сравнению с его выражением у крыс II группы. Так, в III группе повышение составило 72,9%, в IV группе – 25,6% и в V группе – 13,5% (таблица 4).

Количество лейкоцитов в крови у подопытных животных значительно превышает их численность у контрольных крыс (рисунок 19). Так, количество лейкоцитов в крови у крыс III группы, по сравнению с контролем, возрастало на 99,1%, в IV группе – на 90,7% и в V группе – на 87,8% (таблица 4). Следовательно, наибольшее количество лейкоцитов в крови у подопытных животных, которым внутримышечно вводили малые и сверхмалую дозы полиоксидония, выявлялось в III группе, где значение этого показателя, по сравнению с его выражением у крыс IV группы, было на 4,4%, а в V группе – на 6,0% больше. При сравнении показателя количество лейкоцитов в крови в группах крыс, где вводили малые и сверхмалую дозы ПО, следует отметить, что его значение во всех группах имело более низкие выражения, чем у крыс II группы. Так, в III группе, по сравнению с результатом во II группе крыс (терапевтическая доза), отмечалось снижение значения показателя на 27,3%, в IV – на 32,8% и в V группе количество лейкоцитов в крови снижалось на 34,9%.

Самыми массовыми клетками в крови у крыс среди лейкоцитов являются лимфоциты (лимфоцитарный профиль крови). Наибольшее количество лимфоцитов в крови у крыс было выявлено у животных III группы (таблица 4, рисунок 20), где превышение их численности, по сравнению с контролем, составило 100,7%, в IV группе – их было больше на 86,6% и в V группе – на 91,2%. На фоне значительного увеличения

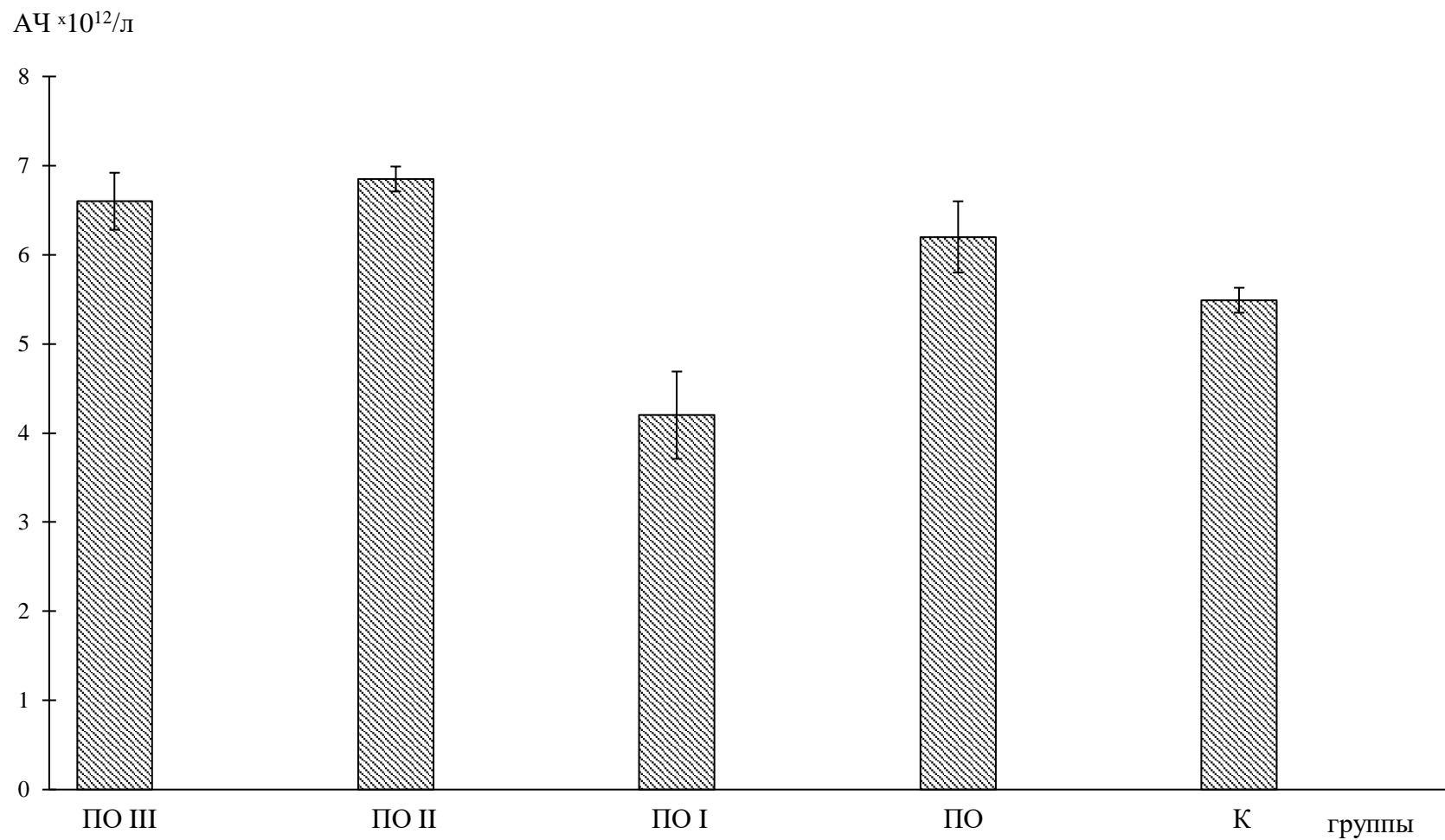


Рисунок 17 - Количество эритроцитов в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водного раствора полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и II) и сверхмалой (ПО III) дозах.



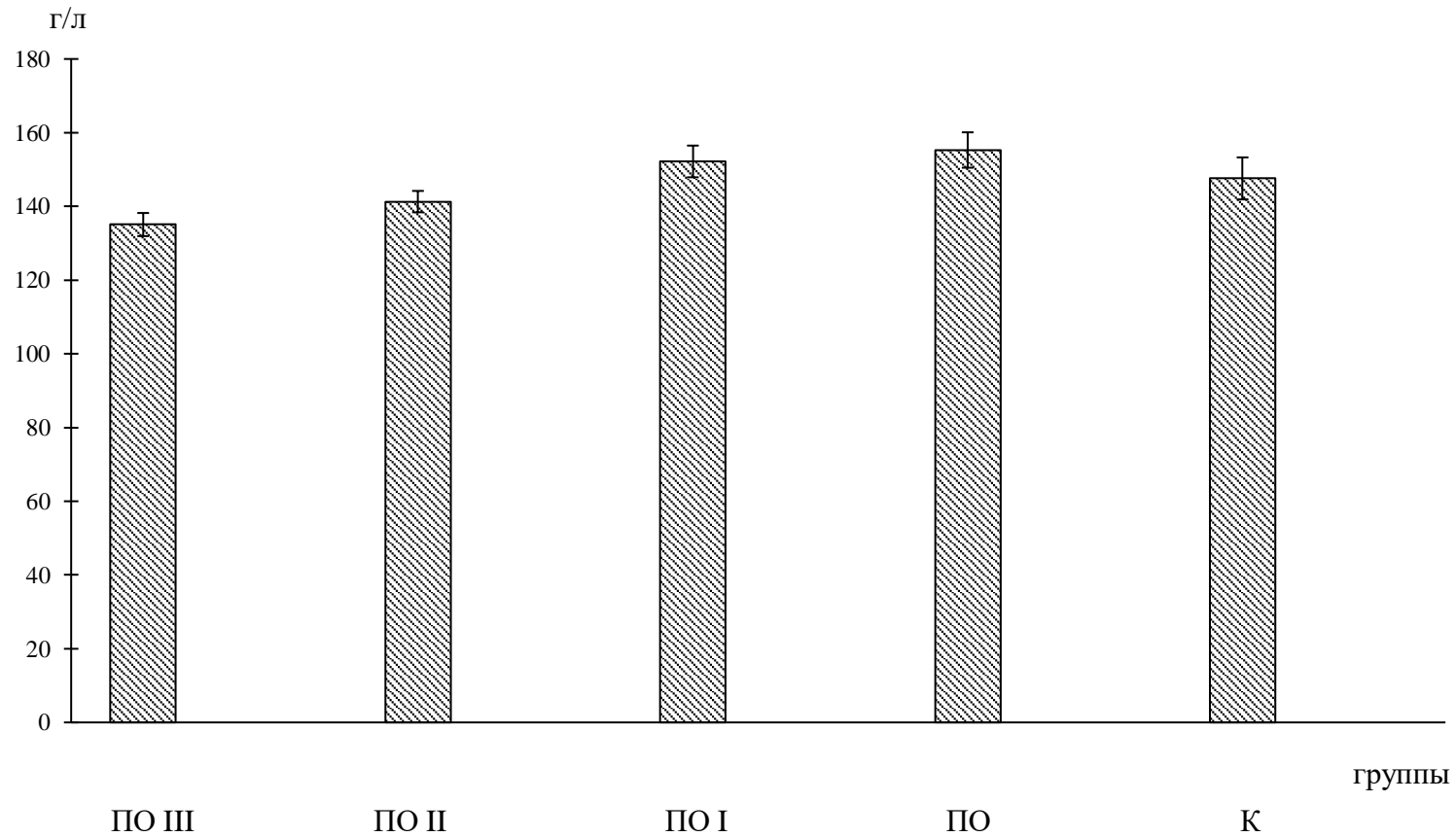


Рисунок 18 - Уровень гемоглобина в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водного раствора полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и II) и сверхмалой (ПО III) дозах.

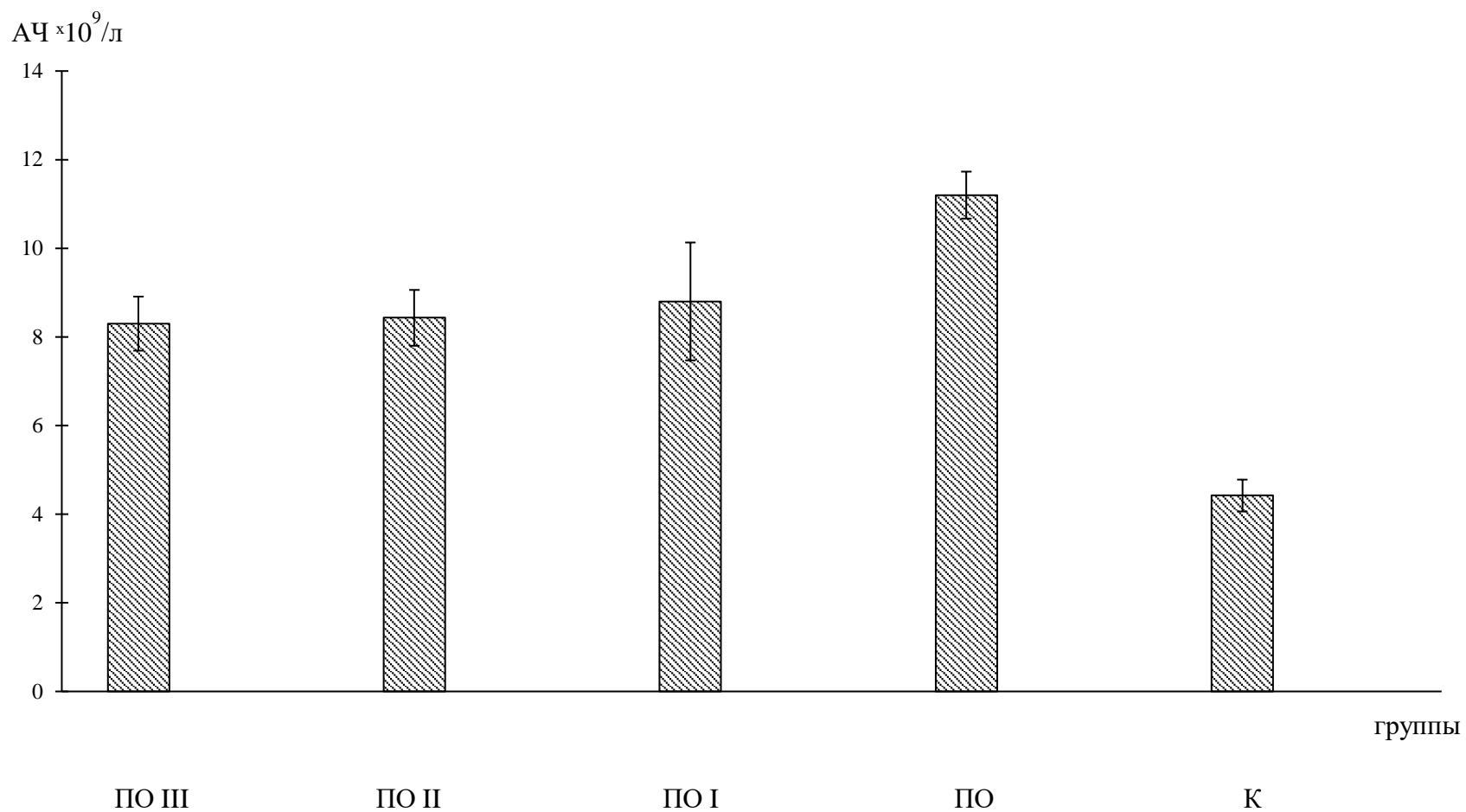


Рисунок 19 - Количество лейкоцитов в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водного раствора полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и II) и сверхмалой (ПО III) дозах.

количества лимфоцитов в крови во всех подопытных группах, по сравнению с контролем, межгрупповое различие между животными, которым вводили разные концентрации раствора ПО, было менее значительным. Так, в III группе количество лимфоцитов, по сравнению с контролем, было наибольшим, и в IV группе снижение относительно результата этой группы составило 7,5%, а в V группе – их было меньше на 5,0%. По сравнению с результатом у крыс II группы, в крови во всех группах с введением малых и сверхмалой доз водного раствора ПО отмечалось снижение значения этого показателя. Так, в III группе количество лимфоцитов в крови уменьшилось на 52,6%, в IV группе – на 64,1% и в V группе – на 60,2%. При значительном возрастании численности лимфоцитов в крови у крыс при введении малых и сверхмалой доз водного раствора ПО, по сравнению с контролем, в этих группах отмечаются незначительные изменения их процентного отношения в лейкограмме, причем и межгрупповые различия между ними также небольшие. Так, процентное отношение лимфоцитов в лейкограмме у животных III группы составляло  $66,33 \pm 2,25$ , что на 3,2% больше, чем у животных контрольной группы, в IV группе – отмечалось снижение этого показателя на 2,0% и в V группе вновь происходило увеличение на 1,7% (рисунок 21). По сравнению со II группой, где животным вводили терапевтическую дозу ПО, в III–V группах крыс отмечается значительное изменение в процентном отношении в лейкограмме клеток. Так, в III группе процентное отношение лимфоцитов в лейкограмме, по сравнению с результатом во II группе, уменьшилось на 17,1%, в IV группе – на 23,3% и в V группе – на 18,9%. Таким образом, процентное отношение лимфоцитов в лейкограмме крови в группах крыс, где внутримышечно вводили малые и сверхмалую дозы водного раствора ПО, по сравнению с контролем, имеет небольшие изменения, в то время как по сравнению с результатом во II группе это изменение является значительным.

Среди лейкоцитов нейтрофилы у крыс являются следующими по численности клетками после лимфоцитов, которые являются преобладающими (таблица 4). Во всех подопытных группах крыс, по сравнению с контролем, отмечалось увеличение численности нейтрофилов в крови. Так, в III группе животных их количество возросло на 104,7%, в IV – на 120,5% и в V группе – на 73,2%. По сравнению с результатом у животных II группы, в III–V группах отмечалось увеличение количества нейтрофилов в крови, а именно в III группе – на 23,8%, в IV – на 33,3% и в V группе – на 4,8%. В процентном отношении нейтрофилы в лейкограмме у животных III–V групп,

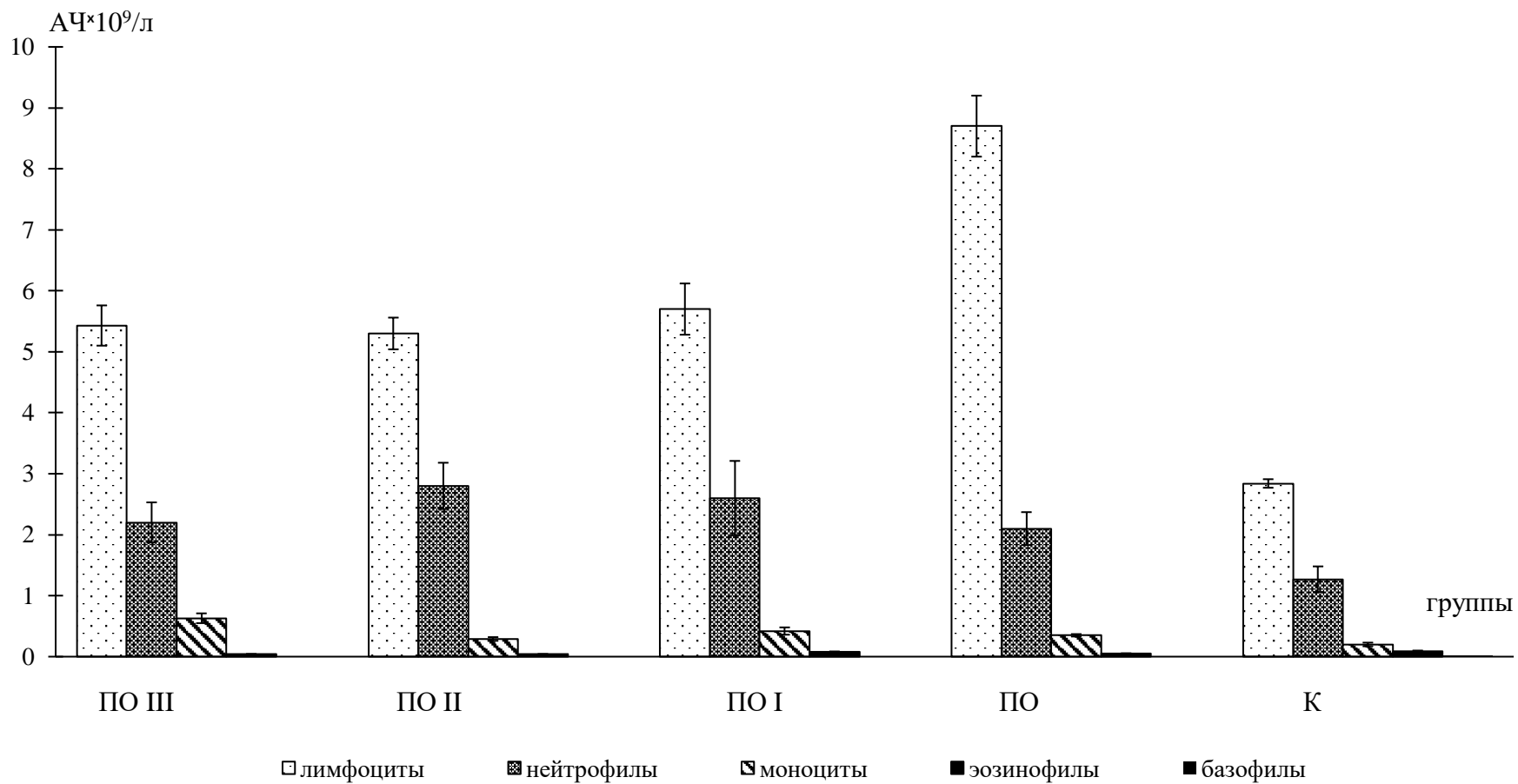


Рисунок 20 - Значения абсолютного числа клеток, составляющих лейкограмму, в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водного раствора полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и ПО II) и сверхмалой (ПО III) дозах.

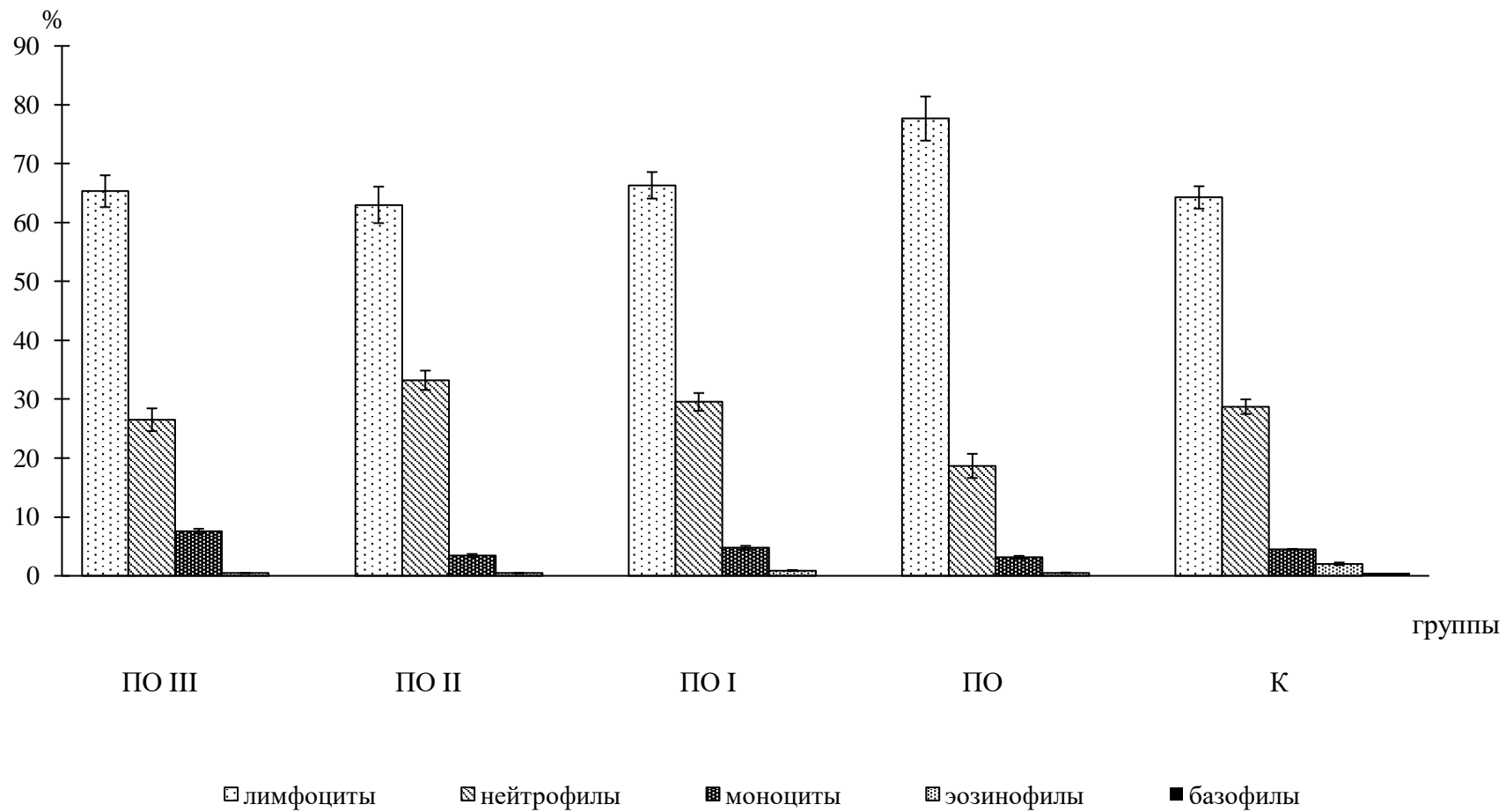


Рисунок 21 – Процентное отношение клеток, составляющих лейкограмму, в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после раздельного внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и ПО II) и сверхмалой (ПО III) дозах.

по сравнению с контролем, изменялись в меньшей степени, чем с результатом у крыс II группы. Так, в III группе процентное отношение нейтрофилов в лейкограмме, по сравнению с таковым в контроле, возрастало на 2,8%, в IV группе – на 15,6% и в V группе, наоборот, уменьшалось на 8,4%. По сравнению с результатом у животных во II группе, в III-V группах происходило значительное возрастание в лейкограмме нейтрофилов. Так, в III группе увеличение составляло 58,2%, в IV группе – 77,9% и в V группе – на 42,0%.

Таким образом, среди всех подопытных групп наибольшее увеличение численности нейтрофилов в крови и их процентное отношение в лейкограмме было зафиксировано у животных IV группы, которым водный раствор ПО вводили в дозе  $1 \times 10^{-9}$  мг/мл. Численность других лейкоцитов крови у крыс, кроме лимфоцитов и нейтрофилов, в абсолютном выражении и процентном отношении занимает незначительную часть. Так, количество эозинофилов в подопытных группах составляло от 0,47 до 0,91% при 2,04% у крыс в контроле. Базофилов в крови подопытных животных нами не выявлено, а в контроле их насчитывалось  $0,45 \pm 0,05\%$ . Что касается моноцитов, то во всех подопытных группах нами отмечено увеличение их численности, по сравнению с контролем. Так, в III группе крыс их численность в крови возросла на 110%, в IV – на 45,0%, в V группе – на 215%. Следовательно, наибольшее увеличение количества моноцитов в крови, потенциальных макрофагов в различных органах и тканях после их выхода из сосудистого русла, отмечалось в группе, где крысам вводили водный раствор ПО в дозе  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл. При определении процентного отношения моноцитов в лейкограмме в III-V группах было выяснено, что наибольшее его значение соответствует животным V группы, где этот показатель на 67,9% превышал таковой у контрольных крыс. Если в III группе отмечалось небольшое превышение значения показателя (на 5,5%), то в IV группе крыс оно было значительно более низким (на 31,4%), чем в контрольной группе. При сравнении процентного отношения моноцитов в лейкограмме в группах с введением малых и сверхмалой доз водного раствора ПО (III-V группы) с таковым у крыс II группы следует отметить, что при введении терапевтической дозы препарата значение этого показателя снижается. Так, при сравнении с III группой крыс уменьшение составляло 50,9%, с IV группой – 8,9% и с V группой – 140,2%.

Нами в подопытных группах крыс были изучены нейтрофильно-лимфоцитарный (НЛО) и нейтрофильно-моноцитарный (НМО) индексы, как показатели лейкоцитопоза с преимущественным развитием того или иного вида клеток при введении различных водных растворов ПО (рисунок 22, 23). У подопытных животных III-V групп изменения НЛО, по сравнению с контролем, происходили разнонаправленно, а именно, в III и IV группах отмечалось повышение индекса, а в V группе – наоборот, его понижение. Так, в III группе индекс, по сравнению с таковым в контроле, возрастал на 2,2%, в IV – на 17,8%, а в V группе уменьшался на 12,5%. Что касается результатов НЛО в III-V группах, по сравнению с результатом у крыс II группы, то в этом случае происходило значительное повышение индекса, а именно в III группе НЛО возрастало на 91,7%, в IV – на 120,8% и в V группе – на 66,7%. Таким образом, если в IV группе под влиянием водного раствора полиоксидония происходило активное нарастание микрофагального звена клеточного иммунитета, то во II группе – отмечался более активный лимфоцитопоз. В других группах изменения НЛО, по сравнению с контролем, были менее значимыми ( $p > 0,05$ ).

Динамика изменений НМО в крови у крыс подопытных групп, по сравнению с контролем, имела более резкие различия в выражении индекса. Так, в III группе лабораторных животных индекс НМО уменьшался на 2,6%, в IV группе крыс резко возрастал на 52,0% и в V группе резко уменьшался в своем значении на 81,9%. По сравнению с НМО у крыс II группы, в III группе лабораторных животных отмечалось повышение индекса на 3,2%, в IV – на 60,8%, а в V группе происходило снижение значения НМО на 71,9% (таблица 4). Достоверное изменение ( $p < 0,05$ ) НМО, по сравнению с контролем, происходило в IV и V группах, что характеризует активизацию моноцитопоза у животных V группы, а, следовательно, и усиление у них макрофагального звена клеточного иммунитета, в другом же случае (IV группа) происходит активизация гранулоцитопоза. В других подопытных группах лабораторных животных изменения этого индекса не характеризовались достоверной статистической значимостью ( $p > 0,05$ ).

Изученные показатели фагоцитарной активности нейтрофилов в крови у контрольных и подопытных лабораторных животных характеризуются следующими значениями. Во всех подопытных группах крыс отмечалось увеличение абсолютного числа фагоцитирующих нейтрофилов (КАФ) после применения водных растворов полиоксидония в различных дозах (таблица 5). Причем, если эти изменения,

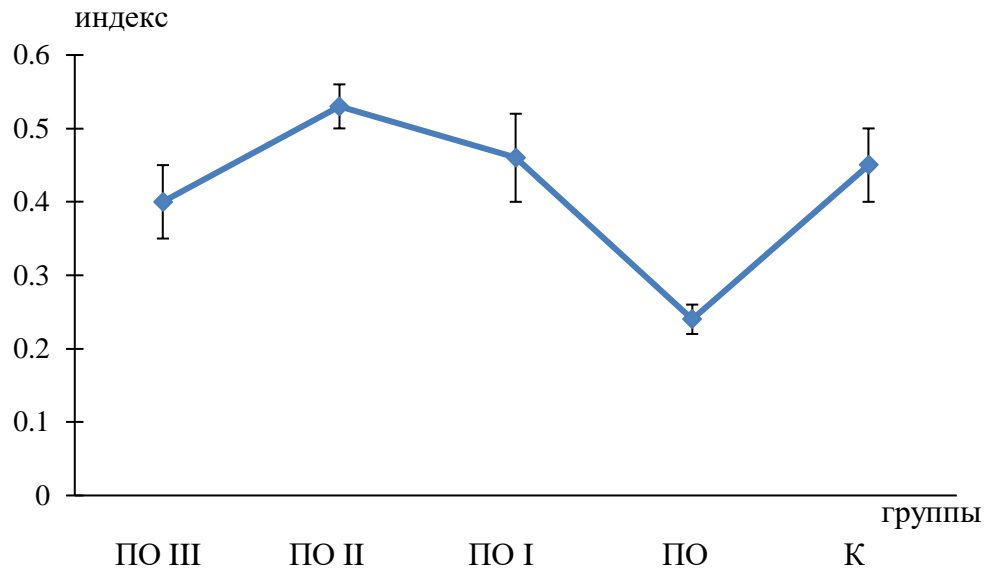


Рисунок 22 - Значения нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и ПО II) и сверхмалой (ПО III) дозах.

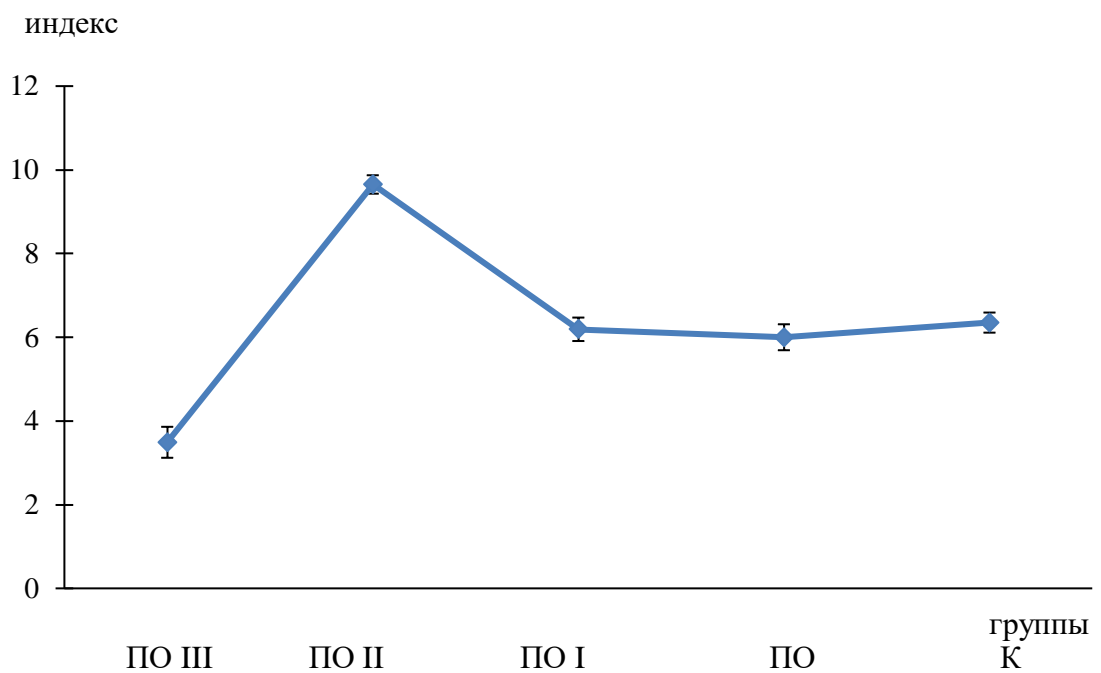


Рисунок 23 - Значения нейтрофильно-моноцитарного отношения в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и ПО II) и сверхмалой (ПО III) дозах.



по сравнению с контролем, обладают достоверностью ( $p < 0,05$ ), то между подопытными группами крыс (III-V) значения этого показателя находятся примерно на одном уровне и статистически значимым отличием не обладают ( $p > 0,05$ ). Увеличение значения показателя количество активных фагоцитов в подопытных группах крыс, по сравнению с контролем, в среднем составляет от 84,4 до 115,5% (рисунок 24). При сравнении показателя процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, от общего их количества (ФП), можно отметить, что только в V группе отмечается возрастание значения этого показателя ( $p < 0,05$ ), по сравнению с контролем на 21,0%, в IV же группе, наоборот, отмечается снижение значения этого показателя на 12,3%. В III группе изменения значения этого показателя незначительны, уменьшение составляет 1,4% ( $p > 0,05$ ). При характеристике поглотительной способности нейтрофилов (ФЧ) следует отметить, что наиболее значимые изменения ( $p < 0,05$ ) отмечались в V группе крыс, где увеличение, по сравнению с контролем, составляло 42,7%, в других же подопытных группах (III-IV) лабораторных животных изменения этого показателя наоборот имели значительное снижение соответственно на 97,5% и 67,0% ( $p < 0,05$ ). По сравнению с результатом у крыс II группы, ФЧ в III группе снижалось на 41,7%, в IV группе – на 19,9%, и лишь в V группе возрастало на 98,8% (рисунок 25). При сравнении значений показателя абсолютный фагоцитарный показатель (АФП) следует отметить, что только в III группе крыс изменения значения этого показателя, по сравнению с контролем, не обладали статистической достоверностью ( $p > 0,05$ ), в других же подопытных группах (IV и V группы) в крови у лабораторных животных его значение значительно превышало таковое у контрольных крыс. Так, в IV группе крыс превышение составляло 79,9%, в V группе – 124,0%. Следовательно, под влиянием иммуномодулятора полиоксидоний у белых крыс отмечается усиление фагоцитарной активности нейтрофилов, особенно показателя количество активных фагоцитов, который возрастает в крови крыс во всех подопытных группах, но это увеличение остается в пределах нормативных значений для этого вида животных.

Анализ результатов исследования, касающихся изучения содержания основных иммуноглобулинов в сыворотке крови у контрольных и подопытных животных показал, что во всех группах подопытных крыс отмечалось увеличение уровня содержания в сыворотке крови IgA и IgG ( $p < 0,05$ ). Так, в III группе лабораторных животных увеличение уровня IgA в сыворотке крови, по сравнению с крысами

Таблица 5 - Значения иммунологических показателей в крови крыс после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической, малых и сверхмалой дозах

Показатели	Единицы измерения	Контроль с бидист. водой	Название дозы (концентрация), суточная в 1 мл			
			терапевтическая доза	малая I $1 \times 10^{-6}$ мг/мл	малая II $1 \times 10^{-9}$ мг/мл	сверхмалая $1 \times 10^{-14}$ мг/мл
КАФ	АЧ $\times 10^9$ /л	0,90 $\pm$ 0,11	1,83 $\pm$ 0,14*	1,66 $\pm$ 0,09*	1,82 $\pm$ 0,15*	1,94 $\pm$ 0,16*
ФП	%	73,00 $\pm$ 1,02	87,00 $\pm$ 1,73*	72,00 $\pm$ 1,53	65,00 $\pm$ 2,77	88,33 $\pm$ 1,92*
ФЧ	м.г.	7,90 $\pm$ 0,57	5,67 $\pm$ 0,40	4,00 $\pm$ 0,85	4,73 $\pm$ 0,97	11,27 $\pm$ 2,23
АФП	усл. ед.	7,11 $\pm$ 0,53	27,98 $\pm$ 1,61*	8,78 $\pm$ 2,23	12,79 $\pm$ 1,66*	15,93 $\pm$ 2,07*
Jg A	г/л	0,05 $\pm$ 0,01	0,39 $\pm$ 0,03*	0,45 $\pm$ 0,12*	0,19 $\pm$ 0,03*	0,07 $\pm$ 0,02
Jg M	г/л	0,56 $\pm$ 0,07	1,80 $\pm$ 0,08	1,00 $\pm$ 0,12	0,50 $\pm$ 0,10	0,40 $\pm$ 0,04
Jg G	г/л	3,78 $\pm$ 0,21	12,95 $\pm$ 0,24*	12,79 $\pm$ 0,45*	12,10 $\pm$ 0,56*	11,43 $\pm$ 0,15*
Уровень комплемента по 50% гемолизу	HE CH 50	56,00 $\pm$ 1,54	83,33 $\pm$ 2,45*	88,67 $\pm$ 3,94*	77,33 $\pm$ 5,38*	64,67 $\pm$ 0,15*
ЦИК	ед.	0,020 $\pm$ 0,002	0,066 $\pm$ 0,004*	0,024 $\pm$ 0,006	0,027 $\pm$ 0,005	0,053 $\pm$ 0,001*

\* -  $p < 0,05$

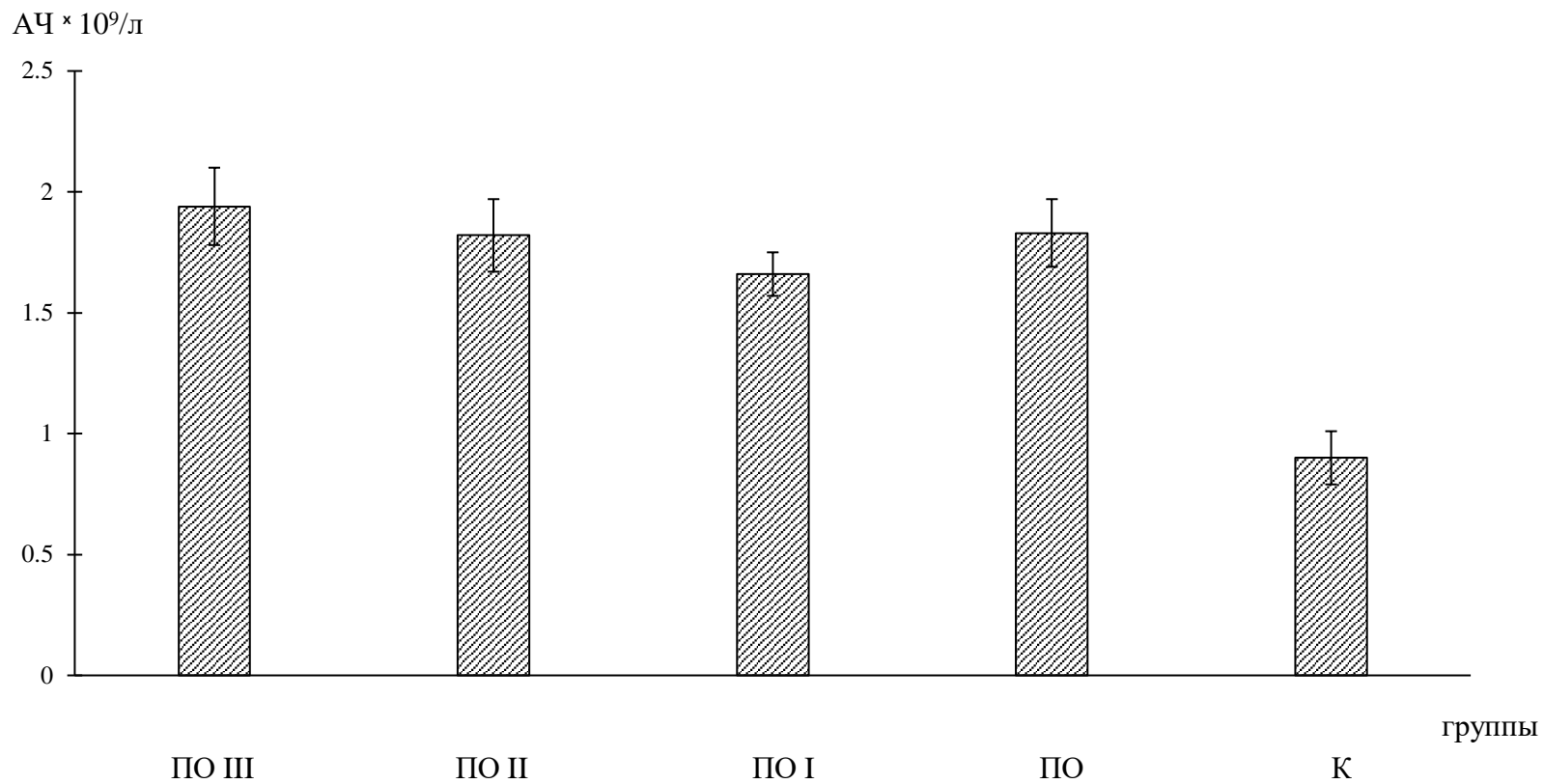


Рисунок 24 - Значения показателя количество активных фагоцитов в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и II) и сверхмалой (ПО III) дозах.

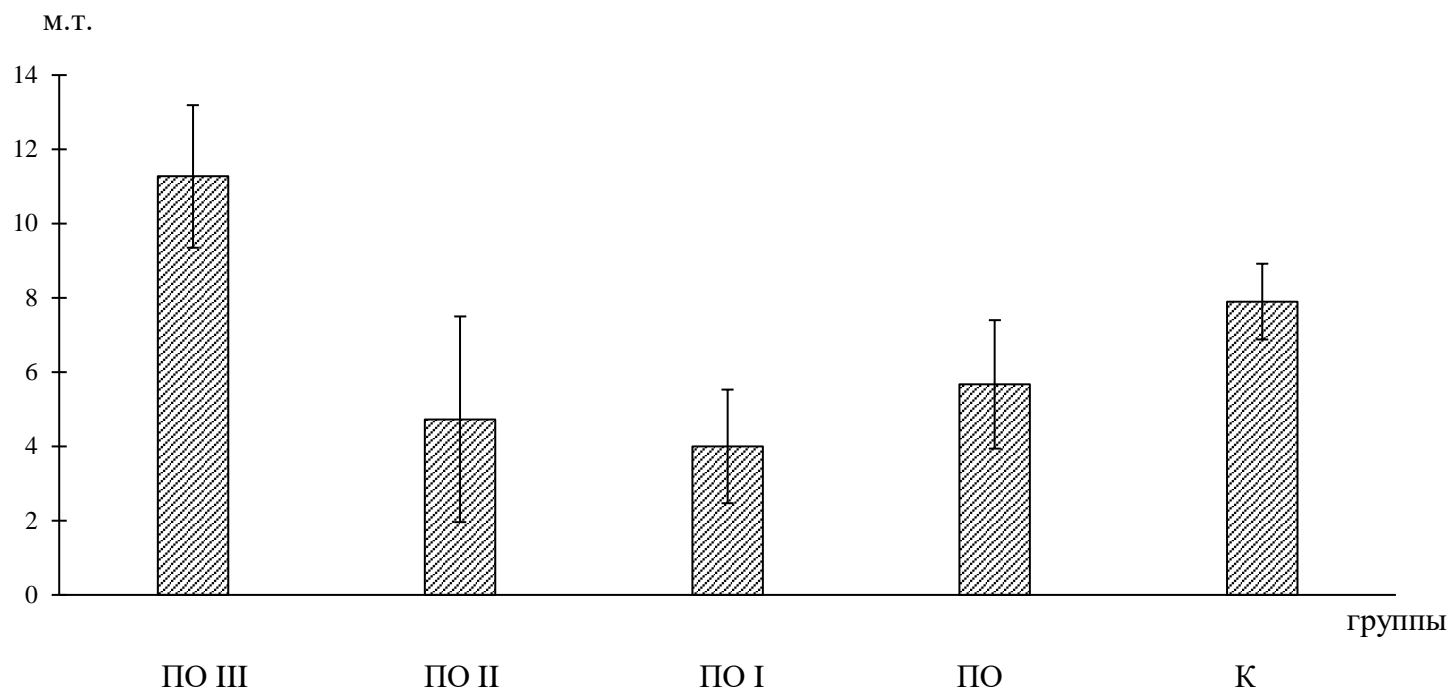


Рисунок 25 - Значения показателя фагоцитарное число в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и II) и сверхмалой (ПО III) дозах.

контрольной группы, было в 9 раз, в IV – в 3,8 раза и в V группе крыс – на 40,0% больше (таблица 5, рисунок 26). Значимое увеличение содержания основных иммуноглобулинов в крови крыс было отмечено нами и в отношении IgG. Так, в III группе лабораторных животных, по сравнению с контролем, уровень IgG повысился в 3,4 раза, в IV – в 3,2 раза и в V группе – в 3,0 раза (рисунок 27). Что касается содержания в сыворотке крови IgM, то повышение его уровня было отмечено только у животных III группы, в то время как у крыс IV и V групп выявлено снижение значения этого показателя. Так, в III группе крыс было отмечено повышение значения показателя уровень содержания в сыворотке крови IgM на 78,6%, а в IV и V группах - снижение соответственно на 10,7% и на 28,6%. Сравнение полученных результатов уровня содержания основных иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови у крыс, получавших малые и сверхмалую дозы водного раствора полиоксидония с таковыми у животных II группы показало следующую картину. Что касается IgA, то было установлено, что у лабораторных животных II группы его уровень в сыворотке крови превосходит таковой у крыс IV и V групп соответственно на 105,3% и более чем в 4,5 раза, но составляет меньшую величину, чем у крыс III группы на 15,4%. В отношении уровня содержания в сыворотке крови IgM следует отметить, что значение этого показателя в крови крыс II группы было более высоким по сравнению с его значением в крови крыс III-V подопытных групп. Так, в III группе крыс понижение уровня содержания в сыворотке крови IgM, по сравнению с результатом во II группе, составило 80,0%, в IV группе – 260% и в V группе – 350%. Что касается IgG, то изменения значения этого показателя, по сравнению с таковым в сыворотке крови крыс III-V групп, находились на минимальном уровне. Так, в III группе лабораторных животных было отмечено уменьшение уровня IgG в сыворотке крови, по сравнению с его значением у крыс II группы на 1,2%, в IV группе – на 7,0% и в V группе – на 13,3%.

Таким образом, содержание основных IgA, IgM и IgG в сыворотке крови у подопытных крыс превышало их уровень у контрольных животных. Среди всех подопытных крыс, получавших малые и сверхмалую дозу полиоксидония, наибольший уровень IgA, IgM и IgG в сыворотке крови был выявлен у животных III группы, в двух других группах крыс он был меньшим. Только уровень IgA в III группе крыс был более высоким, чем таковой у животных II группы, уровень же двух других иммуноглобулинов в IV и V группе имел более низкие значения, чем у крыс II группы.

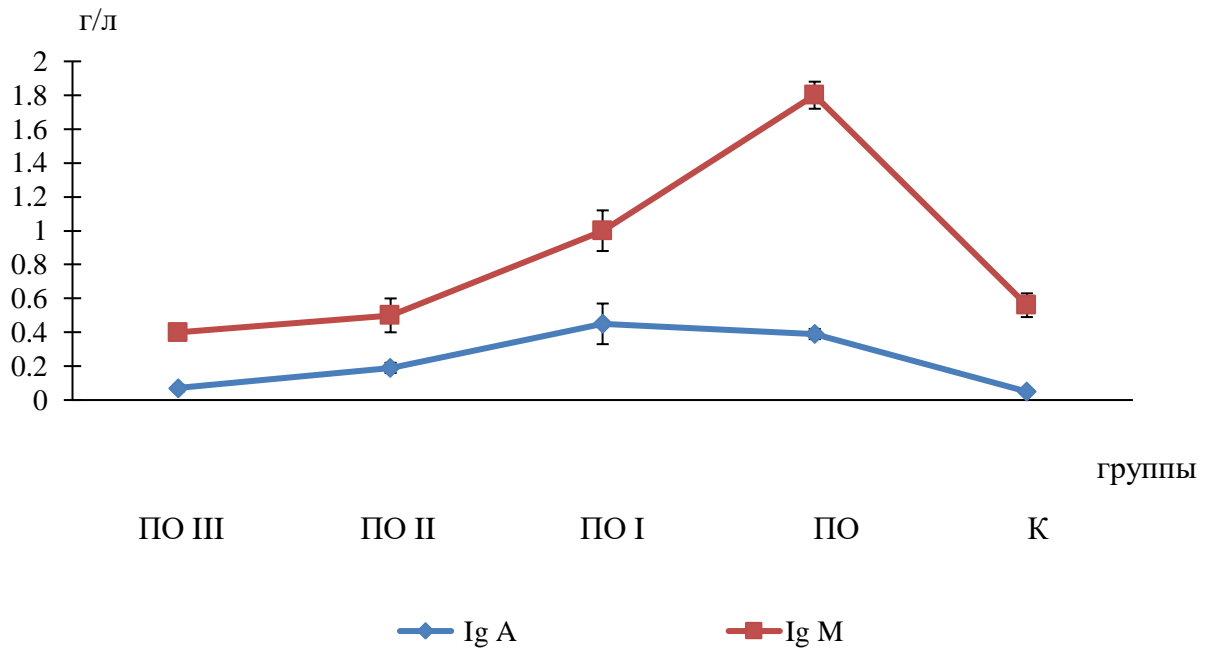


Рисунок 26 - Значения IgA и IgM в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и II) и сверхмалой (ПО III) дозах.

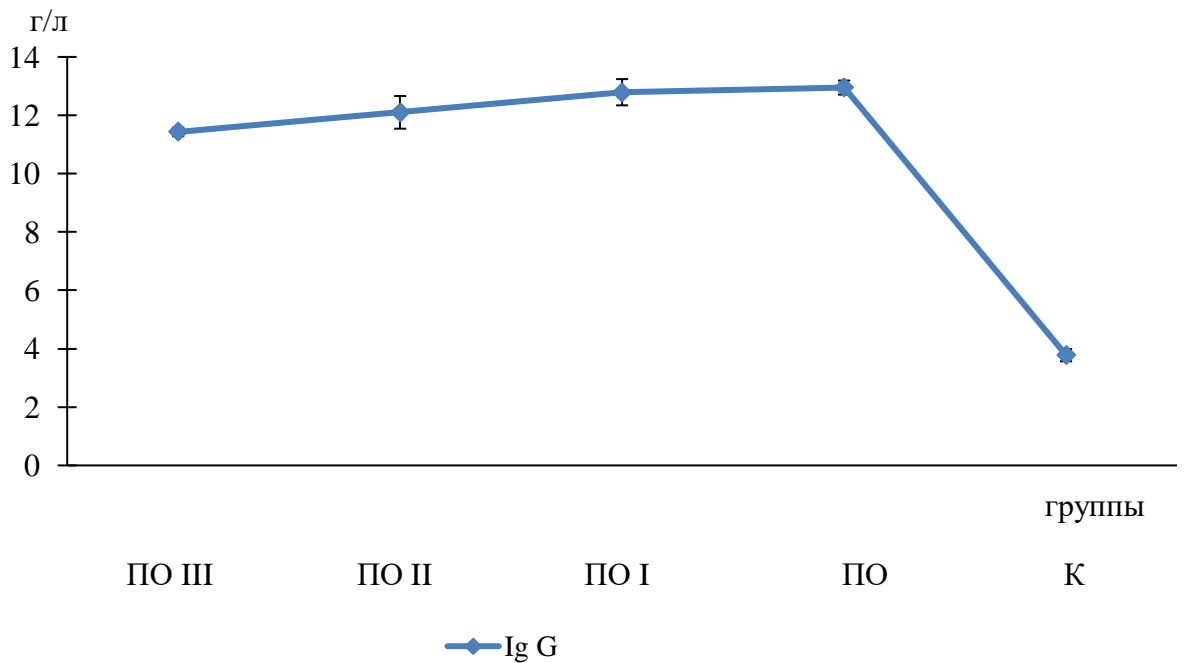


Рисунок 27– Значения IgG в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и II) и сверхмалой (ПО III) дозах.

При изучении показателя уровень комплемента по 50% гемолизу в сыворотке крови контрольных и подопытных крыс было установлено, что во всех подопытных группах лабораторных животных отмечались более высокие его значения, чем в контроле. Так, наиболее высокий уровень его содержания был характерен для лабораторных животных III группы и составлял  $88,67 \pm 3,64$  ед., а наименьший - в V группе –  $64,67 \pm 4,26$  ед. (таблица 5). Выражение этого показателя у лабораторных животных III группы было на 58,3% больше, чем в контроле, а в IV и V группах – соответственно на 38,1% и 15,5% (рисунок 28). По сравнению с уровнем комплемента по 50% гемолизу в сыворотке крови у лабораторных животных II группы, в III-V группах крыс отмечалось разнонаправленное изменение. Так, в III группе крыс его уровень в сыворотке крови был большим на 6,4%, чем у крыс II группы, в двух других группах (IV и V группы) его уровень был соответственно на 14,2% и 28,8% меньше. Следовательно, наименьший уровень комплемента по 50% гемолизу среди всех исследованных подопытных групп лабораторных животных отмечался нами в V группе крыс, но, тем не менее, он был более высоким, чем в контроле, превышая его значение на 15,5%.

Что касается изменений в сыворотке крови содержания циркулирующих иммунных комплексов после внутримышечного введения лабораторным животным малых и сверхмалой дозы полиоксидония, то во всех подопытных группах крыс отмечалось более высокое значение этого показателя. Так, в III группе крыс превышение, по сравнению с контролем, составило 20,0%, в IV группе – 35% и в V группе – 165% (таблица 5). Анализ результатов показателя содержание циркулирующих иммунных комплексов, отмеченных у крыс III-V групп, показал, что по сравнению с таковым у лабораторных животных II группы отмечались более низкие его значения. Так, в III группе лабораторных животных это снижение составило 175%, в IV – 144,4% и в V группе – 24,5%. Следовательно, основываясь на полученных нами результатах исследования, следует отметить, что наиболее высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у подопытных лабораторных животных отмечается у крыс V группы ( $p < 0,05$ ), у которых он значительно превышает его значение у контрольных крыс и наиболее приближен к его значению у крыс II группы, которым внутримышечно вводили терапевтическую дозу иммуномодулятора полиоксидония.

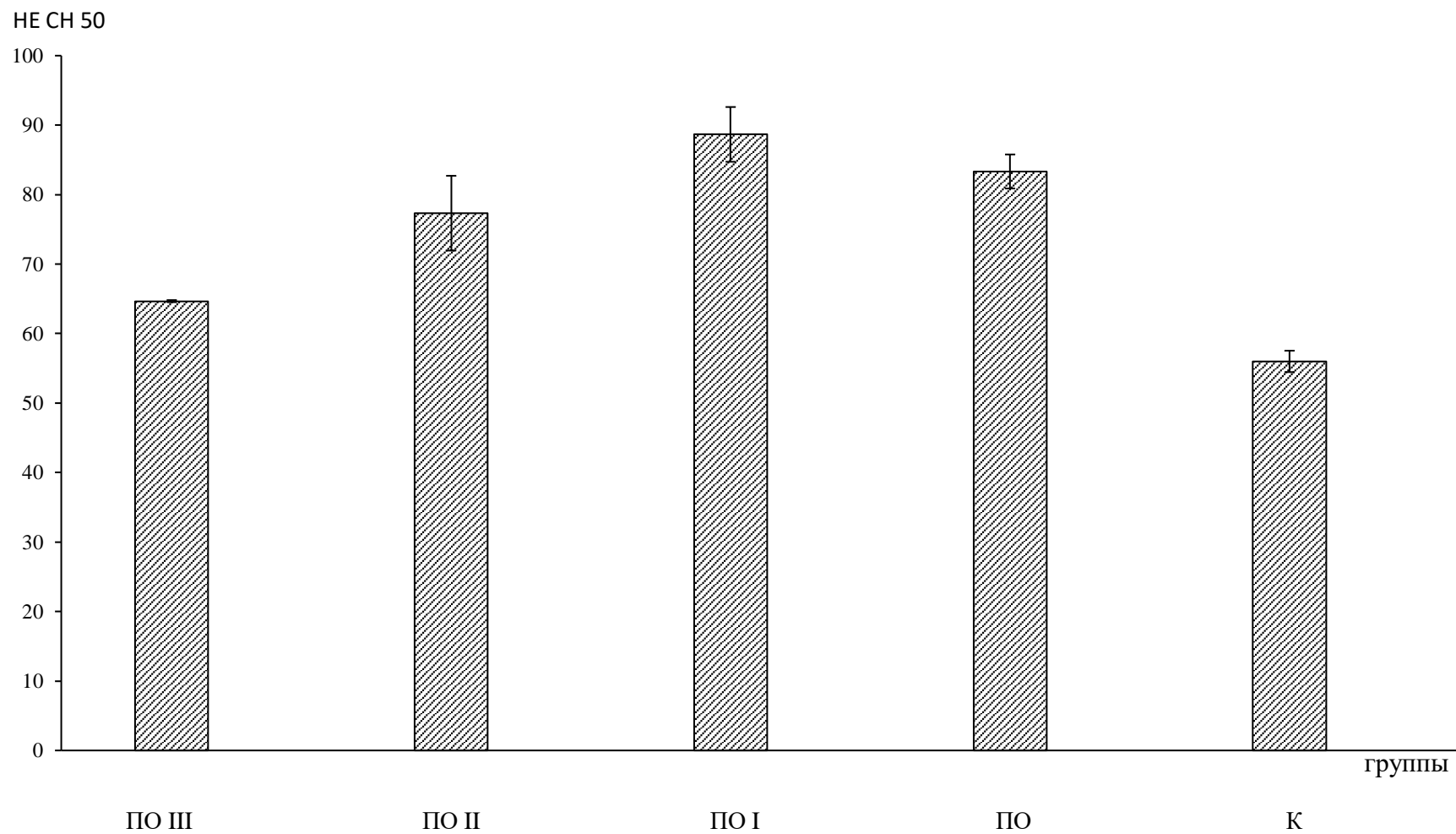


Рисунок 28 - Уровень комплемента в сыворотке крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и II) и сверхмалой (ПО III) дозах.



### 3.4 Влияние водных растворов димефосфона в малой и сверхмалой дозах на лабораторных животных

При изучении уровня общего белка в сыворотке крови контрольных и подопытных животных было выяснено, что в группах крыс с введением малой ( $2 \times 10^{-2}$  мг/мл) и сверхмалой ( $2 \times 10^{-12}$  мг/мл) доз димефосфона происходит повышение его уровня. Наиболее высокий уровень общего белка в сыворотке крови подопытных животных был отмечен у крыс после введения сверхмалой дозы ДФ, у которых он превышал значения этого показателя у контрольных животных на 26%. Несколько в меньшем количестве произошло увеличение уровня белка в VII группе (малая доза), в которой его уровень у крыс, по сравнению с контролем, увеличился на 11,7% (таблица 6). При сравнении результатов уровня общего белка в сыворотке крови у животных VII и VIII групп с таковым у крыс VI группы (терапевтическая доза) следует отметить, что при введении малой дозы водного раствора ДФ уровень общего белка у животных VII группы повысился на 28,0%, а в VIII группе – на 44,4%.

При исследовании показателя количество эритроцитов в крови крыс было выяснено, что их количество у животных подопытных групп, по сравнению с контролем, изменяется разнопланово. Так, в VII группе количество эритроцитов в крови понижается на 17,8%, а в VIII группе животных происходит повышение значения этого показателя на 0,5%. По сравнению с результатом в VI группе (терапевтическая доза), в VII и VIII группах отмечается повышение численности эритроцитов в крови. Так, в VII группе это повышение составило 4,7%, а в VIII группе – 24,0%.

В отношении уровня гемоглобина в крови у контрольных и подопытных животных, можно отметить следующее. В обеих подопытных группах, по сравнению с контролем, отмечается уменьшение уровня содержания в крови гемоглобина. Так, у животных VII группы уровень гемоглобина, по сравнению с контролем, снижался на 10,6%, а в VIII группе на 2,5%. При сравнении с результатом у животных VI группы, у крыс VII группы отмечалось повышение его уровня в крови на 17,6%, а в VIII группе – на 25,9%. Изменения СОЭ в крови подопытных животных характеризовались повышением его значения в обеих группах, по сравнению с контролем. Так, в VII группе повышение составило 36,4%, в VIII группе – 9,1% (таблица 6). По сравнению с результатом у животных VI группы, в VII группе изменений у крыс не наблюдалось, а

Таблица 6 - Значения гематологических и биохимических показателей крови у крыс после внутримышечного введения им водных растворов димефосфона в терапевтической, малой и сверхмалой дозах

Показатели	Единицы измерения	Контроль с бидист. водой	Название дозы (концентрация), суточная в 1 мл		
			терапевтическая доза	малая доза $2 \times 10^{-2}$ мг/мл	Сверхмалая доза $2 \times 10^{-12}$ мг/мл
Группы:		I	VI	VII	VIII
Общий белок	г/л	52,20±1,23	45,56±1,97	58,30±2,04*	65,80±2,45*
Эритроциты	АЧ×10 <sup>12</sup> /л	5,49±0,14	4,45±0,29	4,66±0,23	5,52±0,41
Гемоглобин	г/л	147,60±5,70	114,40±7,40	133,50±3,37	144,00±4,48
СОЭ	мм/час	1,10±0,14	1,50±0,12*	1,50±0,18*	1,20±0,15
Лейкоциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	4,42±0,36	5,84±0,32*	5,53±0,41*	5,48±0,37*
Нейтрофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	1,27±0,21	1,63±0,20	1,45±0,27	2,05±0,24*
Нейтрофилы	%	28,73±1,25	28,00±1,60	26,22±2,55	37,41±2,35*
Эозинофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,09±0,01	0,06±0,01	0,09±0,01	0,050±0,003
Эозинофилы	%	2,04±0,22	1,02±0,12	1,62±0,25	0,90±0,14
Базофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,020±0,002	0	0	0
Базофилы	%	0,45±0,05	0	0	0
Лимфоциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	2,84±0,07	3,97±0,19*	3,86±0,34*	3,29±0,03*
Лимфоциты	%	64,26±1,91	67,98±2,07*	69,80±2,96*	60,04±2,10
Моноциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,20±0,03	0,18±0,03	0,13±0,02	0,09±0,02
Моноциты	%	4,52±0,05	3,00±0,22	2,36±0,31	1,65±0,17
НЛО	индекс	0,45±0,05	0,41±0,03	0,37±0,04	0,62±0,05*
НМО	индекс	6,35±0,37	9,06±0,43*	11,15±1,03*	22,78±1,09*

\* - p<0,05

СОЭ находилась на одном уровне, в VIII группе отмечалось снижение значения показателя на 20%.

Количество лейкоцитов в крови у крыс в VII и VIII группах было больше, чем у контрольных животных. Так, в VII группе превышение составило 25,1%, а в VIII группе –24,0%. По сравнению с результатом у животных VI группы, в VII группе отмечалось снижение количества лейкоцитов на 5,6%, а в VIII группе - на 6,6%.

При анализе соотношения отдельных видов клеток в лейкограмме подопытных животных следует отметить, что в обеих группах наблюдалось повышение количества нейтрофилов в крови на литр крови, по сравнению с контролем. Так, в VII группе это повышение составило 14,2%, а в VIII группе – 61,4%. По сравнению с количеством нейтрофилов в крови у животных VI группы, в VII группе происходит снижение их численности на 12,4%, а в VIII группе, наоборот, повышение их количества на 25,8% (рисунок 29). Анализ процентного отношения нейтрофилов в лейкограмме у подопытных и контрольных животных показал, что у первых, по отношению ко вторым, происходят разноплановые изменения (рисунок 30). Так, если у животных VII группы в лейкограмме, по сравнению с контролем, отмечалось уменьшение процентного отношения нейтрофилов на 9,6%, то в VIII группе, наоборот, происходит повышение их процентного отношения на 30,2%. По сравнению с результатом, отмечаемом у крыс VI группы, у животных VII группы происходит снижение процентного отношения нейтрофилов в лейкограмме на 6,8%, а в VIII группе, наоборот, повышение на 33,6%.

Лимфоциты среди лейкоцитов являются ведущими клеточными элементами крови. Так, количество лимфоцитов в крови у крыс подопытных групп имеет более высокие значения показателя, чем в контроле. По сравнению с контролем, количество лимфоцитов в крови животных VII группы увеличивается на 35,9%, а в VIII группе – на 15,8%. Если сравнивать значения показателя в крови у крыс в VII и VIII группах с таковым у животных VI группы, то следует отметить, что у животных VII группы количество лимфоцитов снижается на 2,8%, а в VIII группе – на 20,7%. Процентное отношение лимфоцитов в лейкограмме имеет несколько другие выражения, чем количество лимфоцитов в крови. Так, процентное отношение лимфоцитов в лейкограмме у крыс VII группы, по сравнению с контролем, повышается на 8,6%, а в VIII группе животных, наоборот, снижается на 7,0%. По сравнению с

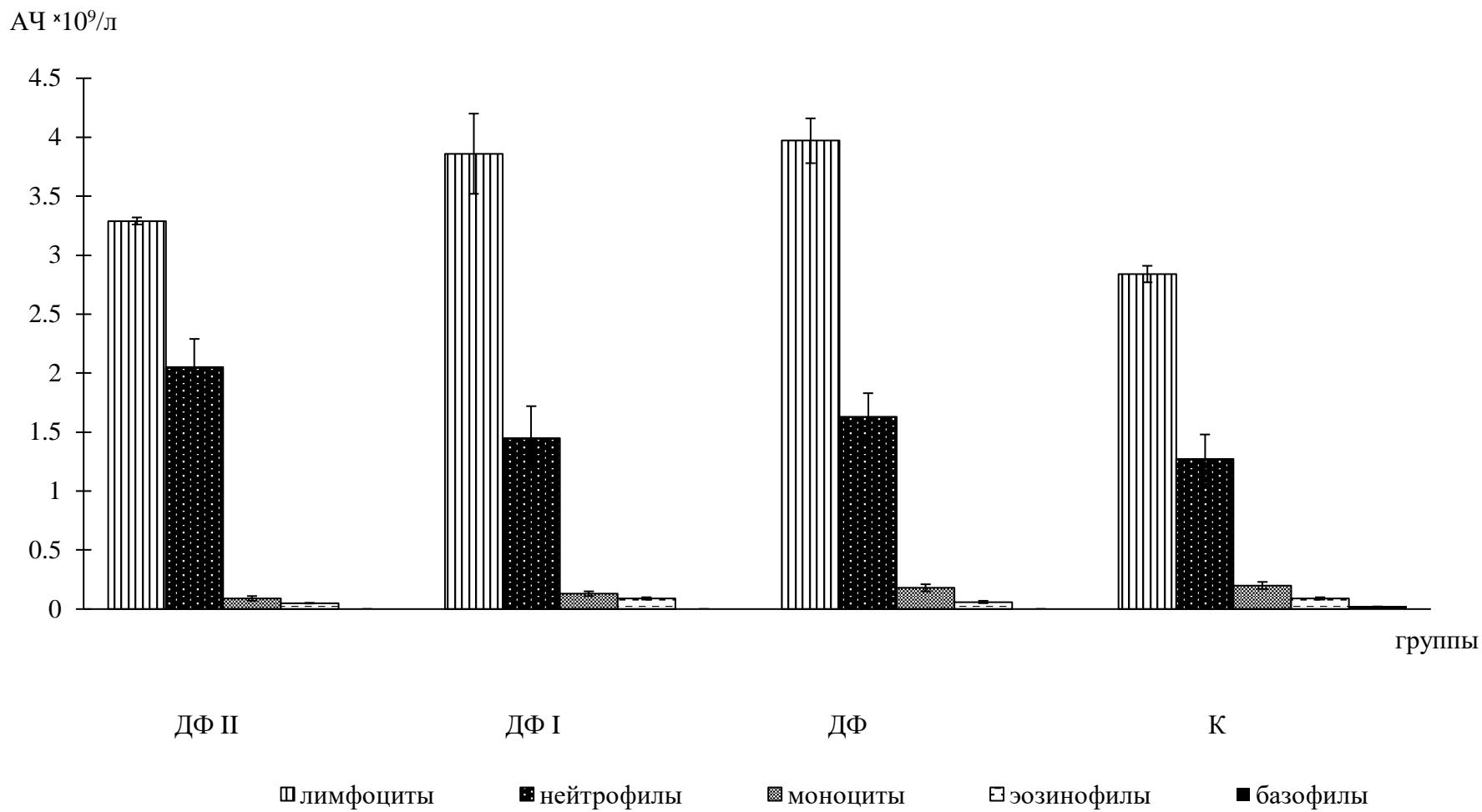


Рисунок 29- Количество клеток крови, составляющих лейкограмму, после раздельного внутримышечного введения крысам водного раствора димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах (К – контроль).

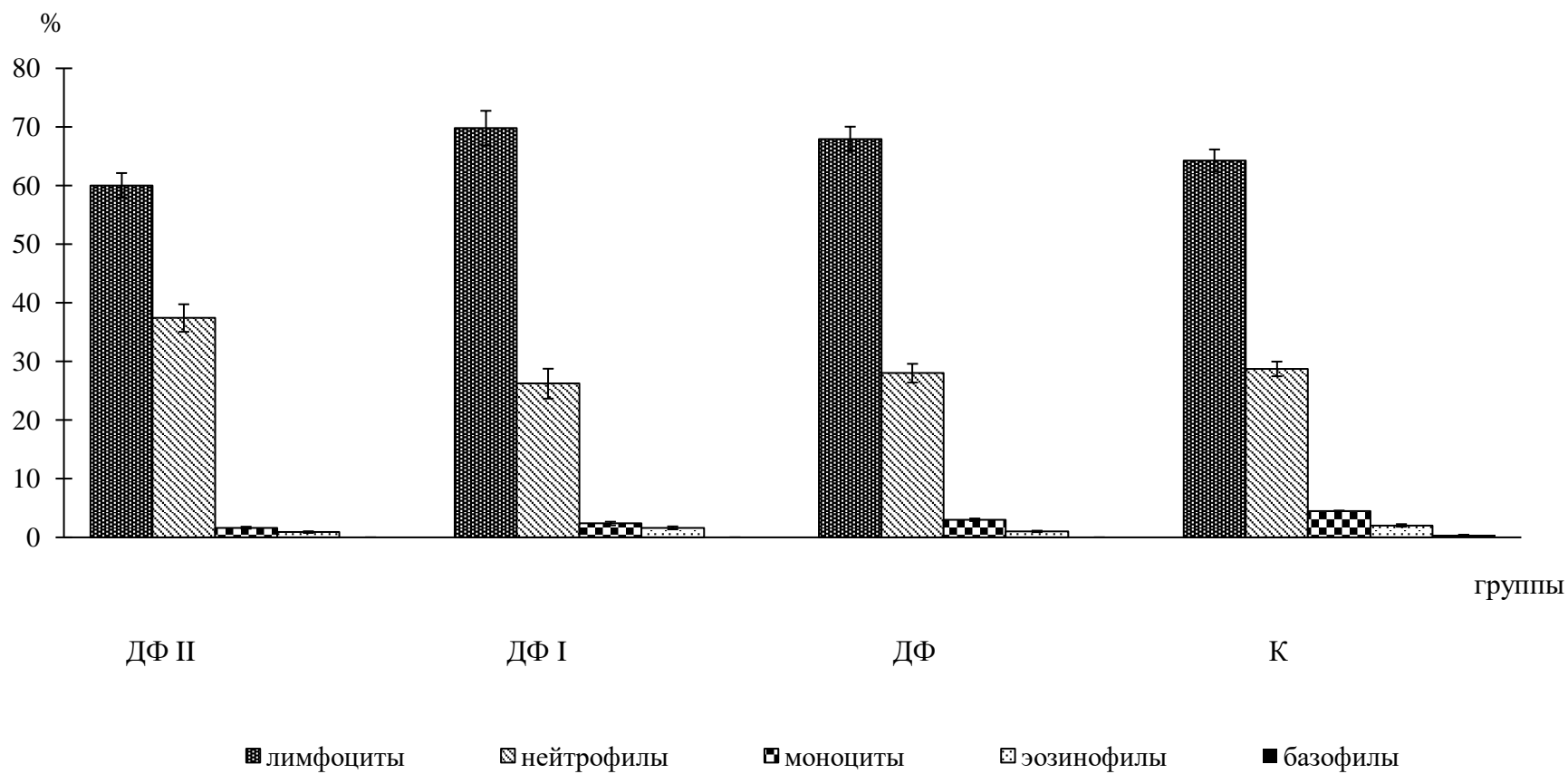


Рисунок 30 – Процентное отношение клеток крови, составляющих лейкограмму, после отдельного внутримышечного введения крысам водных растворов димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах (К – контроль).

результатом у крыс VI группы, у животных VII группы отмечается повышение значения этого показателя на 2,7%, а в VIII группе, наоборот, снижается на 13,2%.

Количество моноцитов в крови подопытных животных меньше, чем у контрольных крыс. Так, по сравнению с контролем, у животных VII группы количество моноцитов в крови снижается на 53,8%, в VIII группе – на 122,2%. Следует отметить, что у крыс VII группы, по сравнению с результатом у животных VI группы, количество моноцитов уменьшается на 38,5%, а в VIII группе – на 100,0%. Процентное отношение моноцитов в лейкограмме у контрольных крыс также было более высоким, чем у подопытных животных. Так, у животных VII группы процентное отношение моноцитов, по сравнению с контролем, снижается на 91,5%, а в VIII группе – на 173,9%. При сравнении процентного отношения моноцитов в лейкограмме у животных группы, где вводили терапевтическую дозу, следует отметить, что снижение значения этого показателя в VII группе составляет 27,1%, а в VIII группе – 81,8%.

Среди лейкоцитов эозинофилы и базофилы занимают незначительную часть, на уровне 2%. Количество эозинофилов в крови контрольных крыс составляет  $2,04 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$  (таблица 6). По сравнению с контролем, у крыс VII группы отмечался одинаковый уровень их содержания в крови, а в VIII группе – даже снижался на 80%. По сравнению с результатом у животных VI группы, в VII группе крыс происходит повышение их численности на 33,4%, а в VIII группе – снижение на 16,7%. Процентное отношение эозинофилов в лейкограмме у контрольных животных имело более высокое значение, по сравнению с таковым у животных VII и VIII групп. Так, в VII группе процентное отношение эозинофилов в лейкограмме уменьшалось на 25,9%, а в VIII группе – на 126,7%. По сравнению с результатом у животных VI группы, у крыс VII группы процентное отношение эозинофилов повышалось на 58,8%, а в VIII группе, наоборот, снижалось на 13,3%. Что касается базофилов, то в проведенных нами исследованиях у подопытных животных этот вид лейкоцитов не выявлялся, но они обнаруживались в крови у контрольных животных (таблица 6).

При исследовании индексов НЛО и НМО в крови подопытных и контрольных животных было отмечено, что изменение их значений происходит разнопланово. Так, если значение НЛО у крыс VII группы, по сравнению с контролем, снижалось на 21,6%, то в VIII группе крыс наоборот повышалось на 37,8%. При сравнении с результатом у крыс VI группы (терапевтическая доза) отмечалось повышение на 51,2% (рисунок 31).

Индекс нейтрофильно-моноцитарного отношения (НМО) в крови контрольных и подопытных животных характеризовался наиболее высоким его значением у подопытных животных. Так, если его значение у крыс VI группы составляло  $6,35 \pm 0,37$  (таблица 6), то у животных VII группы происходило повышение значения этого показателя на 75,6%, а в VIII группе крыс на 258,7%. Что касается сравнительного анализа результата в VI группе с таковым в VII и VIII группах, то ситуация с более высоким значением индекса нейтрофильно-моноцитарное отношение в группах с введением малой и сверхмалой доз водного раствора димефосфона сохранялась, как и в случае с контрольными животными. Так, у крыс VII группы повышение индекса НМО в крови, по сравнению с таковым у крыс VI группы, составляло 23,1%, а в VIII группе – 151,4% (рисунок 32).

При исследовании показателей клеточного и гуморального иммунитета у контрольных и подопытных животных было выявлено, что количество активных фагоцитов (КАФ) имеет наибольшую величину у животных VIII группы и составляет  $1,63 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$  (таблица 7). Значение показателя КАФ у крыс этой группы превышает таковое в контрольной группе на 81,1%. В противоположность животным этой группы, в VII группе с введением крысам малой дозы водного раствора ДФ отмечалось уменьшение значения показателя на 50,0%. При сравнении значения показателя у животных VI группы с таковым у крыс VII и VIII групп следует отметить, что в VII группе его значение находилось на одном уровне с КАФ у крыс VI группы, а в VIII группе этот показатель имел более высокое значение и превышал его значение в VI группе на 171,7% (рисунок 33). Относительное количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (ФП), был наиболее выражен у животных VII группы и составлял  $79,50 \pm 2,22\%$ , что на 8,9% было выше, чем у крыс VI группы. Что касается результата в VIII группе, то у животных из этой группы ФП почти равнялся ( $>1,1\%$ ) таковому у контрольных крыс. Изменения ФП у животных VII и VIII групп, по сравнению с таковым у крыс VI группы, соответствовали динамике его изменений с контрольными животными (таблица 7, рисунок 34). Среднее количество микробов (*St. aureus*), поглощенных одним нейтрофилом крови (ФЧ), по сравнению с контролем, имело более высокие значения показателя у крыс подопытных групп. Так, у животных VII группы превышение составляло 39,7%, по сравнению с контролем, а в VIII группе -

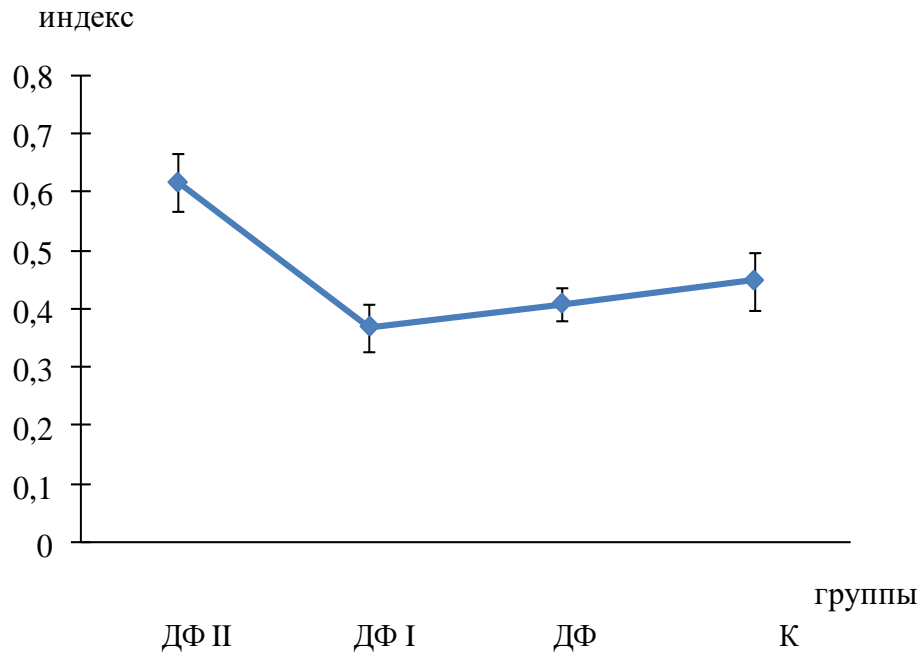


Рисунок 31 - Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах (К – контроль).

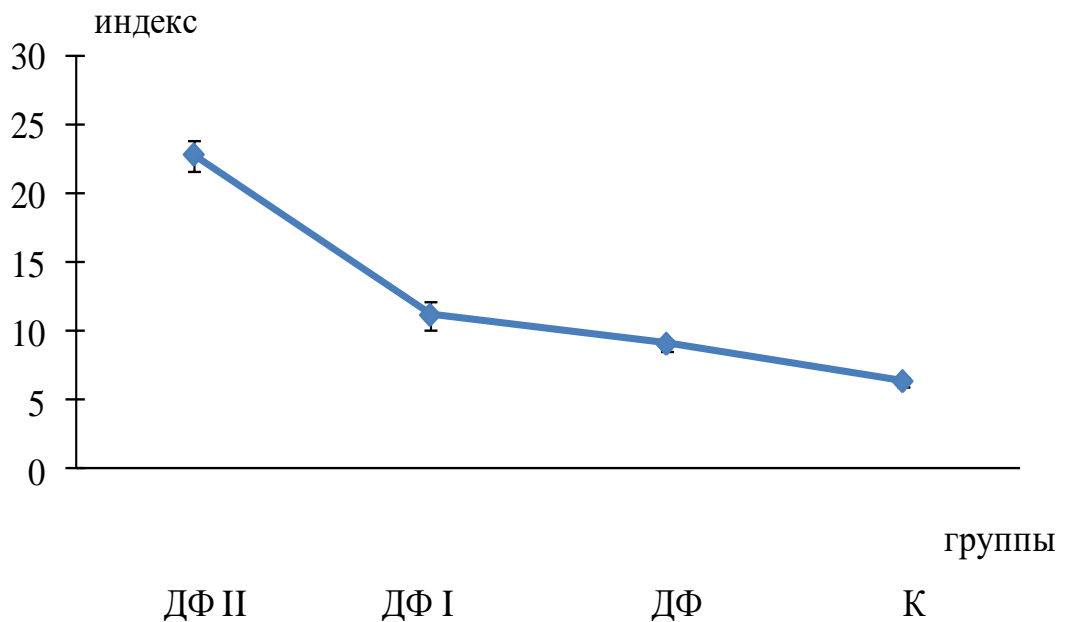


Рисунок 32 - Нейтрофильно-моноцитарное отношение в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах (К – контроль).



Таблица 7 - Значения иммунологических показателей в крови крыс после внутримышечного введения им водных растворов димефосфона в терапевтической, малой и сверхмалой дозах

Показатели	Единицы измерения	Контроль с бидист. водой	Название дозы (концентрация), суточная в 1 мл		
			терапевтическая доза	малая доза $2 \times 10^{-2}$ мг/мл	сверхмалая доза $2 \times 10^{-12}$ мг/мл
КАФ	АЧ $\times 10^9$ /л	0,90 $\pm$ 0,11	0,60 $\pm$ 0,05	0,60 $\pm$ 0,08	1,63 $\pm$ 0,19*
ФП	%	73,00 $\pm$ 1,02	69,80 $\pm$ 2,14	79,50 $\pm$ 2,22*	73,80 $\pm$ 3,52
ФЧ	м.т.	7,90 $\pm$ 0,57	6,60 $\pm$ 0,51	11,04 $\pm$ 0,85*	8,24 $\pm$ 0,34
АФП	усл. ед.	7,11 $\pm$ 0,53	3,71 $\pm$ 0,49	6,72 $\pm$ 0,74*.	14,39 $\pm$ 1,15
JgA	г/л	0,05 $\pm$ 0,01	2,15 $\pm$ 0,16	0,02 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01
JgM	г/л	0,56 $\pm$ 0,07	1,50 $\pm$ 0,14	0,45 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,08
Jg G	г/л	3,78 $\pm$ 0,21	12,91 $\pm$ 0,17	10,45 $\pm$ 0,46	10,24 $\pm$ 0,74
Уровень комплемента по 50% гемолизу	HE CH50	56,00 $\pm$ 1,54	65,27 $\pm$ 2,61	43,70 $\pm$ 2,42	88,60 $\pm$ 3,18
ЦИК	ед.	0,020 $\pm$ 0,002	0,037 $\pm$ 0,003	0,022 $\pm$ 0,002	0,020 $\pm$ 0,003

\* -  $p < 0,05$

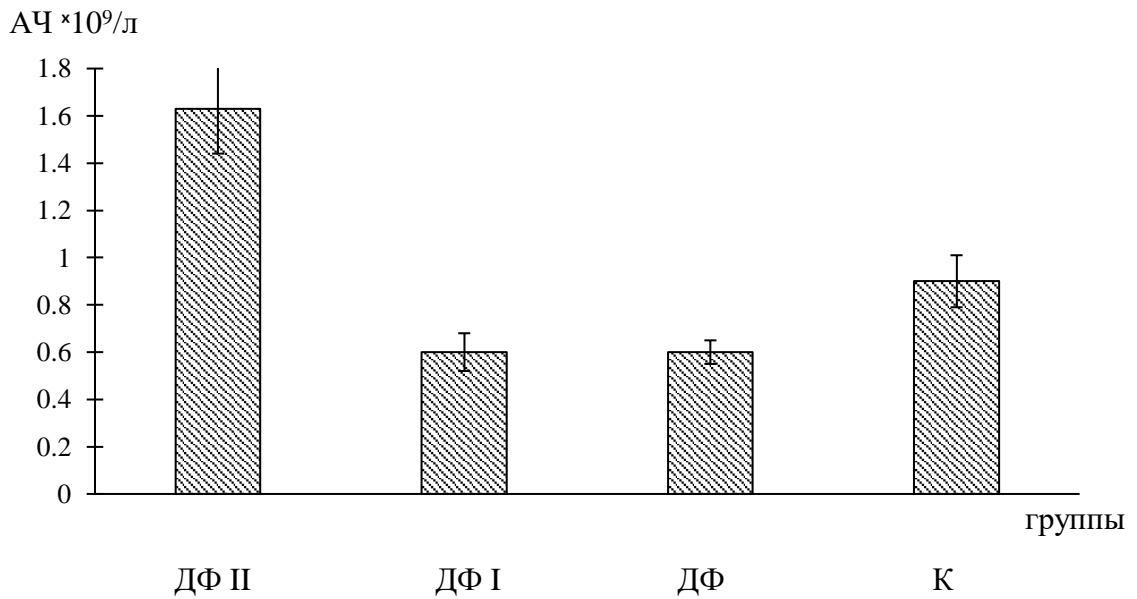


Рисунок 33– Количество активных фагоцитов в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах.

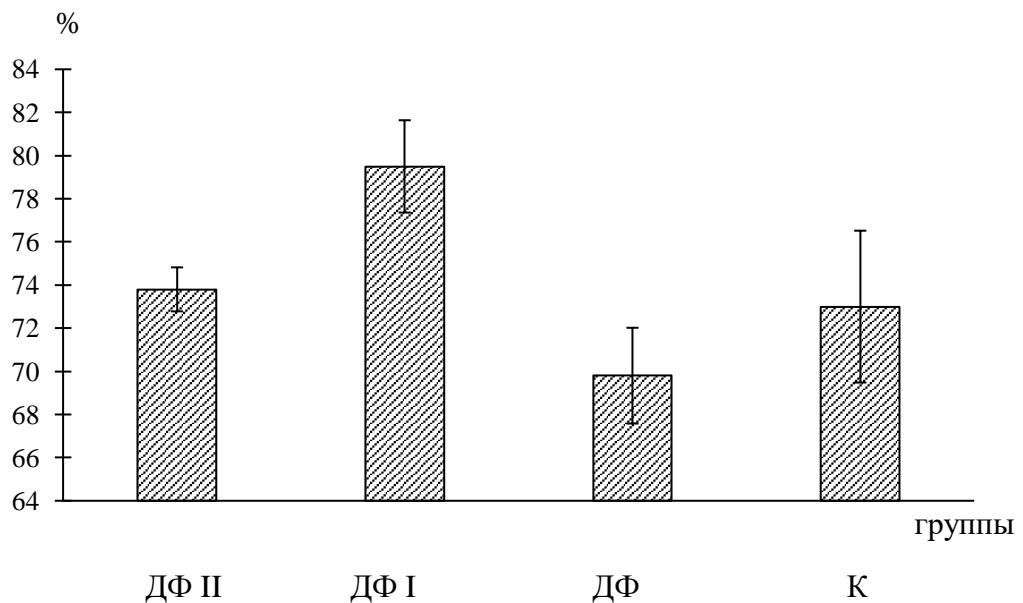


Рисунок 34 - Значения фагоцитарного показателя в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах.

4,3%. Изменения с результатом, который был выявлен у крыс VI группы, имели более высокие значения. Так, в VII группе подопытных крыс значение показателя ФЧ, по сравнению с таковым в VI группе, повышалось на 67,3%, а в VIII группе – на 24,8% (рисунок 35). Абсолютный фагоцитарный показатель был наиболее выражен у животных VIII группы и составлял  $14,39 \pm 1,15$  усл. ед. (таблица 7). Значение АФП в этой группе на 102,4% превышало таковой у крыс контрольной группы, а в VII группе, наоборот, отмечалось снижение значения этого показателя на 5,8%. При сравнении результатов у крыс обеих подопытных групп с АФП у животных VI группы следует отметить, что у последних его значение было намного ниже, а именно, на 81,1%, по сравнению с результатом у крыс VII группы, и на 287,9% меньше, чем у крыс VIII группы (рисунок 36).

При изучении показателей, характеризующих гуморальный иммунитет в организме, было выявлено, что уровень содержания IgA в сыворотке крови был наибольшим у крыс контрольной группы и составлял  $0,05 \pm 0,01$  г/л. У подопытных животных VII и VIII групп значения этого показателя были сходными и по сравнению с результатом у крыс контрольной группы характеризовались значительно меньшей величиной, снижаясь в 2,5 раза (таблица 7). По сравнению с результатом у крыс VI группы уровень содержания в сыворотке крови IgA у животных VII и VIII групп еще больше снижался, чем по сравнению с результатом у контрольных крыс. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении IgM (рисунок 37). Наиболее высокие значения при исследовании этого показателя соответствовали животным контрольной группы и составляли  $0,56 \pm 0,07$  г/л, что на 24,4% превышало уровень содержания IgM в сыворотке крови у крыс VII группы и на 133,3% - в VIII группе. По сравнению с результатом у животных VI группы, также отмечались более низкие значения этого показателя, а его уменьшение по группам соответственно составляло в 3,3 и в 6,2 раза. Что касается содержания в сыворотке крови IgG, то динамика изменений этого иммуноглобулина была несколько иной, а именно, у подопытных животных отмечались более высокие значения этого показателя (рисунок 38). Так, превышение уровня IgG в сыворотке крови у крыс VII группы, по сравнению с контролем, составляло 2,8 раза, а в VIII группе – 2,7 раза. По сравнению с результатом у животных VI группы, у подопытных крыс VII и VIII групп содержание основных иммуноглобулинов (IgA, IgM и IgG) в крови имели более низкие значения (таблица 7).

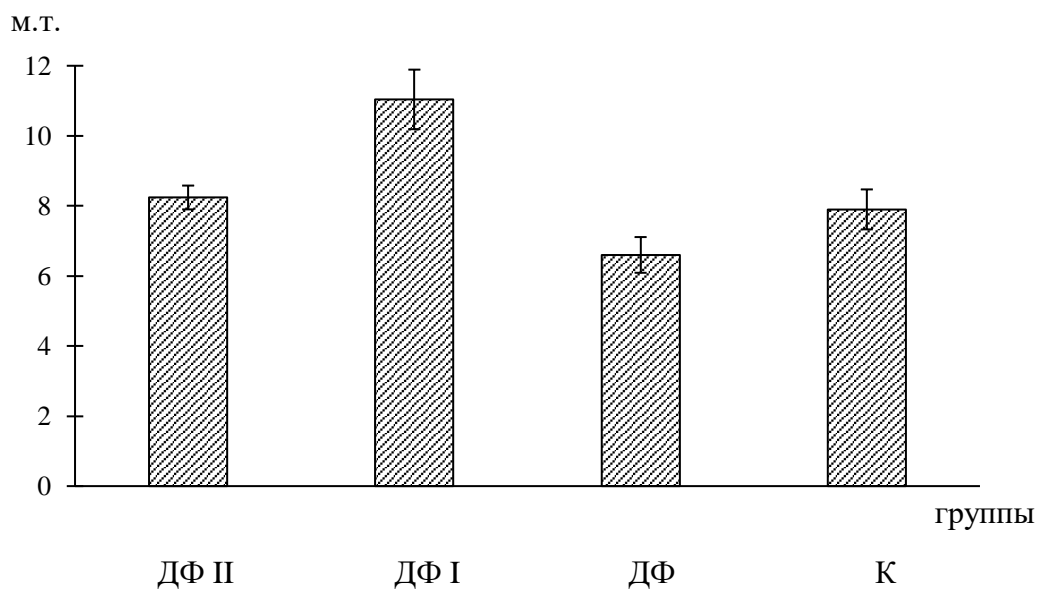


Рисунок 35 - Значения фагоцитарного числа крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах.

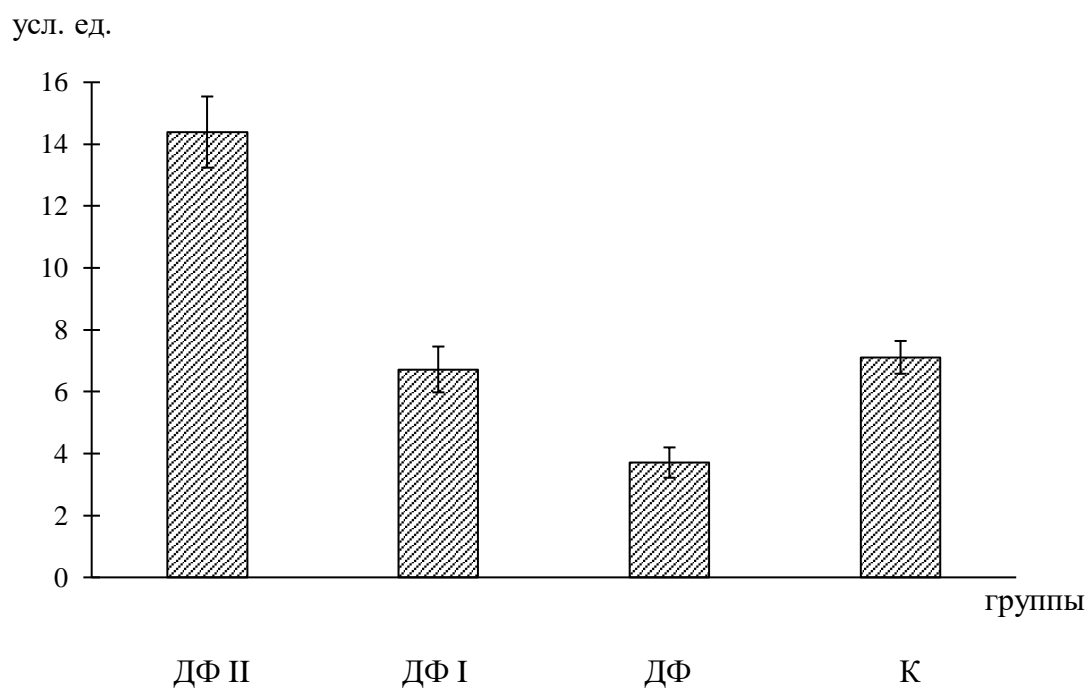


Рисунок 36 - Значения абсолютного фагоцитарного показателя в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах.

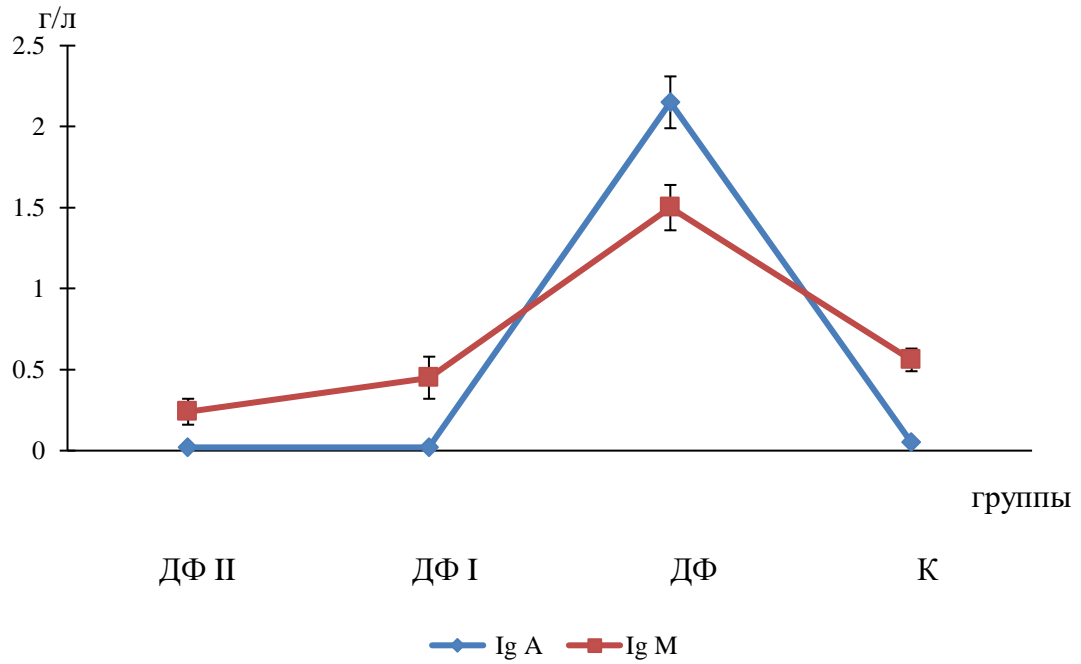


Рисунок 37 - Значения показателей IgA и IgM в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водного раствора димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах.

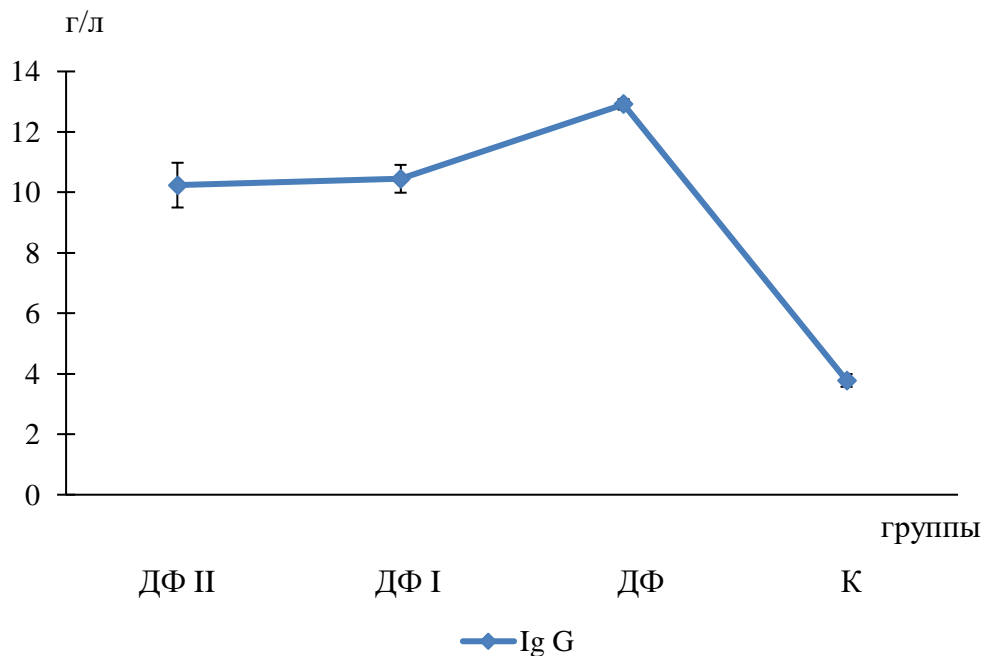


Рисунок 38 - Значения показателя IgG в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водного раствора димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах.

При изучении изменений показателя уровень комплемента по 50% гемолизу в сыворотке крови контрольных и подопытных животных следует отметить, что наиболее высокий уровень был характерен для животных VIII группы и составлял  $88,60 \pm 3,18$  ед., а наименьший - в VII группе. По сравнению с результатом у контрольных животных, у крыс VII группы отмечалось уменьшение значения показателя на 28,1%, а у животных VIII группы, наоборот, значение этого показателя возрастало на 58,2%. По сравнению с результатом у животных VI группы у подопытных крыс VII и VIII групп отмечались разноплановые изменения, как и в случае с контрольными животными. Так, у крыс VII группы происходило уменьшение величины показателя на 49,3%, а у животных VIII группы, наоборот, значение показателя возрастало на 35,7%.

Таким образом, наименьший уровень комплемента по 50% гемолизу среди всех групп отмечался в VII группе, уступая его выражению в контрольной группе, в VIII же группе крыс, наоборот, значение показателя было самым высоким и превышало его выражение в контрольной группе животных. Что касается изменений в сыворотке крови уровня содержания циркулирующих иммунных комплексов, то наибольшее выражение этого показателя отмечалось у крыс VII группы и превышало его значение у контрольных животных на 10,0%. В отношении результата у животных VIII группы следует отметить, что он соответствовал таковому у контрольных крыс. По сравнению с величиной показателя ЦИК у крыс VI группы, у животных VII и VIII групп отмечалось его снижение соответственно на 68,2% и 85,0%. Следовательно, уровень содержания ЦИК в сыворотке крови контрольных и подопытных животных (VII и VIII группы) находился примерно на одном уровне и не имел резких различий, при этом различие с крысами из VI группы было значимым ( $p < 0,05$ ).

### 3.5 Влияние сочетанного применения водных растворов полиоксидония и димефосфона в малых дозах на лабораторных животных

Проведенное исследование по сочетанному введению белым крысам малых доз полиоксидония и димефосфона позволило выявить следующие особенности влияния водных растворов этих препаратов при совместном введении. Для выявления активности влияния сочетанного введения ПО+ДФ на организм животных в качестве

групп сравнения были взяты такие, где вводились отдельно растворы этих препаратов в малой дозе, а также контрольная группа с введением крысам бидистиллированной воды.

При изучении уровня общего белка в сыворотке крови у контрольных и подопытных лабораторных животных было выяснено, что у крыс IX группы, по сравнению с контролем, повышалось его содержание на 11,8% (таблица 8). При сравнении полученного результата в этой группе с отдельным применением малых доз полиоксидония (III группа) и димефосфона (VII группа) следует отметить, что уровень общего белка в группе крыс с сочетанным введением препаратов превышал таковой у крыс III группы на 2,3%, а по сравнению с животными VII группы находился почти на одном уровне ( $p > 0,05$ ).

При подсчете количества эритроцитов в крови подопытных животных установлено, что их количество у крыс IX группы было выше, чем в контроле на 3,3%. При сравнении этого показателя у животных IX группы с результатами, полученными в III и VII группах крыс видно, что в первом случае количество эритроцитов в крови возрастает на 35,0%, а во втором – на 21,7%. Что касается содержания гемоглобина, то его уровень в крови у животных IX группы превышал таковой у контрольных крыс на 3,4%. По сравнению с величиной этого показателя у крыс III и VII групп происходило его возрастание только по сравнению с крысами VII группы (на 14,3%), а у животных III группы значения показателя были равнозначными ( $p > 0,05$ ).

Показатель СОЭ в крови животных IX группы характеризовался снижением его значения, по сравнению с контролем, на 10,0%. При сопоставлении результатов у животных IX группы с таковыми у крыс III и VII групп отмечаем, что в обоих случаях у последних происходило возрастание значения СОЭ соответственно в 2,3 и 1,5 раза.

Количество лейкоцитов в крови у животных IX группы составляет  $10,37 \pm 1,17 \times 10^9/\text{л}$  (таблица 8), и по сравнению с контролем в этой группе отмечалось возрастание их численности в 2,3 раза. При сравнении показателя количество лейкоцитов в крови у животных IX группы с таковым у крыс III и VII групп следует отметить, что в обеих группах отмечалось снижение его значения соответственно на 17,8% и 87,5%.

Подсчет количества видов лейкоцитов в крови и их процентное отношение в лейкограмме у крыс IX группы показало следующее. Так, по сравнению с контролем, у животных IX группы количество нейтрофилов в крови увеличивалось в 2,2 раза, а их процентное отношение в лейкограмме, наоборот, снижалось на 7,2% (рисунок 39, 40).

Таблица 8 - Значения гематологических и биохимических показателей у крыс после сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона

Показатели	Единицы измерения	Контроль с бидист. водой	Название дозы (концентрация), суточная в 1 мл		
			малая доза ПО $1 \times 10^{-6}$ мг/мл	малая доза ДФ $2 \times 10^{-2}$ мг/мл	сочетанное введение ПО и ДФ в малых дозах
Группы животных:		I	III	VII	IX
1	2	3	4	5	6
Общий белок	г/л	52,20±1,23	57,07±0,43*	58,30±2,04*	58,36±1,52*
Эритроциты	АЧ×10 <sup>12</sup> /л	5,49±0,14	4,20±0,49	4,66±0,23	5,67±0,19*
Гемоглобин	г/л	147,60±5,70	152,20±4,30*	133,50±3,37	152,60±4,30
СОЭ	мм/час	1,10±0,14	2,30±0,21*	1,50±0,18*	1,00±0,09
Лейкоциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	4,42±0,36	8,80±1,33*	5,53±0,41	10,37±1,17*
Нейтрофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	1,27±0,21	2,60±0,61*	1,45±0,27	2,78±0,24*
Нейтрофилы	%	28,73±1,25	29,54±1,51	26,22±2,55	26,81±2,23
Эозинофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,09±0,01	0,080±0,005	0,09±0,01	0,350±0,003
Эозинофилы	%	2,04 ± 0,22	0,91± 0,08	1,62±0,25	3,38±0,28*



Продолжение таблицы 8					
1	2	3	4	5	6
Базофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,020±0,002	0	0	0
Базофилы	%	0,45±0,05	0	0	0
Лимфоциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	2,84±0,07	5,70±0,42*	3,86±0,34*	6,77±0,42*
Лимфоциты	%	64,26±1,91	66,33±2,25	69,80±2,96*	65,28±1,62
Моноциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,20±0,03	0,42±0,06*	0,13±0,02	0,47±0,02*
Моноциты	%	4,52±0,05	4,77±0,32	2,36±0,31	4,53±0,07
НЛО	индекс	0,45±0,05	0,46±0,06	0,37±0,04	0,41±0,03
НМО	индекс	6,35±0,37	6,19±0,28	11,15±1,03*	5,91±0,44

\*-p<0,05

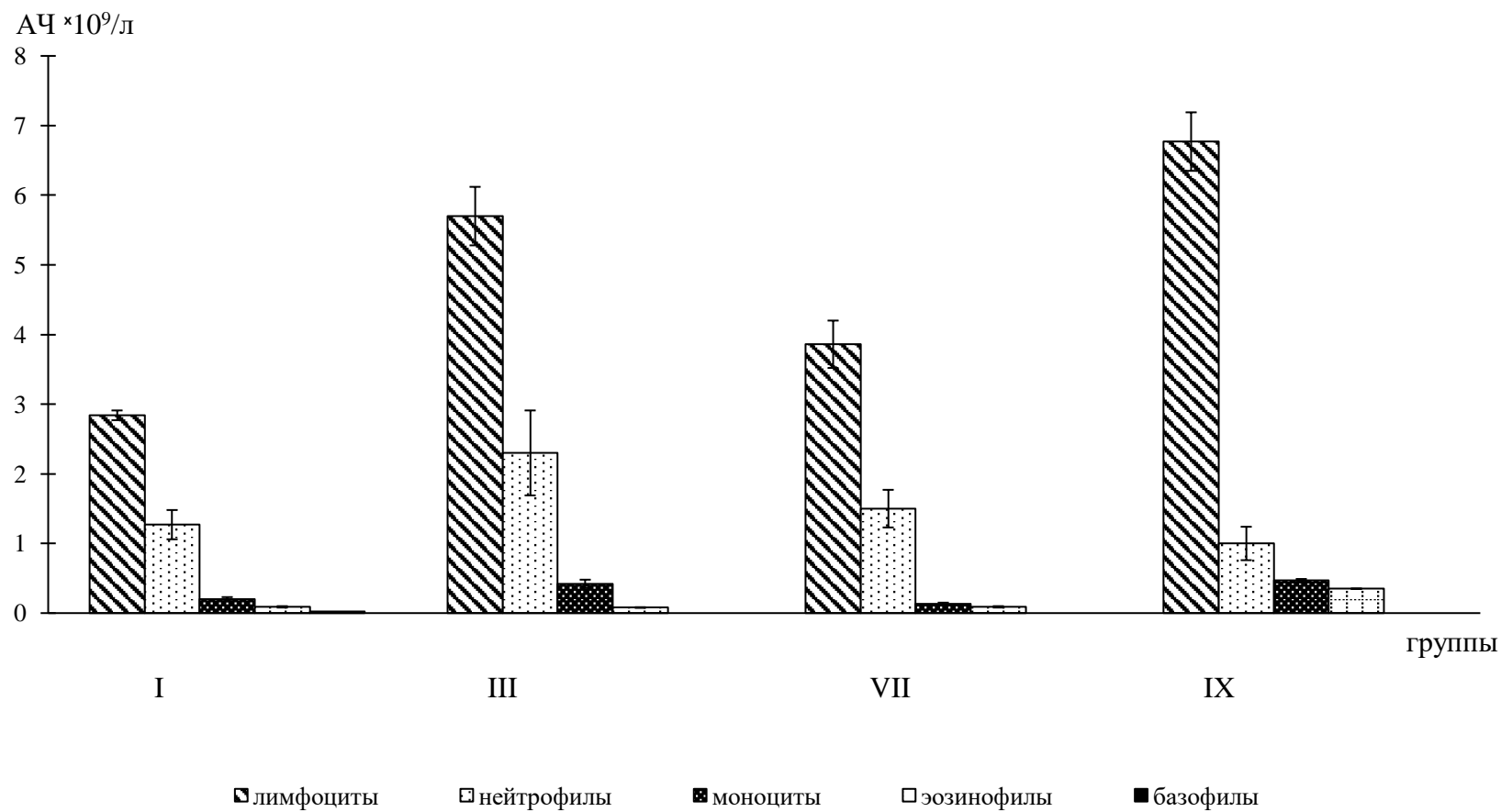


Рисунок 39 - Значения абсолютного числа клеток крови, составляющих лейкограмму, в контрольной и подопытных группах крыс после отдельного и комбинированного внутримышечного введения им полиоксидония и димефосфона (I - контроль, III – полиоксидоний, VII - димефосфон, IX – полиоксидоний+димефосфон).

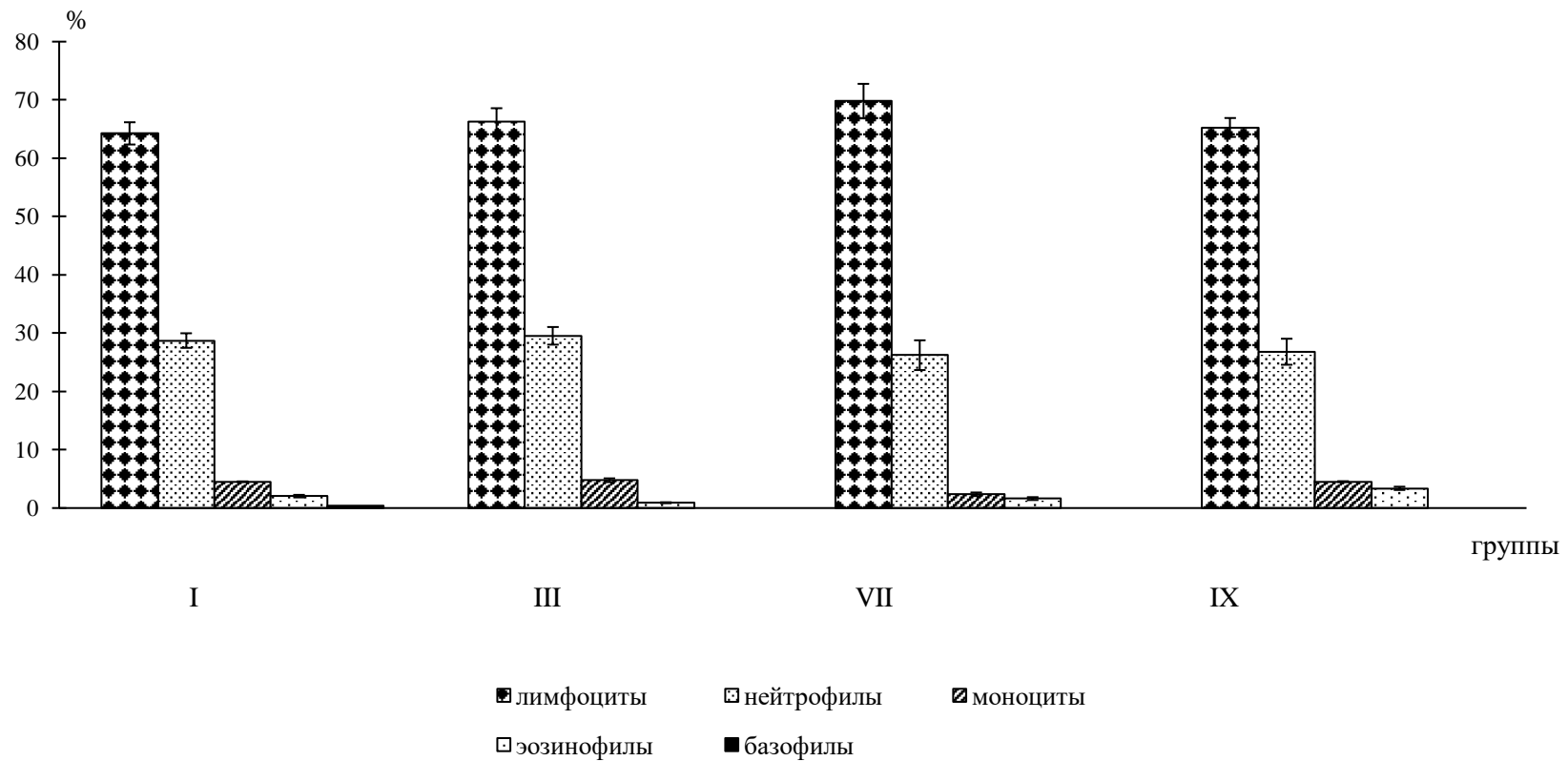


Рисунок 40 – Процентное отношение клеток крови, составляющих лейкограмму, в контрольной и подопытных группах крыс после отдельного и комбинированного внутримышечного введения им полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III – полиоксидоний, VII - димефосфон, IX – полиоксидоний + димефосфон).

По сравнению с этими показателями у лабораторных животных III и VII групп, у крыс IX группы отмечалось более высокое выражение численности нейтрофилов в крови, а их процентное отношение в лейкограмме снижалось. Так, количество нейтрофилов у крыс IX группы было соответственно на 6,9% и 91,7% больше, чем у животных III и VII групп, а их процентное отношение в лейкограмме изменялось по-разному, и по сравнению с результатом у крыс III группы снизилось на 10,2% и, наоборот, повысилось на 2,2%, по сравнению с результатом у крыс VII группы.

Количество лимфоцитов в крови у крыс IX группы, по сравнению с контролем, возрастало в 2,4 раза, а процентное отношение в лейкограмме - на 1,6%. При сравнении результатов у животных IX группы с таковыми у крыс III и VII групп выявили, что в IX группе количество лимфоцитов соответственно возрастало на 18,8% и 75,4%, а процентное отношение этих клеток в лейкограмме, наоборот, соответственно снижалось на 1,6% и 6,9%.

Количество моноцитов в крови у крыс IX группы, по сравнению с контролем, возрастало в 2,3 раза, а процентное отношение в лейкограмме – на 0,2%. При сравнении значений этих показателей у животных IX группы с таковыми у крыс III и VII групп следует отметить, что количество моноцитов в крови у крыс IX группы соответственно возрастало на 11,9% и в 3,6 раза, а процентное отношение, по сравнению с результатом в III группе уменьшалось на 5,3% и повышалось на 91,9%, по сравнению с результатом в VII группе.

Количество эозинофилов в крови у крыс IX группы, составляло  $0,350 \pm 0,003 \times 10^9/\text{л}$  (таблица 8), что в 3,9 раз было больше, чем в контроле. Их процентное отношение также имело более высокое выражение (на 65,7%). При сравнении количества эозинофилов в крови и их процентного отношения в лейкограмме у крыс IX группы с таковыми у животных III и VII групп следует отметить, что показатель количества возрастает у них соответственно в 4,4 и 3,9 раза, а процентное отношение в лейкограмме – в 3,7 и 2,1 раза. Базофилы в крови подопытных крыс нами не выявлялись, они имелись только у контрольных лабораторных животных.

Индекс нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в крови характеризовался его наименьшим значением у крыс IX группы и снижался, по сравнению с контролем, на 9,7% (рисунок 41). Также следует отметить, что в IX группе животных, при сравнении с крысами III и VII групп, значение этого показателя уменьшалось на 12,2%, по сравнению

с крысами III группы, и было на 10,8% больше, чем отмечалось у крыс в VII группе. Значение индекса НМО у крыс IX группы было на 7,4% меньше, чем в контроле, на 69,3% больше, чем в III группе и в 3,8 раза меньше, чему животных VII группы (таблица 8, рисунок 42). При исследовании показателей клеточного иммунитета у контрольных и подопытных животных было выявлено, что показатель КАФ был наиболее выражен у крыс IX группы, превышая его значение у контрольных крыс на 65,5% (таблица 9). По сравнению с результатом у крыс III и VII групп, у животных IX группы его значение было меньше, чем у крыс в III группе, но больше, чем в VII группе. В первом случае уменьшение составляло 11,4%, а во втором - превышение на 148,3% (рисунок 43). ФП у животных IX группы, по сравнению с его значением у крыс I группы, был меньше на 6,3%, а III и VII групп соответственно меньше на 4,9 и 15,8% (рисунок 44). При сравнении между собой значений показателя ФЧ у крыс в группах IX и I отмечаем, что у контрольных животных значение показателя ФЧ превышало таковое в подопытной группе на 14,0%. В сравнении с крысами III и VII групп, у подопытных животных IX группы происходили разноплановые изменения, а именно, в первом случае (III группа) значение показателя ФЧ было больше на 73,2%, а во втором – меньше на 59,3% (рисунок 45). АФП был наибольшим у крыс IX группы, превышая его значение в контроле на 39,2%. По сравнению с результатами в III и VII группах, у крыс IX группы также отмечалось увеличение значения этого показателя соответственно на 12,7% и 47,3% (рисунок 46).

При исследовании было выявлено, что уровень содержания IgA в сыворотке крови у животных IX группы был больше, по сравнению с контролем, в 2,2 раза. При сравнении уровня IgA в сыворотке крови у крыс III и VII групп с таковым у крыс IX группы следует отметить, что изменения носили разноплановый характер. Так, в сравнении с крысами III группы наблюдалось значительное снижение (в 4 раза), а VII группы – значительное повышение (в 5,5 раза) уровня содержания IgA. У крыс IX группы уровень IgM был на 16,6% меньше, чем у животных в контроле. При сравнении результатов у крыс в IX группе с таковыми в III и VII группах отмечаем, что в первом случае его значение было меньше на 108,3%, во втором – больше на 6,7% (рисунок 47). Уровень содержания IgG в крови крыс IX группы превышал его значение у животных в контроле на 21,4%, но в сравнении с результатами в III и VII группах был меньше в 2,8 раза (III группа) и в 2,3 раза у крыс VII группы (рисунок 48).

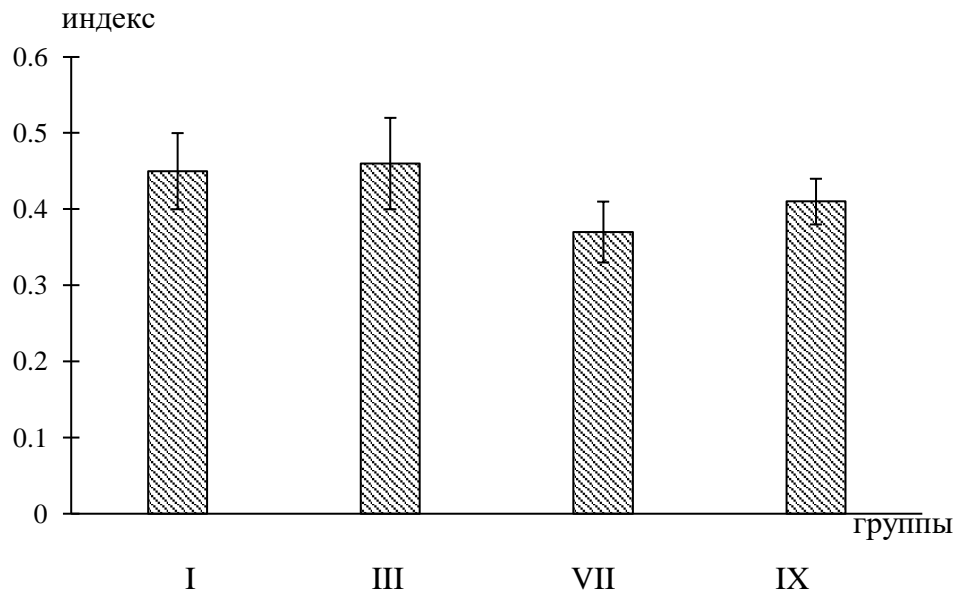


Рисунок 41 - Значения нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в крови крыс контрольной и подопытных групп после раздельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III - полиоксидоний, VII – димефосфон, IX – полиоксидоний+димефосфон).

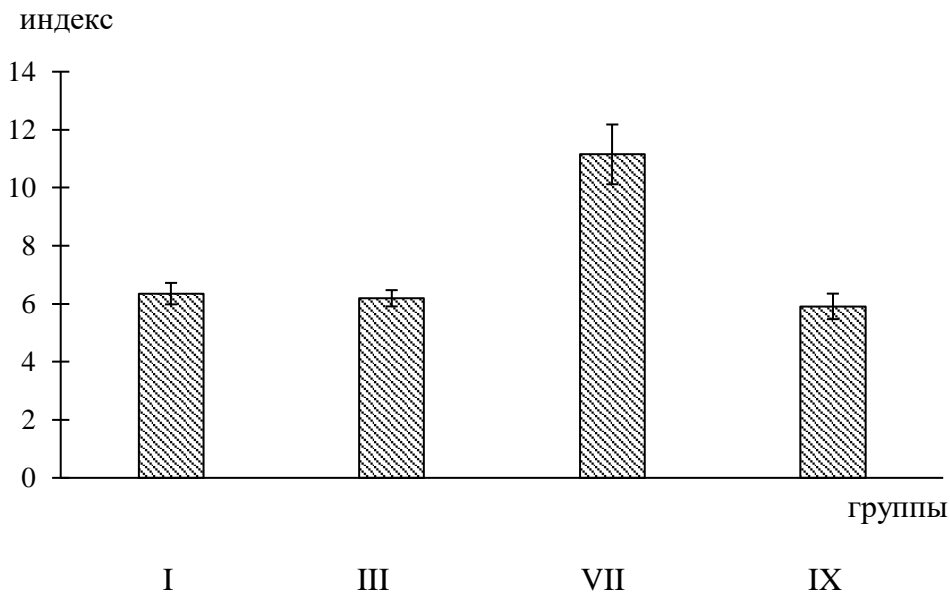


Рисунок 42 - Значения нейтрофильно-моноцитарного отношения в крови крыс контрольной и подопытных групп после раздельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I - контроль, III - полиоксидоний, VII – димефосфон, IX – полиоксидоний + димефосфон).

Таблица 9 – Значения иммунологических показателей в крови у крыс после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона

Показатели	Единицы измерения	Контроль с бидист. водой	Название дозы (концентрации), суточная в 1 мл		
			малая доза ПО $1 \times 10^{-6}$ мг/мл	малая доза ДФ $2 \times 10^{-2}$ мг/мл	малые дозы ПО + ДФ
Группы животных:		I	III	VII	IX
КАФ	АЧ $\times 10^9$ /л	0,90 $\pm$ 0,11	1,66 $\pm$ 0,09*	0,60 $\pm$ 0,08	1,49 $\pm$ 0,21*
ФП	%	73,00 $\pm$ 1,02	72,00 $\pm$ 1,53	79,50 $\pm$ 2,22*	68,66 $\pm$ 3,92
ФЧ	м.г.	7,90 $\pm$ 0,57	4,00 $\pm$ 0,85	11,04 $\pm$ 0,85*	6,93 $\pm$ 0,72
АФП	усл. ед.	7,11 $\pm$ 0,53	8,78 $\pm$ 2,23	6,72 $\pm$ 0,74	9,90 $\pm$ 1,06*
IgA	г/л	0,05 $\pm$ 0,01	0,45 $\pm$ 0,12*	0,02 $\pm$ 0,01	0,11 $\pm$ 0,02*
IgM	г/л	0,56 $\pm$ 0,07	1,00 $\pm$ 0,12*	0,45 $\pm$ 0,13	0,48 $\pm$ 0,05
IgG	г/л	3,78 $\pm$ 0,21	12,79 $\pm$ 0,45*	10,45 $\pm$ 0,46*	4,59 $\pm$ 0,32*
Уровень комплемента по 50% гемолизу	HE CH50	56,00 $\pm$ 1,54	88,67 $\pm$ 3,94*	43,70 $\pm$ 2,42	50,33 $\pm$ 1,25
ЦИК	ед.	0,020 $\pm$ 0,002	0,024 $\pm$ 0,006	0,022 $\pm$ 0,002	0,046 $\pm$ 0,003*

\*-p<0,05

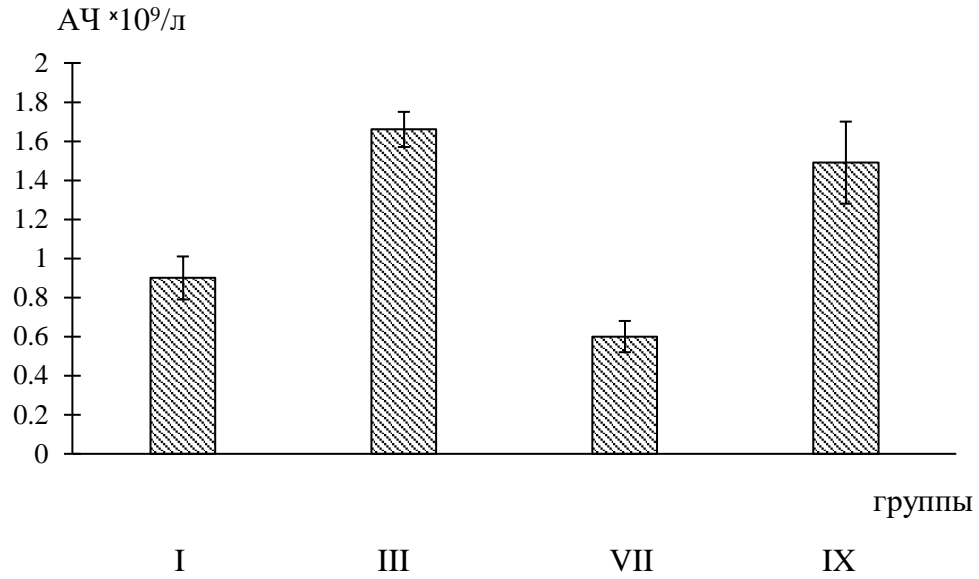


Рисунок 43 - Значения показателя количество активных фагоцитов в крови крыс контрольной и подопытных групп после раздельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III - полиоксидоний, VII – димефосфон, IX – полиоксидоний + димефосфон).

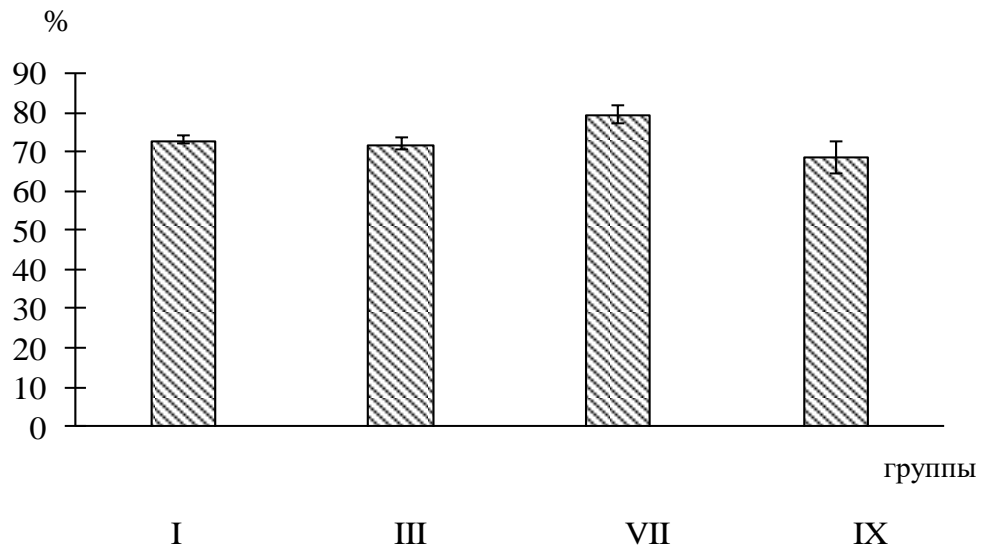


Рисунок 44 - Значение фагоцитарного показателя в крови крыс контрольной и подопытных групп после раздельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I–контроль, III - полиоксидоний, VII–димефосфон, IX – полиоксидоний+димефосфон).



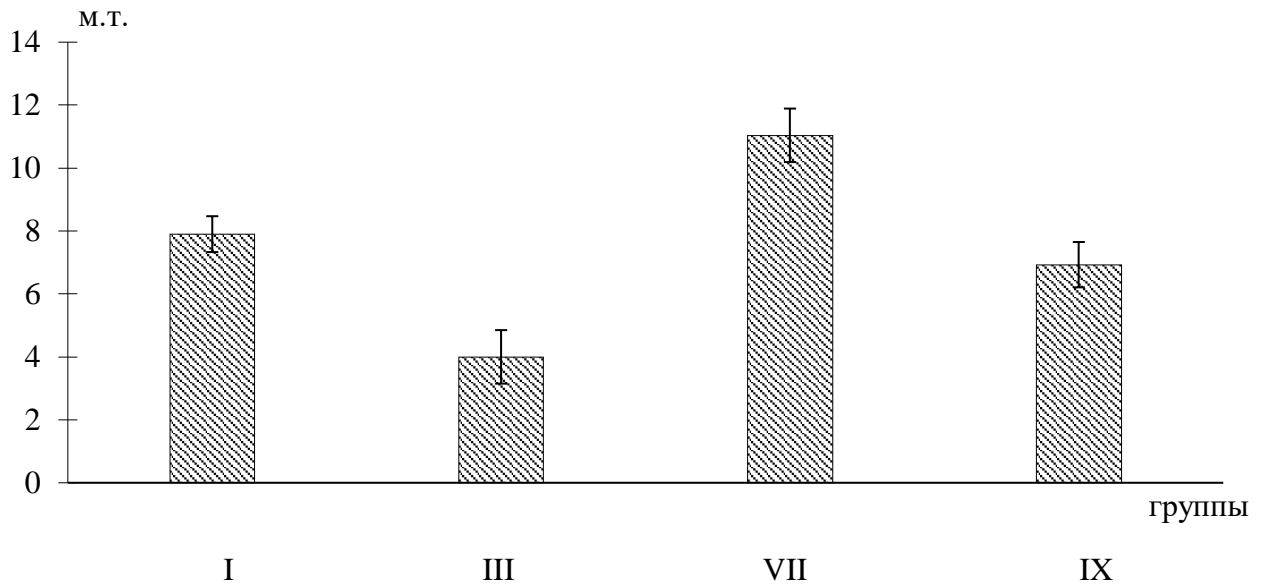


Рисунок 45 - Значения показателя фагоцитарное число в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III – димефосфон, VII – полиоксидоний, IX – полиоксидоний+димефосфон).

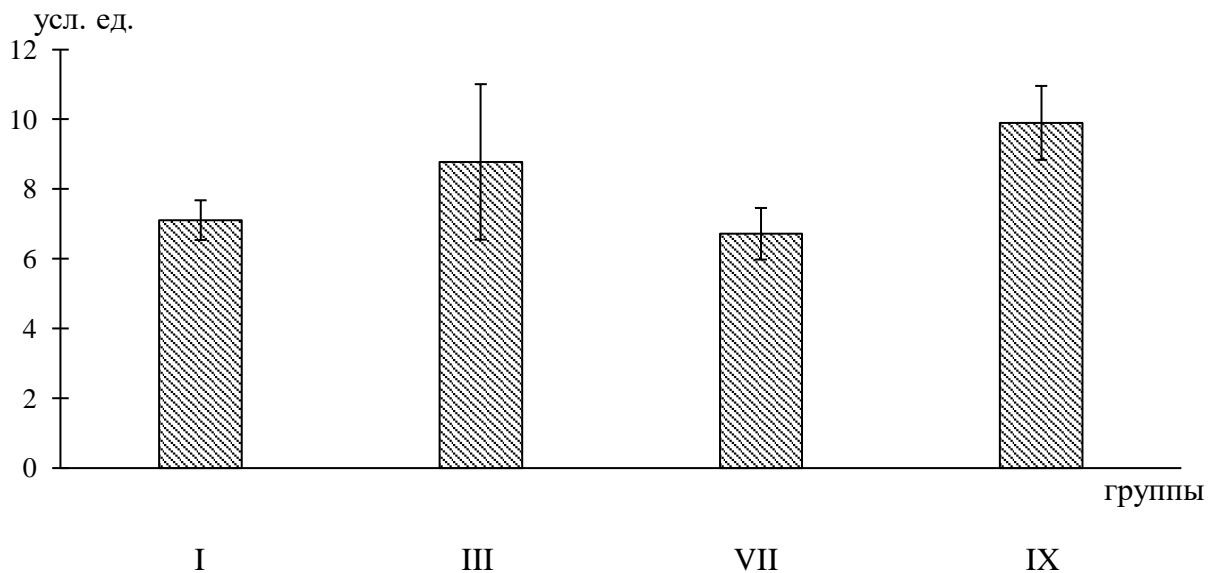


Рисунок 46 - Значения абсолютного фагоцитарного показателя в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III – димефосфон, VII – полиоксидоний, IX – полиоксидоний+димефосфон).

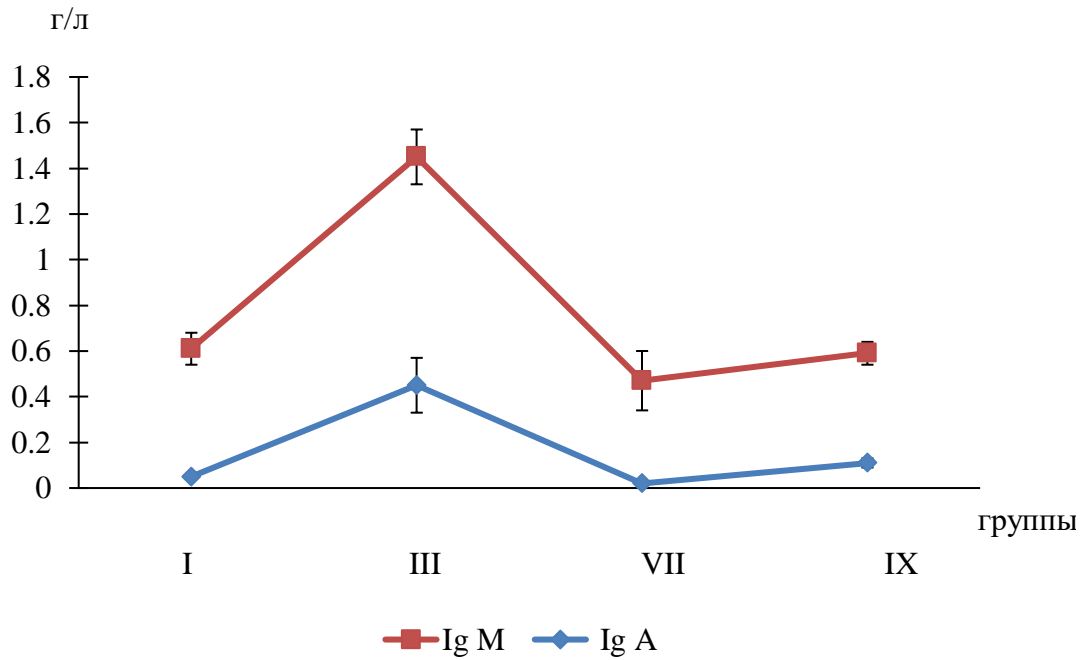


Рисунок 47 - Значения показателей IgA и IgM в крови крыс контрольной и подопытных групп после раздельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III – димефосфон, VII – полиоксидоний, IX – полиоксидоний+димефосфон).

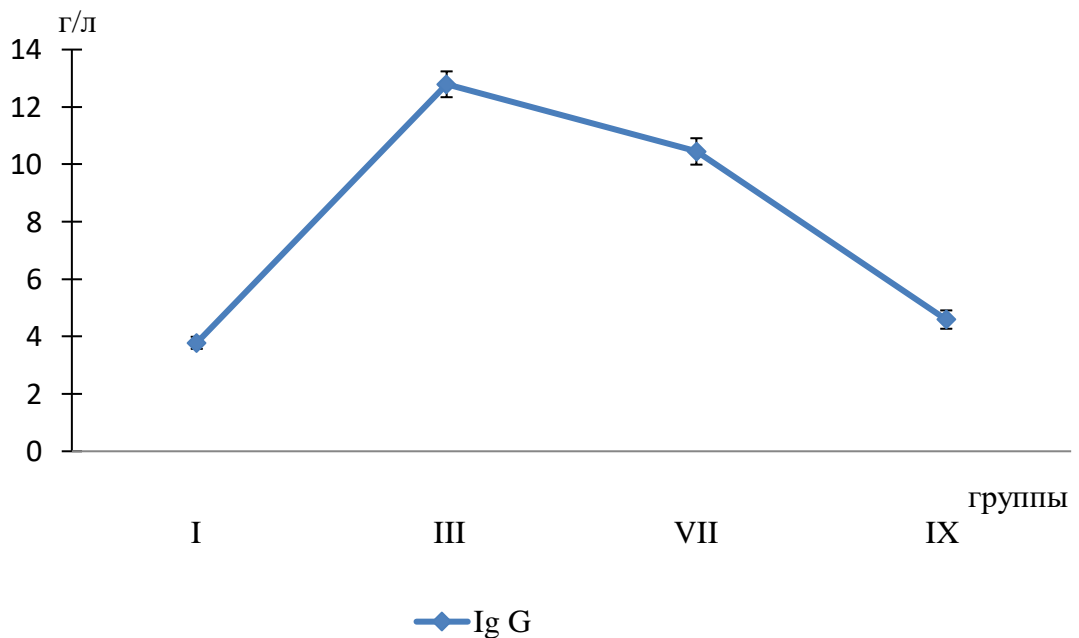


Рисунок 48 - Значения показателя IgG в крови крыс контрольной и подопытных групп после раздельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III - димефосфон, VII – полиоксидоний, IX – полиоксидоний + димефосфон).

При изучении изменения показателя уровень комплемента по 50% гемолизу в сыворотке крови у контрольных и подопытных животных IX группы следует отметить, что у контрольных крыс он был более высоким на 11,3% (таблица 9). По сравнению с результатами у крыс III и VII групп отмечались разноплановые изменения, а именно, в III группе значение показателя было более высоким на 76,2%, а в VII группе меньше на 15,2%. Что касается изменений в сыворотке крови содержания циркулирующих иммунных комплексов, то наибольшее выражение этого показателя отмечалось у крыс IX группы не только по сравнению с его выражением в контроле, но также и с результатами, полученными у животных III и VII групп. Превышение значения этого показателя в IX группе, по сравнению с тремя другими, соответственно составляло в 2,3 раза, в 2,1 раза и на 70,4% ( $p < 0,05$ ).

### 3.6 Влияние сочетанного применения водных растворов полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата в малых дозах на лабораторных животных

Проведенное исследование по сочетанному введению белым крысам малых доз препаратов полиоксидоний и АТФ позволило выявить следующие особенности их влияния при совместном введении. Исследование общего белка в крови контрольных и подопытных лабораторных животных показало, что у крыс XI группы, по сравнению с контролем, его уровень повышался на 7,7% (таблица 10). При сравнении с его значением у крыс III группы было отмечено снижение на 1,5%.

Количество эритроцитов в крови у крыс XI группы было меньше, чем в контроле, на 5,4%, но превышало таковое у крыс III группы на 24,0%. Уровень гемоглобина у животных XI группы в крови, по сравнению с контролем, имел более высокое значение на 8,6%, а по сравнению с крысами III группы это превышение составило 5,3%. Показатель СОЭ в крови животных XI группы характеризовался разноплановыми изменениями, по сравнению с таковым у животных I и III групп. Так, его значение возрастало по сравнению с контролем на 81,8%, но уменьшалось на 15,0% по сравнению с результатом у крыс III группы.

Количество лейкоцитов в крови крыс XI группы превышало их число в контроле на 24,4%, но было меньшим, чем у животных III группы на 60,0%. При сравнении в крови численности наиболее массовых клеток среди лейкоцитов – лимфоцитов, следует

отметить, что у подопытных животных XI группы их количество, по сравнению с контролем, уменьшалось на 3,3%, а по сравнению с крысами III группы на 107,8% (рисунок 49). Процентное содержание лимфоцитов в лейкограмме у подопытных крыс XI группы также превышало его значение у контрольных животных на 2,7%, а по сравнению с результатом в III группе уменьшалось на 0,5% (рисунок 50). Наименьшее количество нейтрофилов в крови в абсолютном выражении отмечалось у крыс контрольной группы и составляло  $1,27 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$ , что на 44,1% было меньше, чем у крыс XI группы. По сравнению с животными III группы, количество нейтрофилов у крыс XI группы уменьшалось на 42,1%. Процентное отношение нейтрофилов в лейкограмме у животных XI группы, по сравнению с таковым у крыс I и III групп, характеризовалось значительным увеличением их содержания соответственно на 66,4% и 61,8%. В абсолютном выражении количество моноцитов в крови у подопытных крыс XI группы было большим, по сравнению с контролем, на 60,0%, но меньшим, чем у крыс III группы на 31,2%. Отсюда индексы НЛО и НМО у крыс XI группы, по сравнению с их значением в контроле, изменялись разнопланово. Так, индекс НЛО возрастал на 48,9% (рисунок 51), а индекс НМО, наоборот, уменьшался на 11,0% (рисунок 52), по сравнению с результатом в крови у крыс контрольной группы. По сравнению с выражением этих индексов у животных III группы происходило, как и в случае с контролем, разноплановое изменение. Так, индекс НЛО у крыс XI группы был увеличен на 45,6%, а НМО, наоборот, уменьшен на 8,2%. Количество эозинофилов в крови крыс XI группы значительно превышало их численность у животных I и III групп, и это превышение соответственно составляло в 6,6 и в 7,5 раза. В процентном отношении эозинофилы в лейкограмме у крыс XI группы также содержались в большем числе, чем у животных I и III групп, и это превышение составляло соответственно 47,0% и в 3,3 раза. Базофилов в крови подопытных животных нами не выявлено.

Значение показателя количество активных фагоцитов у крыс XI группы (таблица 11), по сравнению с контролем, уменьшалось на 45,2%, а с результатом, выявленном у крыс III групп – на 167,7% (рисунок 53). Фагоцитарный показатель в крови у животных XI группы уменьшался, по сравнению с результатом у крыс I и III групп, соответственно на 21,4% и 22,4% (рисунок 54). Фагоцитарное число у подопытных крыс XI группы также имело наименьшее выражение, по сравнению с результатом у крыс I и III групп, которое

Таблица 10 - Значения гематологических и биохимических показателей у крыс после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата

Показатели	Единицы измерения	Контроль с бидист. водой	Название дозы (концентрация), суточная в 1 мл	
			малая доза ПО $1 \times 10^{-6}$ мг/мл	сочетанное введение ПО и АТФ в малых дозах
Группы животных:		I	III	XI
1	2	3	4	5
Общий белок	г/л	52,20±1,23	57,07±0,43*	56,22±1,72*
Эритроциты	АЧ×10 <sup>12</sup> /л	5,49±0,14	4,20±0,49	5,21±0,12
Гемоглобин	г/л	147,60±5,70	152,20±4,30*	160,26±6,65*
СОЭ	мм/час	1,10±0,14	2,30±0,21*	2,00±0,10*
Лейкоциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	4,42±0,36	8,80±1,33*	5,50±0,49*
Нейтрофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	1,27±0,21	2,60±0,61*	1,83±0,19*
Нейтрофилы	%	28,73±1,25	29,54±1,51	47,80±1,43
Эозинофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,09±0,01	0,080±0,005	0,60±0,05
Эозинофилы	%	2,04±0,22	0,91±0,08	3,00±0,14*

Продолжение таблицы 10				
1	2	3	4	5
Базофилы	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,020±0,05	0	0
Базофилы	%	0,45±0,05	0	0
Лимфоциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	2,84±0,07	5,70±0,42*	2,75±0,09
Лимфоциты	%	64,26±1,91	66,33±2,25	66,00±1,69*
Моноциты	АЧ×10 <sup>9</sup> /л	0,20±0,03	0,42±0,06*	0,32±0,05*
Моноциты	%	4,52±0,05	4,77±0,32	3,00±0,08
НЛО	индекс	0,45±0,05	0,46±0,06	0,67±0,12*
НМО	индекс	6,35±0,37	6,19±0,28	5,72±0,33

\*-p<0,05

АЧ  $\times 10^9/\text{л}$

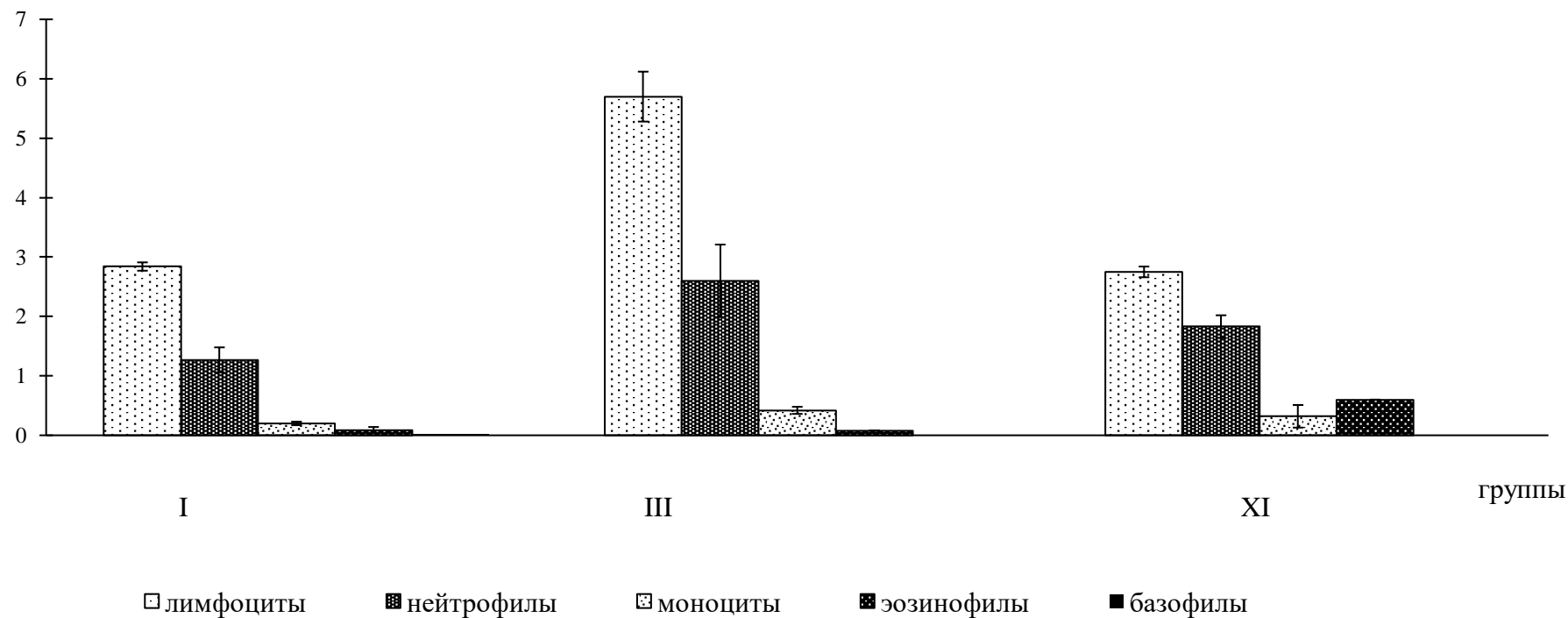


Рисунок 49 - Значения абсолютного числа клеток крови, составляющих лейкограмму, в контрольной и подопытных группах крыс после раздельного и сочетанного внутримышечного введения им полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III - полиоксидоний, XI - полиоксидоний+натрия аденозинтрифосфат).

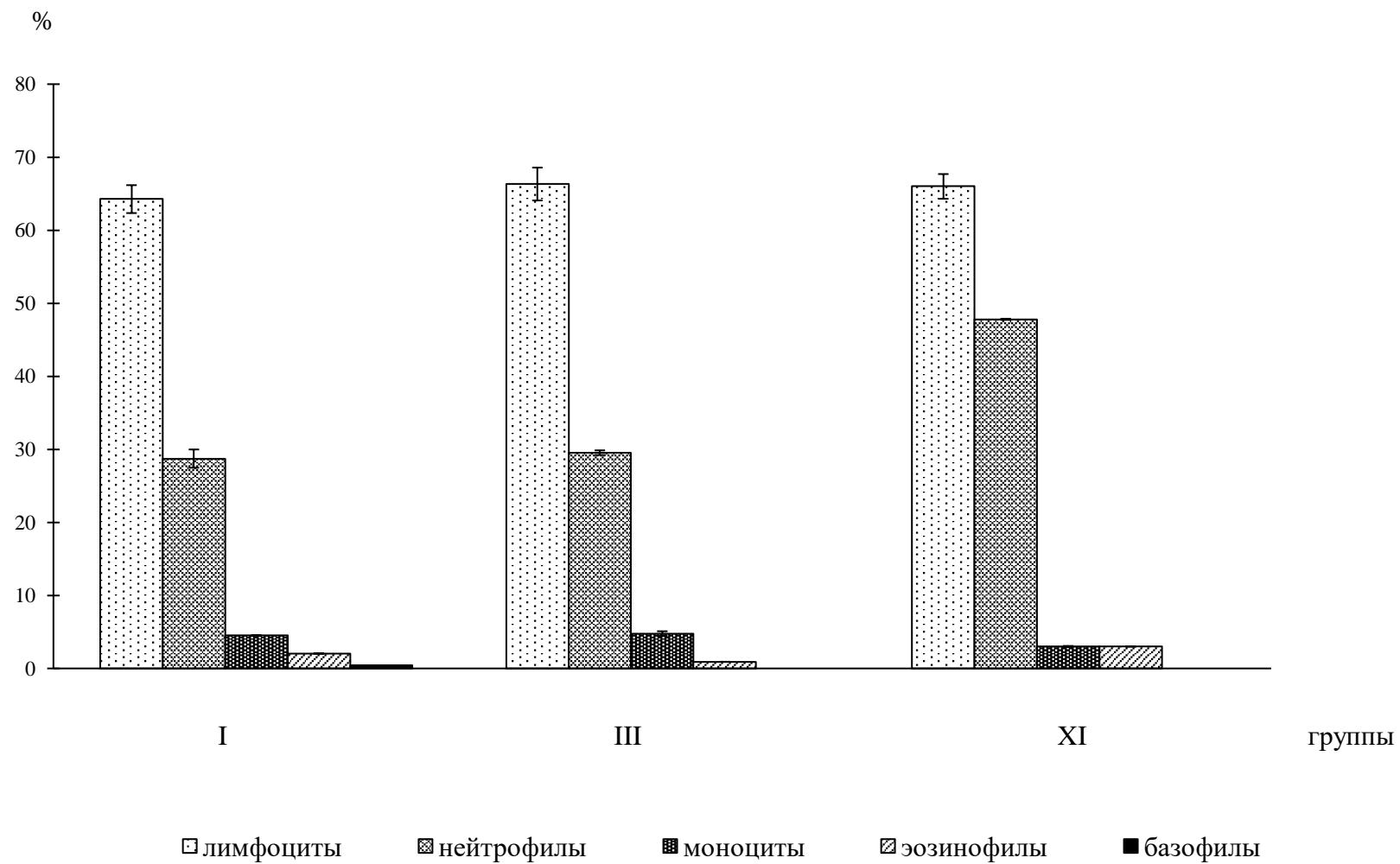


Рисунок 50 – Процентное отношение клеток крови, составляющих лейкограмму, в контрольной и подопытных группах крыс после раздельного и сочетанного внутримышечного введения им полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III - полиоксидоний, XI– полиоксидоний+натрия аденозинтрифосфат).



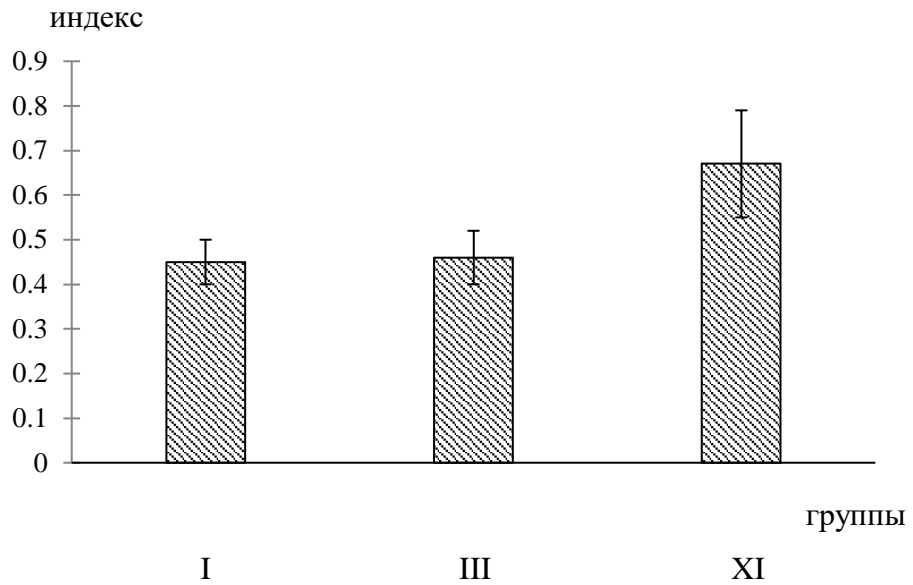


Рисунок 51 – Значения нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в крови крыс контрольной и подопытных групп после раздельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III – полиоксидоний, XI – полиоксидоний+натрия аденозинтрифосфат).

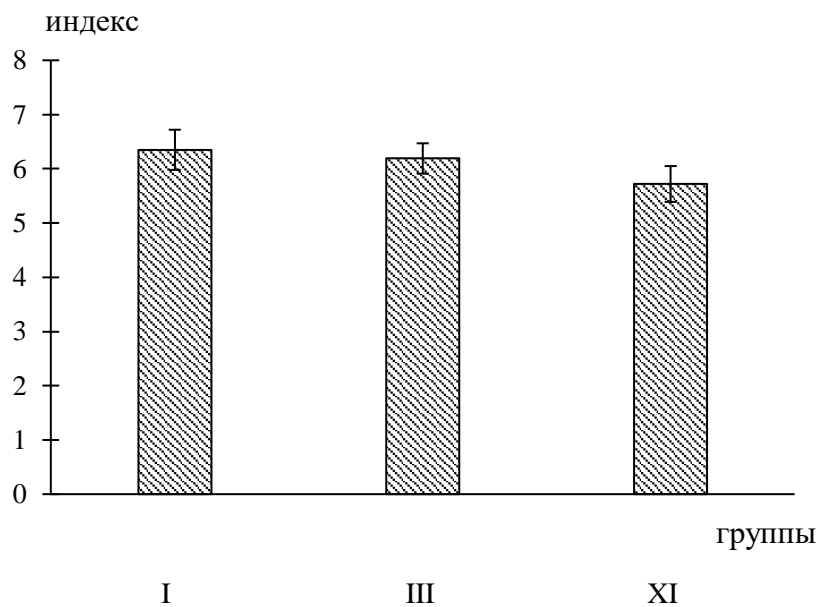


Рисунок 52 – Значения нейтрофильно-моноцитарного отношения в крови крыс контрольной и подопытных групп после раздельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III - полиоксидоний, XI – полиоксидоний+натрия аденозинтрифосфат).

Таблица 11 - Значения иммунологических показателей в крови крыс после отдельного и комбинированного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата

Показатели	Единицы измерения	Контроль с бидист. водой	Название дозы (концентрация), суточная в 1 мл	
			малая доза ПО $1 \times 10^{-6}$ мг/мл	Сочетанное введение ПО и АТФ в малых дозах
Группы животных:		I	III	XI
КАФ	АЧ $\times 10^9$ /л	0,90 $\pm$ 0,11	1,66 $\pm$ 0,09*	0,62 $\pm$ 0,08
ФП	%	73,00 $\pm$ 1,02	72,00 $\pm$ 1,53	58,80 $\pm$ 2,17
ФЧ	м.г.	7,90 $\pm$ 0,57	4,00 $\pm$ 0,85	3,22 $\pm$ 0,41
АФП	усл. ед.	7,11 $\pm$ 0,53	8,78 $\pm$ 2,23	1,62 $\pm$ 0,21
IgA	г/л	0,05 $\pm$ 0,01	0,45 $\pm$ 0,12*	0,04 $\pm$ 0,01
IgM	г/л	0,56 $\pm$ 0,07	1,00 $\pm$ 0,12*	1,21 $\pm$ 0,04*
IgG	г/л	3,78 $\pm$ 0,21	12,79 $\pm$ 0,45*	7,40 $\pm$ 0,43*
Уровень комплемента по 50% гемолизу	HE CH50	56,00 $\pm$ 1,54	88,67 $\pm$ 3,94*	52,74 $\pm$ 2,28
ЦИК	ед.	0,020 $\pm$ 0,002	0,024 $\pm$ 0,006	0,011 $\pm$ 0,002

\* -  $p < 0,05$

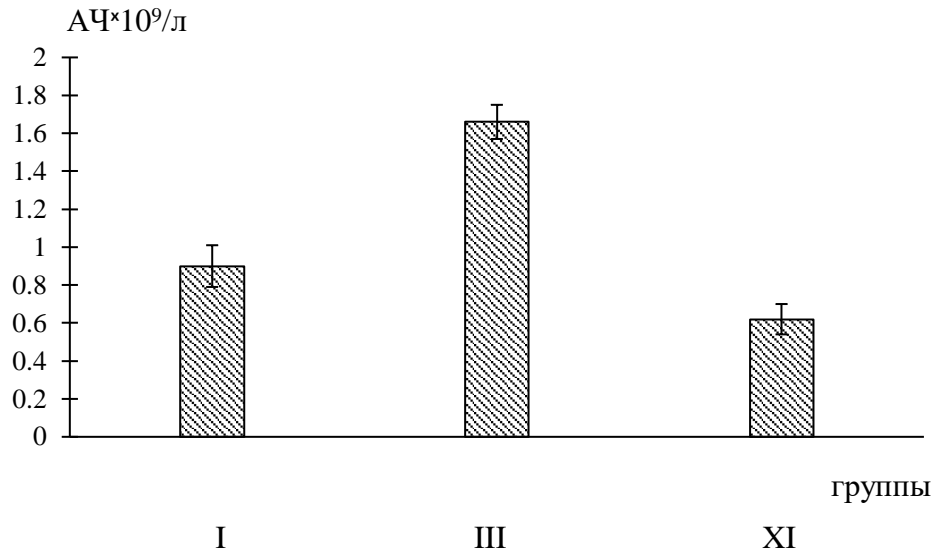


Рисунок 53 - Значения показателя количество активных фагоцитов в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III – полиоксидоний, XI – полиоксидоний + натрия аденозинтрифосфат).

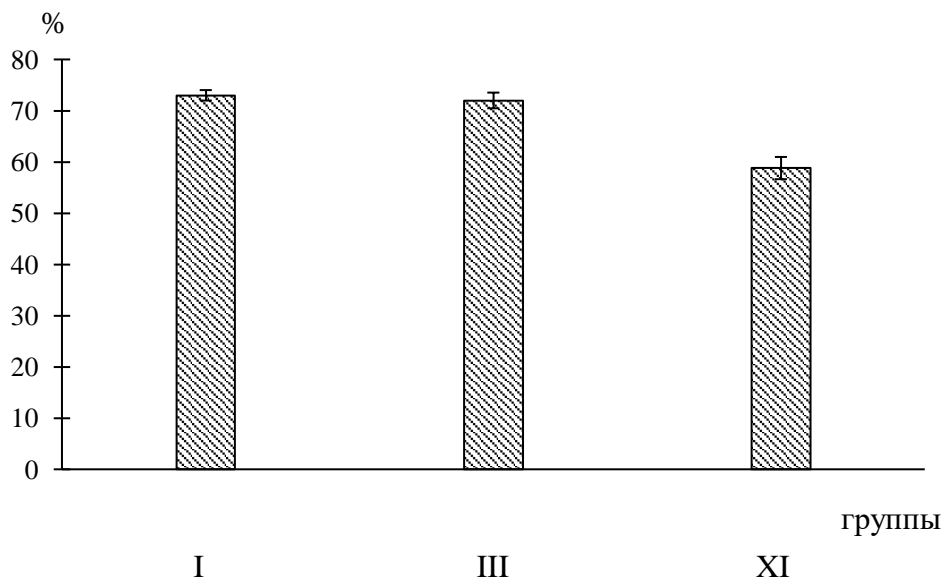


Рисунок 54 - Значения фагоцитарного показателя в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III – полиоксидоний, XI – полиоксидоний + натрия аденозинтрифосфат).

соответственно составляло 145,3% и 24,2% (рисунок 55). Абсолютный фагоцитарный показатель у крыс XI группы характеризовался наименьшим значением по сравнению с таковым у контрольных животных, и это уменьшение составило в 4,38 раза, а по сравнению с таковым у крыс подопытной III группы - в 5,42 раза (рисунок 56).

При изучении показателей, характеризующих гуморальный иммунитет в организме, было выявлено, что уровень содержания IgA в сыворотке крови у крыс XI группы находился на более низком уровне, а его уменьшение по сравнению с контролем составило 25,0%, а с крысами III группы – 11,1%. Содержание IgM в крови у крыс XI группы превышало его значение у контрольных животных на 116,1%, а результат в III группе – на 21,0% (рисунок 57). Уровень содержания IgG в сыворотке крови у крыс XI группы характеризовался разноплановыми изменениями. Так, значение результата в этой группе превышало таковое у контрольных крыс на 95,8%, а по сравнению с животными III группы, наоборот, оно уменьшалось на 72,8% (рисунок 58).

При изучении изменения показателя уровень комплемента по 50% гемолизу в сыворотке крови у подопытных животных XI группы, следует отметить, что его значение было меньшим, как по сравнению с результатом у контрольных животных (на 6,2%), так и у крыс III группы (на 68,1%). При сравнении результатов содержания в сыворотке крови ЦИК следует отметить, что наиболее высокий их уровень отмечался у крыс III группы. У животных XI группы показатель ЦИК был на 118,2% меньше, чем у крыс III группы, но в 5,5 раз больше, чем в контроле (таблица 11).

Таким образом, наиболее высокий результат показателя общий белок в крови отмечается у крыс, которым вводили раствор ПО в сверхмалой дозе  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл, а наименьший – у контрольных животных. Наибольшее количество эритроцитов в крови у животных отмечалось в группе, где вводили малую дозу раствора ПО -  $1 \times 10^{-9}$  мг/мл, а гемоглобина – в группе крыс, которым вводили терапевтическую дозу. Наиболее высокое значение СОЭ в крови соответствовало животным, которым вводили малую дозу раствора ПО -  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл. Самый высокий результат содержания лейкоцитов в крови у животных в одном литре отмечается у крыс, которым вводили терапевтическую дозу водного раствора ПО. Наибольшее число

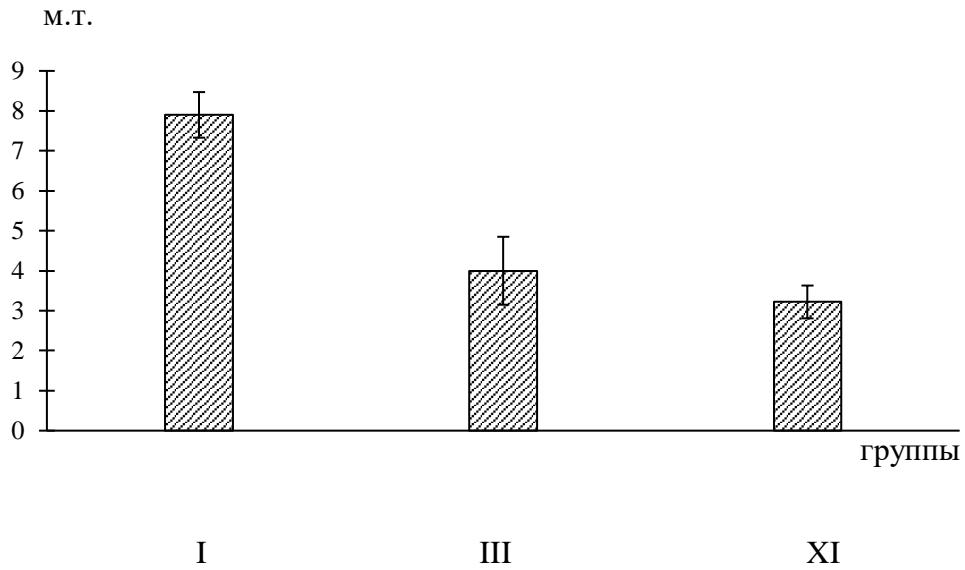


Рисунок 55 - Значения фагоцитарного числа в крови крыс контрольной и подопытных групп после раздельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III - полиоксидоний, XI – полиоксидоний +АТФ).

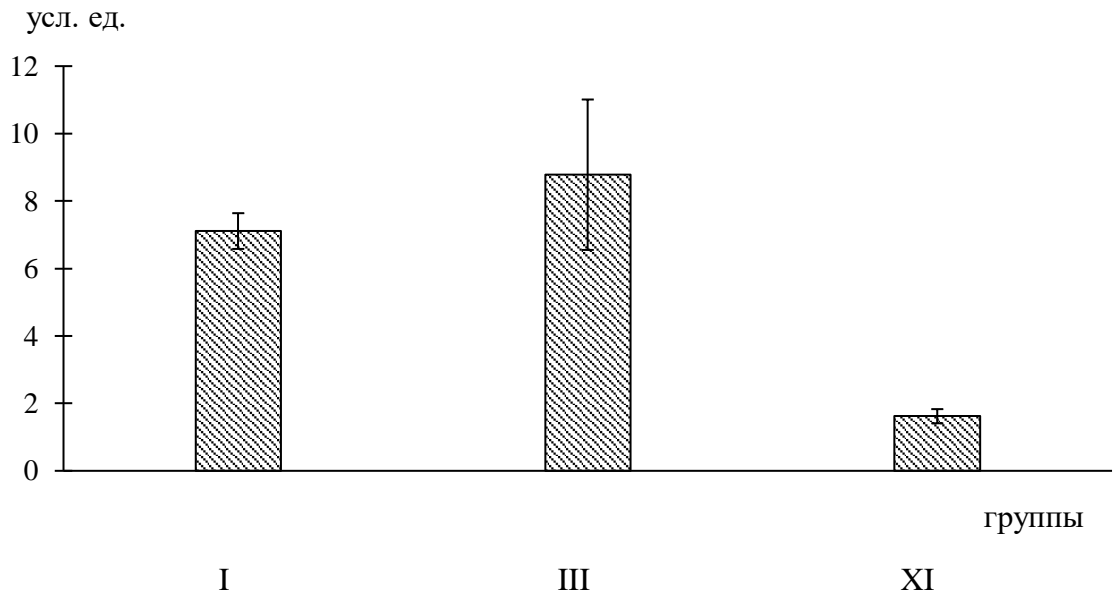


Рисунок 56 - Значения абсолютного фагоцитарного показателя в крови крыс контрольной и подопытных групп после раздельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфат (I – контроль, III - полиоксидоний, XI – полиоксидоний + натрия аденозинтрифосфат).

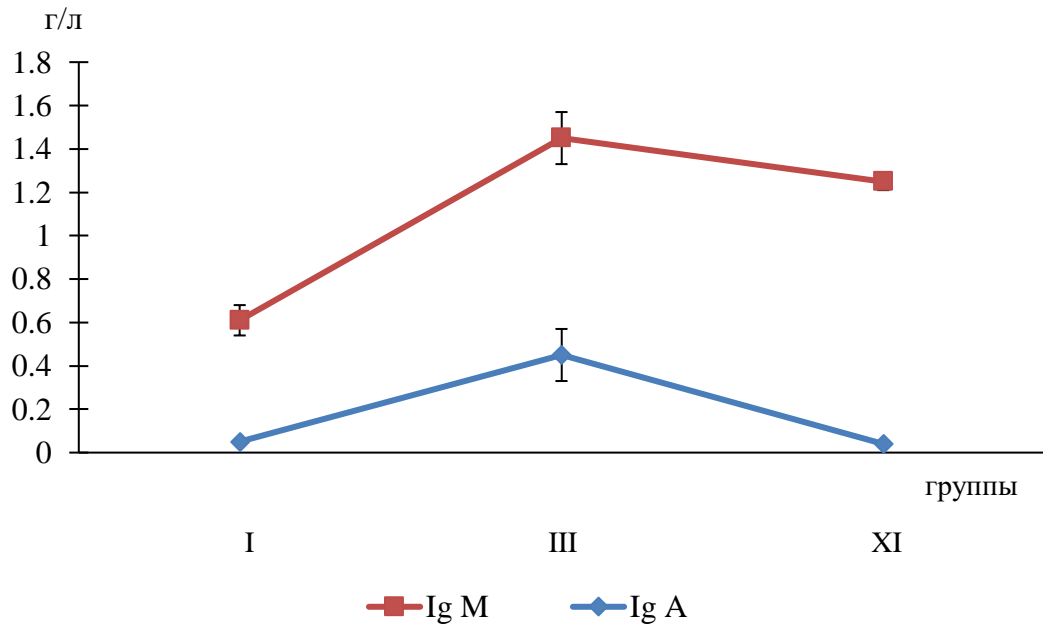


Рисунок 57 - Значения показателей IgA и IgM в крови крыс контрольной и подопытных групп после раздельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III - полиоксидоний, XI – полиоксидоний+натрия аденозинтрифосфат).

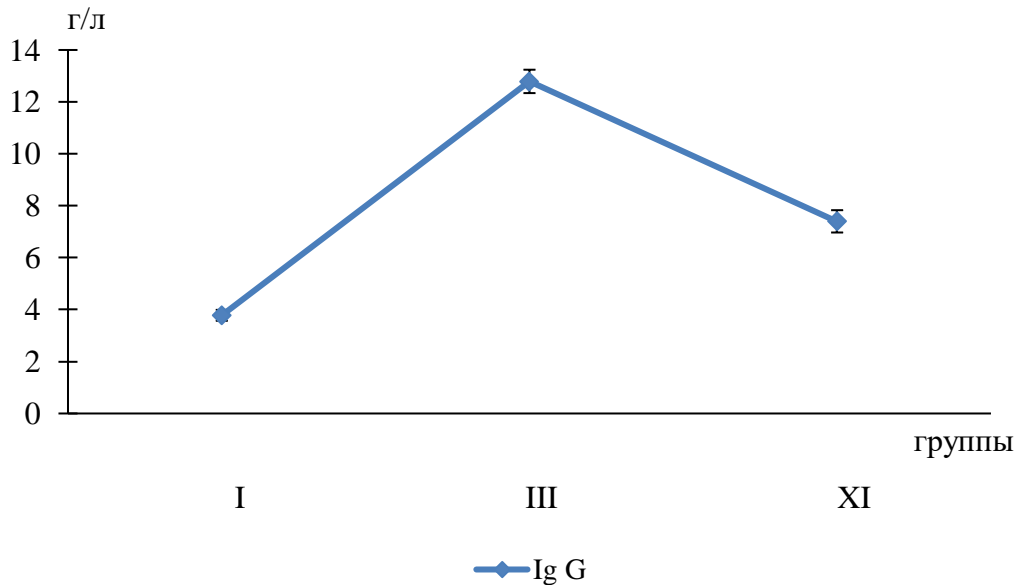


Рисунок 58 – Значения IgG в крови крыс контрольной и подопытных групп после раздельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III – полиоксидоний, XI – полиоксидоний + натрия аденозинтрифосфат).

лимфоцитов в крови отмечается у крыс, которым вводили терапевтическую дозу водного раствора ПО. У крыс этой группы лимфоцитов также больше и в процентном отношении при анализе лейкограммы крови, по сравнению с результатами других подопытных групп. Больше количество нейтрофилов в крови выявляется у крыс, которым вводили малую дозу раствора ПО -  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл. В процентном отношении в лейкограмме они преобладают у крыс в группе, где вводили другую малую дозу водного раствора ПО -  $1 \times 10^{-9}$  мг/мл. Количество моноцитов, предшественников макрофагов, в наибольшем количестве в крови выявляется у животных, которым вводили сверхмалую дозу раствора ПО -  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл. Их наибольшее процентное содержание в лейкограмме крови также отмечается в этой группе животных. Наиболее высокое значение показателя количество эозинофилов в крови выявляется у контрольных крыс, так же как и их процентное содержание в лейкограмме крови. В отношении базофилов следует отметить, что эти лейкоциты выявляются только у контрольных лабораторных животных, в подопытных группах крыс они нами в крови не выявлены.

При сравнении отдельных показателей клеточного иммунитета следует отметить, что наиболее высокое значение показателя количество активных фагоцитов в крови выявляется у животных, которым вводили сверхмалую дозу раствора ПО -  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл. Также наиболее высокие значения таких показателей как фагоцитарный показатель и фагоцитарное число отмечаются у крыс этой подопытной группы. Наиболее высокий результат абсолютного фагоцитарного показателя соответствует крысам группы, где вводили терапевтическую дозу раствора ПО. При сравнении отдельных показателей гуморального иммунитета следует отметить, что среди основных иммуноглобулинов в сыворотке крови значительно преобладают IgG. Среди отдельных классов иммуноглобулинов, следует отметить, что наибольший уровень IgA в сыворотке крови выявляется у лабораторных животных, которым вводили малую дозу водного раствора ПО -  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл, а IgM и IgG – у крыс, которым вводили терапевтическую дозу раствора ПО. Наибольшая величина уровня комплемента по 50% гемолизу выявляется в крови у крыс в группе, где вводили малую дозу водного раствора ПО -  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл, а значение показателя ЦИК – в группе с введением крысам терапевтической дозы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из перспективных отечественных иммуномодуляторов, применяемых в нашей стране, как отмечают Л.В. Лусс (2000) и Р.В. Петров (2000) является полиоксидоний, который хорошо себя зарекомендовал при лечении различных заболеваний у людей [Лусс Л.В. Полиоксидоний в общеклинической практике // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. N1. С.21-41; Петров Р.В. Полиоксидоний-препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия // Иммунология. 2000. N5. С. 24-28]. Представитель нового поколения синтетических иммуномодуляторов - полиоксидоний (производное сополимера N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксо) -1,4-этиленпиперазина бромид) обладает широким спектром действия. Этот препарат обладает широким диапазоном биологической активности, так как повышает устойчивость организма к различным инфекциям, стимулирует кооперацию Т- и В-лимфоцитов в организме, повышает фагоцитарную активность макрофагов. В качестве действующего вещества полиоксидоний или Азоксимера бромид (международное непатентованное наименование) содержит производное вышеназванного сополимера, а также вспомогательные вещества: маннитол, повидон, бетакаротен. Препарат способствует восстановлению иммунных реакций при иммунодефицитных состояниях, вызванных факторами различной этиологии. По степени воздействия на организм относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76) и в рекомендуемых дозах не оказывает сенсибилизирующего, эмбриотоксического, тератогенного, канцерогенного и мутагенного действия. Кроме иммуномодулирующих свойств, препарат обладает еще и выраженной детоксикационной и антиоксидантной активностью. Препарат рекомендуется к применению животным также и в целях повышения неспецифической резистентности организма к неблагоприятным факторам внешней среды, например при их транспортировке, смене рациона и для профилактики заболеваний. Применение препарата различным видам животных не исключает использование других лекарственных средств специфической и симптоматической терапии, к тому же комплексная терапия способствует повышению эффективности лечения, при этом сокращает его сроки и



продолжительность. Специальных мер предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата не требуется, а продукция животноводства, полученная в ходе применения препарата, может быть использована на общих основаниях. Как показали в своих исследованиях А.В. Полосин (2000) [Полосин А.В. Иммуномодулятор полиоксидоний – перспектива в лечении хронических урогенитальных инфекций // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. N 1. С.45-46], Н.И.Кузнецова и др. (2003)[Кузнецова Н.И. Применение полиоксидония при бронхиальной астме у детей / Н.И. Кузнецова, И.И. Балаболкин, О.Ю. Кузнецова // Иммунология. 2003. Т.24, N 5.С. 293-295] полиоксидоний стимулирует функциональную активность фагоцитов, что проявляется в повышенной способности фагоцитов поглощать и переваривать микробы, повышает активность нейтрофилов и др. Суммарным следствием активации факторов естественного иммунитета является повышение устойчивости к бактериальным и вирусным инфекциям. Кроме того, в исследованиях В.А. Стаханова (2001) [Стаханов В.А. Новый отечественный иммуномодулятор Полиоксидоний // Рос. медицинский журнал. 2001. N 4. С. 38-40], М.И. Громова и Э.Н. Каплиной (2006) [Громов М.И. Применение иммуномодуляторов в хирургической практике / М.И. Громов, Э.Н. Каплина // Современные проблемы науки и образования. 2006. N 5. С.52-54] показано, что полиоксидоний повышает функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, НК- клеток, а также является мощным детоксикантом, так как обладает способностью сорбировать на своей поверхности различные токсические вещества и выводить их из организма. В силу своих иммуномодулирующих, детоксирующих, антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств, как отмечают Р.М. Хаитов и Б.В. Пинегин (1996) [Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Клиническая медицина. 1996. Т. 74, N 8. С. 7-12], полиоксидоний имеет положительные результаты от его применения в различных областях клинической медицины и ветеринарии. Полиоксидоний обладает сложным и многогранным эффектом на иммунную систему, так как развитие любого иммунного ответа начинается с клеток.

При сравнении результатов у животных, которым вводили терапевтические дозы водных растворов препаратов, следует отметить, что полиоксидоний, как

специфический иммуномодулятор, обеспечивает увеличение количества лимфоцитов в крови, как в абсолютном выражении, так и в процентном отношении в лейкограмме среди других видов лейкоцитов. Два других препарата (димефосфон и натрия аденозинтрифосфат), водные растворы которых вводили подопытным крысам, также оказали положительное влияние на лимфоцитопоз, который был более активным, чем у контрольных животных. Из других интересных результатов у животных после введения растворов этих препаратов следует признать повышение уровня общего белка после введения раствора натрия аденозинтрифосфат и более высокое значение индекса нейтрофильно-моноцитарное отношение у крыс после введения раствора димефосфона, который используется как лекарственное средство, имеющее различные показания к применению. Димефосфон относится к антацидам системного действия. Препарат был получен путем целенаправленного синтеза в ряду неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений и представляет собой диметиловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутил-фосфоновой кислоты с молекулярной массой 208,20 kD. Эмпирическая формула препарата -  $C_8H_{17}O_4P$ . Димефосфон (МНН диметилноксобутилфосфонилдиметилат) влияет на обмен веществ в организме. Антиацидотический эффект осуществляется за счет нормализации углеводного обмена в цикле Кребса и интенсификации распада глюкозы по пентозному циклу, интенсификации почечного и легочного механизма регуляции кислотно-основного состояния, усилении внутриорганного кровотока и тканевого метаболизма. Препарат обладает низкой токсичностью, не обладает кумулятивными свойствами и хорошо переносится животными. При испытании димефосфона его безвредность была доказана многочисленными опытами на крысах и собаках. При длительном введении димефосфона в терапевтических дозах (50 – 200 мг/кг) общетоксического действия не наблюдается, так как негативных изменений со стороны гематологических и биохимических показателей крови он не вызывает. У животных после введения димефосфона не выявляются и патологические морфофункциональные изменения в органах иммунной и эндокринной систем организма. Препарат характеризуется отсутствием эмбриотоксического, тератогенного и мутагенного действия. В основе терапевтической широты димефосфона лежит его способность на биохимическом уровне включаться в

метаболические процессы организма. В частности, к фармакологическому действию препарата на организм следует отнести его такие свойства, как мембраностабилизирующее, противовоспалительное, иммуномодулирующее, антигипоксическое и др. Димефосфон снижает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает потенциал тромбоцитов, уменьшая в них содержание продуктов перекисного окисления липидов. Димефосфон, согласно данным, приведенных в работах И.Н. Зернова и Н.В. Володиной (1988) [Зернов И.Н. Влияние димефосфона на иммунный статус детей с пиелонефритом / И.Н. Зернов, Н.В. Володина // Педиатрия. 1988. N 5. С. 23 - 25]; Л.Е. Зиганшиной и др. (1992) [Зиганшина Л.Е. Механизм действия димефосфона / Л.Е. Зиганшина [и др.] // Эксперим. и клиническая фармакология. 1992. Т.55, N 2.С. 43-45]; Д.В. Журавлева (2006) [Журавлев Д.Ф. Патогенетическое обоснование применения димефосфона при остром первичном пиелонефрите: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16. / Журавлев Дмитрий Владимирович. Саранск, 2006. 23 с.] обладает иммуномодулирующим действием на иммунную систему и влияет на Т- и В-звено иммунитета, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и уровень иммуноглобулинов классов А, М и G в крови. По нашим данным, димефосфон не показал активного влияния на развитие иммунитета, лимфоцитопоз, фагоцитарную активность нейтрофилов и повышение уровня иммуноглобулинов в крови у подопытных животных, значительно уступая в этом отношении полиоксидонию. Низкий индекс нейтрофильно-моноцитарного отношения в организме у крыс при достаточно большом количестве в крови нейтрофилов и низком уровне моноцитов, обеспечивающих насыщение организма макрофагами, является подтверждением ослабления моноцитопоза. Более того, количество лимфоцитов в крови животных этой группы не отличалось более высоким значением, чем, например, в группе крыс, где вводили натрия аденозинтрифосфат, у которых их численность была более высокой.

Что касается животных, которым вводили терапевтическую дозу раствора натрия аденозинтрифосфат, то необходимо отметить повышение у них в крови эозинофилов, как в абсолютном выражении, так и в процентном отношении не только по сравнению с контрольными животными, но и среди остальных групп подопытных крыс, которым вводили терапевтические дозы. Это повышение нельзя

расценивать как эозинофилию, но значение показателя находится в пределах верхней границы их содержания у белых крыс. Результат повышения эозинофилов в крови после введения натрия аденозинтрифосфата мы расцениваем как аллергическую реакцию на введение этого препарата, выраженную в умеренной степени. Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) - сложный трифосфорный эфир, содержащий аденозин (аденин + рибозу, моносахарид из группы пентоз) и 3 остатка фосфорной кислоты. АТФ принадлежит к фармакологической группе лекарственных средств, стимулирующих метаболические процессы, и имеет МНН трифосаденин. В 1мл лекарственного препарата трифосаденин содержится натрия аденозинтрифосфата двузамещенного (в пересчете на аденозинтрифосфорную кислоту) – 10 мг. АТФ является естественным макроэнергетическим соединением и образуется в организме в результате окислительных реакций и в процессе гликолитического расщепления углеводов. Это соединение присутствует во многих органах и тканях, но в большей мере - в скелетной мускулатуре. Механизм действия АТФ связан с улучшением метаболизма и энергообеспечения тканей. При расщеплении в организме АТФ на аденозин дифосфат (АДФ) с помощью специального коэнзима отделяется один из трёх фосфатов, за счет чего высвобождается большое количество энергии, которая в дальнейшем используется для сокращения мышц, синтеза белка, мочевины, промежуточных продуктов обмена веществ и др. При необходимости большего количества энергии в организме и осуществления различных процессов происходит отделение еще одного фосфата и формирование аденозин монофосфата (АМФ). АТФ образуется в ходе окислительных процессов и в реакциях гликолитического распада углеводов. Основным стимулятором образования в организме АТФ является глюкоза. В дальнейшем продукты распада АТФ включаются в обратный синтез АТФ. С помощью гликогена, АДФ и фосфагена, креатин-фосфат присоединяется обратно к молекуле, формируя АТФ. Молекула состоит из трифосфата, рибозы и аденина. В последнее время отмечается повышенный интерес к применению в ветеринарии полиоксидония, о чем в своих работах сообщают А.В.Санин и др. (2005) [Санин А.В. Современные иммуномодуляторы для крупного рогатого скота / А.В. Санин, А.А. Виденина, А.В. Деева [и др.] // Ветеринария. 2012. N 11. С. 10-12]; А.А. Шимширт и Е.А. Корнюшенков (2011) [Шимширт А.А. Клинический опыт

применения «Полиоксидоний-вет» собакам и кошкам с онкологическими заболеваниями / А.А. Шимширт, Е.А. Корнюшенков // Рос. ветеринарный журнал. 2011. N 4. С.29-31]; А.В. Скориков и др. (2013) [Скориков А.В. Эффективность применения Полиоксидоний-вет в ветеринарной медицине / А.В. Скориков, Н.Ю. Басова, М.А. Староселов [и др.] // Ветеринария Кубани. 2013. N 6. С. 24-25]. Как и в медицине, применение полиоксидония животным при различных заболеваниях показывает определенную эффективность в их лечении. В отличие от терапевтических доз, применяемых в медицине и ветеринарии, использование полиоксидония для лечения человека и животных в малых и сверхмалых дозах, с учетом доступных нам источников литературы, не показано. Поэтому нами и были использованы физико-химические методы, с помощью которых мы определяли концентрации растворов с возможной биологической активностью по принципу «концентрация – биоэффект». Ранее было доказано [Рыжкина И.С. Свойства супрамолекулярных наноассоциатов, образующихся в водных растворах низких и сверхнизких концентраций биологически активных веществ / И.С. Рыжкина [и др.] // ДАН. 2009. Т.428, N 4. С.487-491], что в высокоразбавленных ( $1 \times 10^{-20}$  -  $1 \times 10^{-6}$  М) водных растворах многих БАВ, приготовленных методом последовательных серийных разбавлений, образуются наноразмерные образования, обозначенные термином «наноассоциаты». Как отмечают авторы И.С. Рыжкина и др., экстремальные значения параметров наноассоциатов, характеристик растворов и биоэффектов наблюдаются практически в одинаковых концентрационных интервалах растворов БАВ, что дает возможность прогнозировать возникновение биоэффекта в области низких концентраций. Для прогнозирования интервалов концентраций, в которых возможно максимальное проявление биоэффекта растворов иммуномодулятора полиоксидония с помощью физико-химических методов были получены концентрации, удовлетворяющие определению «концентрация-биоэффект». В результате выявлено, что при концентрациях полиоксидония  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл,  $1 \times 10^{-9}$ ,  $1 \times 10^{-11}$ ,  $1 \times 10^{-14}$ ,  $1 \times 10^{-17}$  мг/мл на зависимости удельной электропроводности и рН высокоразбавленных растворов отмечаются максимумы, которые предполагают появление биоэффектов при введении этих концентраций растворов животным. Часть этих концентраций растворов нами и была использована в работе для определения их биологического влияния на

организм. В основе этих исследований лежит общебиологический закон Арндта-Шульца, который гласит, что малые дозы вещества стимулируют физиологическую активность в организме, средние дозы - подавляют ее, а высокие дозы прекращают позитивное действие вещества на организм. Механизм действия сверхмалых доз на клеточном и субклеточном уровнях, по мнению Л.А. Блюменфельда (1993) [Блюмельфельд Л.А. Параметрический резонанс, как возможный механизм действия сверхнизких концентраций биологически активных веществ на клеточном и субклеточном уровнях / Л.А. Блюмельфельд // Биофизика. 1993. Т. 38, N 1. С. 129-132], представляет собой параметрический резонанс, приводящий к совпадению временных параметров внутриклеточных процессов, запускаемых действующим веществом с конкретным временем взаимодействия этого вещества с клеткой-мишенью. Другой стороной вопроса разведения лекарственных средств являлось отнесение их к малым или к сверхмалым дозам, так как считается, что у них различная природа действия на структуры организма. Предполагают, что малые дозы БАВ действуют на клетки организма на молекулярном уровне, а действие сверхмалых доз связано с информационно-волновой природой веществ.

На сегодняшний день нет единого общепринятого мнения относительно разделения БАВ на малые и сверхмалые дозы. Более того, существуют определения, отличающиеся друг от друга. Так, если Е.Б. Бурлакова, А.А. Кондратов и Е.Л. Мальцева (1994) [Бурлакова Е.Б. Эффект сверхмалых доз / Е.Б. Бурлакова, А.А. Кондратов, Е.Л. Мальцева // Вести РАН. 1994. Т.64, N 5. С. 425-431] считают, что сверхмалые дозы - это концентрация вещества, не превышающая значения, равного  $1 \times 10^{-12}$  моль/л, то по утверждению А.А. Сазанова и С.В. Зайцева (1992) [Сазанов Л.А. Действие сверхмалых доз ( $10^{-18}$  –  $10^{-14}$ ) биологически активных веществ: общие закономерности, особенности и возможные механизмы / Л.А. Сазанов, С.В. Зайцев // Биохимия. 1992. Т. 57 (10). С. 1443-1459], сверхмалые дозы находятся в диапазоне  $1 \times 10^{-18}$  моль/л. В свою очередь, Ф.С. Духович с соавт. (1999) [Духович Ф.С. Количественный подход к определению понятия «Сверхмалые дозы лекарственных веществ и ядов» / Ф.С. Духович [и др.] // Рос. хим. журнал. 1999. Т. 43, N 5. С. 12-14] придерживаются мнения, что СМД определяется абсолютной границей концентрации  $1 \times 10^{-11}$  моль/л. С другой стороны, К.Г. Гуревич (2001) [Гуревич К.Г. Закономерности и возможные механизмы

действия сверхмалых доз биологически активных веществ / К.Г. Гуревич // Вестник Московского ун-та, 2001. Сер. 2. Химия. Т.42, N 2.С. 131-134] считает, что к сверхмалым дозам следует отнести такие концентрации БАВ, которые находятся на несколько порядков ниже константы диссоциации его ассоциата с эффектором. С учетом мнения различных авторов, касающегося этого вопроса, нами была выбрана следующая градация БАВ в наших исследованиях: полиоксидоний в концентрации  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл и  $1 \times 10^{-9}$  мг/мл – малые дозы,  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл - сверхмалая доза; димефосфон -  $2 \times 10^{-2}$  мг/мл – малая доза,  $2 \times 10^{-12}$  мг/мл – сверхмалая доза и натрия аденозинтрифосфат -  $6 \times 10^{-4}$  мг/мл (малая доза).

Таким образом, были получены водные растворы полиоксидония в определенных концентрациях, которые и использовались нами для введения белым крысам для выяснения их биологического влияния на организм животных.

При применении водных растворов полиоксидония в малой ( $1 \times 10^{-6}$  и  $1 \times 10^{-9}$  мг/мл) и сверхмалой ( $1 \times 10^{-14}$  мг/мл) дозах в организме белых крыс отмечаются положительные изменения, которые характеризуются повышением уровня общего белка в сыворотке крови, активизацией показателей иммуногенеза, таких как повышение численности лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, фагоцитарной активности нейтрофилов. Нами также установлено, что инъекции белым крысам высокоразбавленных растворов полиоксидония сопоставимы с действием его терапевтической дозы и оказывают положительное влияние на организм животных, а растворы в концентрациях  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл,  $1 \times 10^{-9}$  и  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл можно использовать в профилактических целях для повышения иммунного статуса организма.

Повышение уровня общего белка в сыворотке крови при введении водных растворов полиоксидония в разных концентрациях свидетельствует о нормализации клеточного метаболизма, повышении интенсивности анаболических процессов и снижении процессов протеолиза.

При исследовании показателей клеточного и гуморального иммунитета у контрольных и подопытных лабораторных животных установлено, что количество активных фагоцитов (КАФ) в крови наиболее выражено у крыс после введения водного раствора полиоксидония. Более высокие значения фагоцитарного показателя и абсолютного фагоцитарного показателя также отмечаются у лабораторных животных после введения водного раствора полиоксидония, а

фагоцитарного числа – у крыс контрольной группы. При анализе результатов показателей гуморального иммунитета следует отметить, что наиболее высокий уровень IgA в сыворотке крови отмечается у лабораторных животных, которым вводили АТФ, IgM – у крыс, которым вводили водный раствор полиоксидония, и IgG – у лабораторных животных после сочетанного введения водных растворов полиоксидония и димефосфона. При изучении показателя уровень комплемента в сыворотке крови контрольных и подопытных животных отмечаем, что наиболее высокое его содержание выявляется у крыс, которым вводили водный раствор полиоксидония, а наименьший - в группе крыс, которым вводили АТФ. При исследовании показателя циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови контрольных и подопытных крыс выявляется, что наибольшая их величина отмечается в группе лабораторных животных, которым вводили водный раствор полиоксидония.

Наиболее высокий результат показателя общий белок в крови отмечается у крыс, которым вводили водный раствор полиоксидония в сверхмалой дозе  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл, а наименьший – у контрольных лабораторных животных. Наибольшее количество эритроцитов в крови у лабораторных животных отмечается в группе, где вводили малую дозу водного раствора полиоксидония -  $1 \times 10^{-9}$  мг/мл, а гемоглобина – в группе крыс, которым вводили терапевтическую дозу. Наиболее высокое значение показателя СОЭ в крови отмечено у лабораторных животных, которым вводили малую дозу водного раствора полиоксидония -  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл. Самый высокий результат содержания лейкоцитов в крови у животных в 1 л отмечается у крыс, которым вводили терапевтическую дозу водного раствора полиоксидония. Лимфоциты в крови у крыс среди лейкоцитов встречаются наиболее часто. Их наибольшая численность отмечается у крыс, которым вводили терапевтическую дозу водного раствора полиоксидония. Их также больше и в процентном отношении среди всех видов лейкоцитов при анализе лейкограммы крови у лабораторных животных этой группы, по сравнению с другими. Больше количество нейтрофилов в крови выявлено у крыс, которым вводили малую дозу водного раствора полиоксидония -  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл. В процентном отношении в лейкограмме они преобладают у крыс в группе, где вводили другую малую дозу водного раствора полиоксидония -  $1 \times 10^{-9}$  мг/мл. Количество моноцитов,



предшественников макрофагов, в наибольшем количестве в крови выявляется у лабораторных животных, которым вводили сверхмалую дозу водного раствора полиоксидония -  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл. Их наибольшее процентное содержание в лейкограмме крови также отмечается в этой группе лабораторных животных. Наиболее высокое значение показателя количество эозинофилов в крови выявляется у контрольных крыс, так же как и их процентное содержание в лейкограмме крови. В отношении базофилов следует отметить, что эта разновидность лейкоцитов выявляется только в контрольной группе животных, у крыс в подопытных группах они нами в крови не выявлены.

При сравнении отдельных показателей клеточного иммунитета следует отметить, что наиболее высокое значение показателя количество активных фагоцитов выявляется у животных, которым вводили сверхмалую дозу водного раствора полиоксидония -  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл. Также наиболее высокие значения показателей ФП и ФЧ отмечаются у крыс этой подопытной группы. Наиболее высокий результат, отражающий абсолютный фагоцитарный показатель, соответствует крысам группы, где вводили терапевтическую дозу водного раствора полиоксидония.

При сравнении отдельных показателей гуморального иммунитета следует отметить, что среди основных иммуноглобулинов в сыворотке крови значительно преобладают IgG. Среди отдельных классов иммуноглобулинов следует отметить, что наибольший уровень IgA в сыворотке крови выявляется у лабораторных животных, которым вводили малую дозу водного раствора полиоксидония -  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл, IgM и IgG – у крыс, которым вводили терапевтическую дозу водного раствора полиоксидония. Наибольшая величина уровня комплемента по 50% гемолизу выявляется в крови у крыс в группе, где вводили малую дозу водного раствора полиоксидония -  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл, а содержание циркулирующих иммунных комплексов – в группе крыс с введением терапевтической дозы полиоксидония.

Сравнительный анализ внутримышечного введения крысам полиоксидония в малых и сверхмалых дозах показывает, что при большем разбавлении раствора этого препарата происходит повышение в крови общего белка, а среди форменных элементов крови – эритроцитов при некотором снижении в крови уровня гемоглобина. Содержание в крови лейкоцитов при введении этих доз

полиоксидония, более высокое по сравнению с контролем, не характеризуется достоверным изменением их численности в группах ( $p > 0,05$ ). При сравнении количества отдельных видов лейкоцитов и их процентного отношения в лейкограмме следует отметить, что при введении крысам сверхмалой дозы полиоксидония происходит увеличение как количества моноцитов в крови, так и их процентного содержания в лейкограмме, что может являться характеристикой более активного влияния на моноцитопоз полиоксидония, введенного в организм крыс в сверхмалой дозе. Об этом же свидетельствует и значительно пониженный индекс НМО. При сравнении показателей клеточного иммунитета в этих группах следует отметить, что при введении сверхмалой дозы полиоксидония отмечается значимое возрастание фагоцитарного показателя или процента лейкоцитов, фагоцитирующих тест-микробы. Кроме того, значительно возрастает и показатель фагоцитарное число, которое характеризует среднее число бактерий, находящихся внутриклеточно, причем этот процесс фагоцитоза в крови происходит наиболее активно в этой группе, по сравнению со всеми другими подопытными группами, несколько превышая норматив (5-10 бактерий), характерный для этого показателя. При сравнении показателей гуморального иммунитета следует отметить, что после введения крысам сверхмалой дозы полиоксидония в сыворотке крови снижается уровень IgA, основным местом локализации которого являются слизистые оболочки органов и кожа. Следовательно, снижение этого класса иммуноглобулинов в сыворотке крови может быть связано с увеличением его содержания в коже и органах, в состав которых входит слизистая оболочка. IgA обеспечивает в организме раннюю антибактериальную защиту. Уровни содержания других основных классов иммуноглобулинов, исследованных нами в сыворотке крови (IgM и IgG) значимых различий между группами с введением малых и сверхмалых доз не имеют ( $p > 0,05$ ). Основной функцией иммуноглобулинов классов M и G является их связывание с антигенами, в результате чего активизируется система комплемента и запускается механизм катаболизма антигенов. IgM после контакта с новым антигеном синтезируются первыми, а IgG – после них. Комплемент является сложной системой, включающей 11 сывороточных белков, активность которых регулируется множеством различных факторов. Система комплемента филогенетически появилась в организме даже раньше, чем иммунная

система, а на систему комплемента в организме приходится около 10% от общего количества сывороточных белков. Необходимым условием фагоцитоза в организме является непосредственное или опосредованное через антитела связывание компонентов комплемента с бактериями (опсонизация). Вследствие этого комплемент относят к важным составляющим элементам, регулирующим эффективность гуморального иммунитета в организме. Система комплемента характеризуется как значимый фактор при аллергических заболеваниях, протекающих в организме, а также служит одним из компонентов острого воспаления в организме. После введения сверхмалой дозы полиоксидония в организме крыс отмечается снижение уровня комплемента по 50% гемолизу, что можно расценивать как его увеличенное потребление. Более высокий уровень содержания в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов в группе крыс, где вводили сверхмалую дозу полиоксидония, по сравнению с группой лабораторных животных, получавших препарат в малой дозе, можно объяснить уменьшением уровня комплемента, так как активация комплемента сопровождается связыванием его компонентов с иммуноглобулинами классов IgM и IgG и образованием иммунных комплексов.

В группе крыс, которым внутримышечно вводили водный раствор димефосфона в сверхмалой дозе  $2 \times 10^{-12}$  мг/мл, отмечается наиболее высокое значение показателя, характеризующего содержание в крови общего белка, а наименьший уровень общего белка в крови выявлен нами у животных, которым вводили терапевтическую дозу этого препарата. Значительно более высокий уровень общего белка, по сравнению с результатом у контрольных крыс, наблюдается и в группе, где животным вводили малую дозу димефосфона. Наибольшее количество эритроцитов в крови у крыс среди всех групп отмечается у контрольных животных и в группе, где вводили сверхмалую дозу димефосфона. В отношении гемоглобина следует заметить, что более высокий результат выявлен у контрольных животных и несколько меньше – у крыс из группы, где вводили сверхмалую дозу димефосфона. Самый низкий результат содержания гемоглобина в крови отмечается у крыс, которым вводили терапевтическую дозу раствора препарата. В результатах, которые характеризуют СОЭ в крови в контрольной и подопытной группах крыс,

больших различий нет, но наиболее высокие значения этого показателя отмечаются в группах, где вводили терапевтическую дозу и малую дозу раствора димефосфона.

Показатель количество лейкоцитов в крови во всех подопытных группах имеет близкие по величине значения, в отличие от такового в группе контрольных крыс, где он значительно уступает результатам у крыс всех трех групп с внутримышечным введением водных растворов димефосфона.

Количество лимфоцитов в крови у крыс имеет более высокие результаты в двух группах, где животным вводили терапевтическую и малую дозы димефосфона. В процентном отношении в лейкограмме эти клетки в вышеназванных группах также занимают высшие позиции. Наибольшее количество нейтрофилов в крови выявлено у крыс, которым вводили сверхмалую дозу препарата, у них же нейтрофилы в лейкограмме в процентном отношении наиболее представлены, чем в других группах. Количество моноцитов в крови в большей численности выявляется у контрольных животных, так же как и процентное отношение этих клеток в лейкограмме, по сравнению с животными других групп с введением водных растворов димефосфона. Эозинофилы в крови у крыс выявляются в малом количестве, но больше всех эти клетки обнаруживаются в крови контрольных животных, а также у тех крыс, которым вводили малую дозу димефосфона. В процентном отношении наличие эозинофилов в лейкограмме характеризуется также наибольшими величинами в вышеназванных группах. Базофилы имеются только у контрольных крыс, у подопытных животных этот вид лейкоцитов не выявляется.

Среди показателей, характеризующих активность клеточного иммунитета, отмечается более высокое значение показателя количество активных фагоцитов у крыс группы, где вводили сверхмалую дозу димефосфона, фагоцитарный показатель имеет большую величину в группе животных, которым вводили малую дозу водного раствора этого препарата, и в этой же группе отмечается самое высокое значение фагоцитарного числа. В группе крыс, где вводили сверхмалую дозу димефосфона, отмечается наиболее высокое значение абсолютного фагоцитарного показателя.

Среди основных классов иммуноглобулинов – IgA, IgM и IgG наиболее высокий уровень их содержания в крови отмечается у крыс, которым вводили

терапевтическую дозу димефосфона. В этой же группе уровень содержания в крови IgA значительно превышает таковой, отмеченный во всех других группах. Самый высокий уровень комплемента по 50% гемолизу в крови выявляется у животных группы, которым вводили сверхмалую дозу димефосфона, а циркулирующих иммунных комплексов – в группе с введением терапевтической дозы водного раствора димефосфона.

При сочетанном введении водных растворов малых доз препаратов полиоксидоний+димефосфон отмечается увеличение содержания в крови общего белка, по сравнению с результатом в контрольной группе. Причем полученный результат по своей величине не слишком отличается от раздельного применения этих препаратов. Следовательно, по влиянию на обмен белков в организме эти препараты могут быть совместимы и применяться сочетанно. Количество эритроцитов в крови животных в группе, где применяли сочетанное введение водных растворов препаратов полиоксидоний+димефосфон, больше, чем у контрольных крыс. Особенно интересен тот факт, что количество эритроцитов у животных после совместного введения препаратов значительно превышает результаты, отмеченные в группах с их раздельным применением. Отсюда можно сделать вывод, что оба препарата совместимы по влиянию на эритропоэз и способны усиливать действие друг друга в этом направлении. Содержание гемоглобина в крови подопытных животных, по сравнению с контрольными, также несколько повышается, но практически не изменяется от того значения его величины, которая была отмечена в группе с раздельным применением полиоксидония. Следовательно, на содержание в крови гемоглобина большее влияние оказывает полиоксидоний, а димефосфон сколько-нибудь отрицательного воздействия на снижение его величины не оказывает. Величина СОЭ в крови у контрольных и подопытных крыс практически одинакова, но отличается от их значений при раздельном применении водных растворов препаратов полиоксидоний и димефосфон, особенно при введении крысам малой дозы раствора полиоксидония. В этой группе животных показатель имеет наиболее высокое числовое значение. Следовательно, совместное применение растворов полиоксидония и димефосфона способно оказать влияние на скорость оседания эритроцитов, снизив ее.

Количество лейкоцитов в крови у крыс подопытной группы значительно превышает значение этого показателя у контрольных животных. При сравнении с результатами этого показателя у лабораторных животных в группах с отдельным применением водных растворов препаратов полиоксидоний и димефосфон отмечаются более низкие результаты, что может свидетельствовать о том, что совместное применение препаратов способно активизировать лейкоцитопоз. Возрастание численности лейкоцитов у подопытных животных происходит в основном за счет лимфоцитов, количество которых также возрастает не только по сравнению с результатом у контрольных крыс, но и при отдельном применении растворов этих препаратов. Процентное отношение лимфоцитов в лейкограмме у подопытных крыс несколько больше, чем у контрольных, но по сравнению с отдельным применением водных растворов препаратов полиоксидоний и димефосфон немного снижается, оставаясь довольно высоким по численности в пределах нормативов для этого вида животных. Количество нейтрофилов в крови у подопытных крыс, как и лимфоцитов, также возрастает, по сравнению с результатом у контрольных крыс, в отличие от процентного содержания нейтрофилов в лейкограмме, которое выше у контрольных животных. При сравнении численности нейтрофилов в крови в группах, где применялось отдельное введение водных растворов препаратов полиоксидоний и димефосфон, следует отметить, что значение этого показателя находится примерно на одном достаточно высоком уровне с группой крыс, где вводили водный раствор полиоксидония в малой дозе. В группе крыс, где вводили водный раствор димефосфона в малой дозе, отмечается низкое значение этого показателя. Следовательно, водный раствор димефосфона не оказывает угнетающего влияния на численность нейтрофилов в крови, а также на водный раствор полиоксидония, что предполагает совместное использование их в случае низкого количества нейтрофилов (микрофагов) в крови. Процентное отношение нейтрофилов в лейкограмме крови во всех подопытных группах крыс с отдельным и сочетанным введением полиоксидония и димефосфона находится примерно на одном уровне. Количество моноцитов в крови у подопытных лабораторных животных более чем в 2 раза, по сравнению с контрольными, возрастает, а процентное отношение их в лейкограмме остается на одном уровне. При сравнении с результатами в группах,

где вводились отдельно водные растворы препаратов полиоксидоний и димефосфон, следует отметить, что в группе с отдельным применением водного раствора полиоксидония отмечается более высокая численность моноцитов на уровне результата с совместным применением препаратов полиоксидоний и димефосфон. Количество моноцитов в крови животных, которым вводили отдельно димефосфон, характеризуется невысокой численностью. Следовательно, при совместном применении водных растворов препаратов полиоксидоний и димефосфон последний из них не оказывает угнетающего действия на пролиферацию моноцитов. Процентное отношение моноцитов в крови у крыс в подопытных группах с отдельным и сочетанным введением полиоксидония и димефосфона находится примерно на одном уровне, за исключением группы лабораторных животных, которым вводили отдельно водный раствор димефосфона. В группе подопытных лабораторных животных с сочетанным введением полиоксидония и димефосфона, в отличие от контрольных крыс, в крови значительно возрастает численность эозинофилов, так же как и их процентное отношение в лейкограмме. При отдельном применении препаратов полиоксидоний и димефосфон полученные результаты отличаются в меньшую сторону, по сравнению с таковыми в группе крыс, где применялось сочетание введением водных растворов этих препаратов. Базофилы в крови у крыс подопытной группы с сочетанным введением полиоксидония и димефосфона нами не выявлены, в отличие от контрольных лабораторных животных, у которых они наблюдаются.

При анализе показателей клеточного иммунитета у подопытных крыс отмечаем, что количество активных фагоцитов, по сравнению с таковым у контрольных крыс, возрастает, а фагоцитарный показатель снижается, так же как и фагоцитарное число. По сравнению с результатами в группах с отдельным применением водных растворов препаратов полиоксидоний и димефосфон отмечаются некоторые особенности влияния на показатели клеточного иммунитета. Значение показателя количество активных фагоцитов немного снижается по сравнению с его величиной у крыс, которым вводили отдельно водный раствор полиоксидония в малой дозе, фагоцитарный показатель также снижается, но повышается фагоцитарное число. Несколько иная картина получается при сравнении с результатами в группе, где

крысам вводили отдельно водный раствор димефосфона в малой дозе. На фоне этой группы показатель количество активных фагоцитов имеет более высокое значение, но фагоцитарный показатель снижается, так же как и фагоцитарное число в большей степени выражено у животных, которым вводили водный раствор димефосфона в малой дозе. Следовательно, совместное применение водных растворов полиоксидония и димефосфона в малых дозах оказывает влияние на снижение значения такого показателя клеточного иммунитета как фагоцитарное число. Показатель АФП у подопытных животных с сочетанным введением препаратов полиоксидоний и димефосфон имеет наиболее высокое значение, превышающее таковое не только у контрольных крыс, но и в двух других группах с отдельным применением водных растворов этих препаратов в малых дозах.

При изучении содержания уровня иммуноглобулинов у подопытных животных, по сравнению с контрольными крысами, отмечаем, что более высокое значение IgA и IgG в крови характерно для первых, а IgM – для вторых. Изменения показателей у подопытных крыс с сочетанным введением водных растворов препаратов полиоксидоний и димефосфон, по сравнению с отдельным их введением, характеризуется уменьшением значения этих показателей, особенно это касается IgG, который имеет значительно более высокое содержание в сыворотке крови лабораторных животных обеих групп с отдельным применением полиоксидония и димефосфона.

Уровень комплемента по 50% гемолизу имеет более низкое значение в подопытной группе крыс с сочетанным введением препаратов. При сравнении между собой результатов у лабораторных животных с отдельным применением водных растворов препаратов полиоксидоний и димефосфон в малой дозе и их сочетанным введением, выясняется, что у последних отмечается значимое уменьшение уровня комплемента по сравнению с крысами, которым отдельно вводили водный раствор полиоксидония, но повышается значение этого показателя, в сравнении с группой крыс, которым вводили только водный раствор димефосфона. Следовательно, водный раствор димефосфона в малой дозе оказывает угнетающее действие на повышение значения этого показателя в крови. Показатель циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови подопытных лабораторных животных почти в 2 раза превышает его значение у контрольных



крыс, а также и его выражение в группах с раздельным применением водных растворов препаратов полиоксидоний и димефосфон в малых дозах. Следовательно, при совместном применении водных растворов полиоксидония и димефосфона происходит значительное возрастание в крови уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Сравнительный анализ введения крысам димефосфона в малых и сверхмалых дозах показывает, что при большем разбавлении раствора препарата отмечается повышение в крови общего белка, а среди лейкоцитов крови, возрастающих в численности по сравнению с контролем и имеющих примерно равное количество этих клеток в крови при введении этих доз димефосфона ( $p > 0,05$ ), отмечается большее количество нейтрофилов в группе крыс, где вводили сверхмалую дозу препарата как в абсолютном выражении, так и в процентном отношении в лейкограмме. В этой же группе крыс отмечается меньшее количество в крови эозинофилов в абсолютном выражении и в процентном отношении в лейкограмме, по сравнению с крысами, которым вводили малую дозу димефосфона. При сравнении в крови абсолютного количества лимфоцитов и их процентного отношения в лейкограмме в группах крыс, где вводили малую и сверхмалую дозу димефосфона, отмечаем, что в первой названной группе при примерно равном количестве в крови лимфоцитов ( $p > 0,05$ ) со второй группой (сверхмалая доза) происходит изменение в большую сторону процентного содержания этих клеток в лейкограмме. Такое же положение сохраняется и в отношении моноцитов, которые в группе крыс с введением малой дозы димефосфона преобладают как в абсолютном выражении в крови, так и в процентном отношении в лейкограмме, по сравнению с результатами у крыс, которым вводили сверхмалую дозу димефосфона. Следовательно, под влиянием малой дозы димефосфона в организме более активно протекают процессы лимфоцитопоза и моноцитопоза, а в группе с введением сверхмалой дозы димефосфона отмечается активизация, наоборот, гранулоцитопоза с развитием нейтрофилов. Об этом же свидетельствуют индексы НЛО и НМО, которые имеют наибольшее значение в группе с введением сверхмалой дозы димефосфона. Сравнение значений показателей клеточного иммунитета у крыс этих групп показывает, что под влиянием сверхмалой дозы препарата в крови увеличивается количество активных фагоцитов в общем числе

подсчитанных нейтрофилов и абсолютный фагоцитарный показатель, характеризующий фагоцитарную емкость или общую фагоцитарную активность крови, что подтверждает ранее высказанное предположение об активизации в организме гранулоцитопоза с образованием зрелых нейтрофилов (сегментоядерных). Что касается сравнения показателей гуморального звена иммунитета у крыс этих групп, то уровень основных классов иммуноглобулинов у них находится примерно на одном уровне ( $p > 0,05$ ), но в крови у крыс группы с введением сверхмалой дозы ДФ уровень комплемента в крови значительно преобладает, по сравнению с крысами, которым вводили малую дозу препарата. Между системой комплемента и фагоцитарной системой, существует прямая функциональная связь, так как связывание компонентов комплемента с бактериями является необходимым условием фагоцитоза, что еще раз подчеркивает активное развитие гранулоцитопоза с активизацией фагоцитоза в крови крыс группы, где вводили сверхмалую дозу димефосфона. Уровень циркулирующих иммунных комплексов в обеих группах находится примерно на одном уровне ( $p > 0,05$ ), который соответствует и контрольным животным.

В подопытной группе крыс при сочетанном введении им полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата, по сравнению с крысами контрольной группы, отмечается увеличение в крови общего белка, а при сравнении с лабораторными животными с отдельным применением им водного раствора полиоксидония значение этого показателя почти не изменяется ( $p > 0,05$ ). Значение показателя количество эритроцитов в крови в подопытной группе лабораторных животных снижается, что можно расценивать как влияние водного раствора полиоксидония, так как в группе с его отдельным введением отмечается еще более значимое уменьшение. Но содержание гемоглобина в крови у подопытных лабораторных животных, по сравнению с контрольными крысами, возрастает и имеет большую величину, чем у крыс в группе с отдельным применением водного раствора полиоксидония. На фоне результата у контрольных крыс, значительно повышается у подопытных лабораторных животных СОЭ, которая, по сравнению с результатом в группе крыс с отдельным введением водного раствора полиоксидония, имеет меньшее значение.

Под влиянием натрия аденозинтрифосфата у подопытных лабораторных животных, по сравнению с отдельным применением водного раствора полиоксидония, отмечается значительное уменьшение в крови количества лейкоцитов, но их численность все-таки больше, чем у контрольных крыс. Количество лимфоцитов в крови подопытных крыс, по сравнению с контрольными лабораторными животными, находится примерно на одном уровне, так же как и процентное их содержание в лейкограмме ( $p > 0,05$ ). В группе с отдельным введением водного раствора полиоксидония у крыс отмечается более высокий результат, что предполагает, что натрия аденозинтрифосфат способен влиять на снижение количества лимфоцитов в крови на фоне применения полиоксидония. С другой стороны, у подопытных лабораторных животных возрастает не только численность в крови нейтрофилов, но значительно повышается и их процентное содержание в лейкограмме, что можно расценивать как стимулирующий фактор влияния натрия аденозинтрифосфата на содержание нейтрофилов в крови. Количество моноцитов у подопытных крыс в крови, по сравнению с контролем, возрастает, но снижается их процентное содержание в лейкограмме. По сравнению с группой крыс, где применяли отдельное введение водного раствора полиоксидония, отмечается снижение обоих этих показателей, что может быть результатом влияния натрия аденозинтрифосфата на снижение их значений. У подопытных лабораторных животных с сочетанным введением полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата, по сравнению с контрольными крысами, происходит в большей степени усиление гранулоцитопоза, а не моноцитопоза, о чем свидетельствуют индексы НЛО и НМО.

В отношении основных классов иммуноглобулинов можно сделать заключение, что в целом у подопытных крыс с сочетанным введением полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата происходит возрастание их значений на фоне результатов у контрольных крыс. По сравнению с отдельным применением крысам водного раствора полиоксидония, при сочетании введения полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата отмечается значительное уменьшение содержания в крови IgG, что может быть результатом влияния на этот процесс натрия аденозинтрифосфата. Содержание комплемента и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у подопытных лабораторных животных, по

сравнению с контролем, также снижается. Поскольку значения этих показателей в группе крыс с отдельным применением водного раствора полиоксидония имеют значительно более высокие результаты, то можно предположить, что натрия аденозинтрифосфат способствует снижению значений этих показателей гуморального иммунитета в крови.

## ВЫВОДЫ

1. Результаты значений различных показателей крови у крыс в подопытных группах с внутримышечным введением малых ( $1 \times 10^{-6}$  и  $1 \times 10^{-9}$  мг) и сверхмалой ( $1 \times 10^{-14}$  мг) доз водного раствора полиоксидония в объеме 1 мл, характеризуются более значимыми величинами ( $p < 0,05$ ), по сравнению с контролем, свидетельствующими об эффективности применения этого препарата в экспериментальных дозах, установленных как оптимальные на основе физико-химических исследований, являясь при этом сопоставимыми величинами на фоне введения крысам терапевтической дозы. Так, например, повышение общего белка в крови крыс в группах с введением малых ( $1 \times 10^{-6}$  и  $1 \times 10^{-9}$  мг) и сверхмалой ( $1 \times 10^{-14}$  мг) доз препарата, по сравнению с терапевтической дозой, соответственно составляет 1,4%, 0,2 и 7,3%.

2. Внутримышечное введение лабораторным животным водных растворов полиоксидония в малых дозах  $1 \times 10^{-6}$  мг и  $1 \times 10^{-9}$  мг в объеме 1 мл способствует повышению в крови общего белка, по сравнению с контролем, соответственно на 9,3% и 8,9%, количества лейкоцитов в этих группах крыс на 99,1% и 90,7%, в том числе лимфоцитов – на 100,7% и 86,6%, нейтрофилов – на 104,7% и 120,5%. Возрастает в крови крыс количество активных фагоцитов соответственно на 84,4% и 102,2%, значение абсолютного фагоцитарного показателя – на 23,5% и 79,9%, IgA – в 9 раз и в 3,8 раза, IgG в 3,4 и в 3,2 раза соответственно, при этом повышаются и уровни содержания комплемента в сыворотке крови на 58,3% и 38,1%, а также циркулирующих иммунных комплексов соответственно на 20,0% и 35,0%.

3. Внутримышечное введение крысам водного раствора полиоксидония в сверхмалой дозе  $1 \times 10^{-14}$  мг в объеме 1 мл приводит, по сравнению с контролем, к

увеличению в крови общего белка на 15,6%, количества лейкоцитов на 87,8%, в том числе лимфоцитов и нейтрофилов соответственно на 91,2% и 73,2%, при этом значение показателя количество активных фагоцитов увеличивается на 115,5%, фагоцитарного показателя – на 21,0%. Уровень содержания IgA и IgG в сыворотке крови повышается соответственно на 40,0% и в 3,0 раза, а комплемента и циркулирующих иммунных комплексов - на 15,5% и 165,0%.

4. Внутримышечное введение крысам водных растворов димефосфона в малой  $2 \times 10^{-2}$  мг и сверхмалой  $2 \times 10^{-12}$  мг дозах в объеме 1 мл способствует, по сравнению с контролем, повышению в крови содержания общего белка на 11,7% и 26,0%, количества лейкоцитов - на 25,1% и 24,0%, в том числе лимфоцитов – на 35,9% и 15,8%, нейтрофилов – на 14,2% и 61,4%, при этом в крови отмечается снижение численности моноцитов соответственно на 53,8% и 122,2%. После введения крысам малой дозы димефосфона количество активных фагоцитов в крови снижается на 50,0% и повышается на 81,1% в группе крыс с введением сверхмалой дозы, фагоцитарный показатель повышается соответственно на 8,9% и 1,1%, а IgA в обеих группах снижается на 150,0%. Уровень IgG в крови в зависимости от дозы соответственно повышается на 176,4% и 170,9%, при этом содержание в сыворотке крови комплемента после введения малой дозы снижается на 28,1% и повышается после сверхмалой дозы на 58,2%. Уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови крыс в подопытных группах не изменяется ( $p > 0,05$ ), по сравнению с контролем.

5. Сочетанное внутримышечное введение крысам водных растворов полиоксидония и димефосфона в малых дозах  $1 \times 10^{-6}$  мг и  $2 \times 10^{-2}$  мг в объеме 1 мл обеспечивает, по сравнению с контролем, повышение в крови содержания общего белка на 11,8%, количества лейкоцитов - в 2,3 раза, в том числе лимфоцитов – в 2,4 раза, нейтрофилов – в 2,2 раза, при этом количество активных фагоцитов в крови повышается на 65,5%, при снижении фагоцитарного показателя на 6,3%. Уровни содержания IgA и IgG в сыворотке крови повышаются соответственно на 120,0% и 21,4%, уровень комплемента уменьшается на 11,3%, при возрастании значения показателя циркулирующие иммунные комплексы в 2,3 раза, по сравнению с контролем.

6. Сочетанное внутримышечное введение крысам водных растворов полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата в малых дозах  $1 \times 10^{-6}$  мг и  $6 \times 10^{-4}$  мг в объеме 1 мл обеспечивает, по сравнению с контролем, повышение содержания в крови общего белка на 7,7%, количества лейкоцитов на 24,4%, в том числе нейтрофилов на 44,1% и эозинофилов в 6,6 раза, но снижению численности лимфоцитов на 3,3%. Значения показателей клеточного и гуморального иммунитета в крови крыс характеризуются в основном снижением, по сравнению с контролем. Так, значения показателей количество активных фагоцитов и фагоцитарный показатель снижаются в крови соответственно на 45,2% и 21,4%, IgA - на 25,0%, но повышается уровень содержания IgG на 95,8%. Содержание комплемента в сыворотке крови, по сравнению с контролем, характеризуется уменьшением на 6,2%, и более значительно на 81,8% снижается уровень циркулирующих иммунных комплексов.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Для проведения в животноводстве научных исследований по апробации отдельных доз рекомендуются для полиоксидония, димефосфона и натрия аденозинтрифосфата следующие из них: полиоксидоний - в малых  $1 \times 10^{-6}$  мг/мл и  $1 \times 10^{-9}$  мг/мл, в сверхмалых -  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл; димефосфон – в сверхмалой дозе  $2 \times 10^{-12}$  мг/мл, натрия аденозинтрифосфат – в малой дозе  $6 \times 10^{-4}$  мг/мл.

2. Научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы предлагаются к использованию в учебном процессе высших учебных заведений биологического и ветеринарного профиля, а также при написании учебников и учебных пособий по нанофармакологии и влиянию сверхмалых доз биологически активных веществ на организм животных.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ:	Аденозин дифосфат
АМФ:	Аденозин монофосфат
АТФ	Натрия аденозинтрифосфат
АФП	Абсолютный фагоцитарный показатель
$АЧ \cdot 10^{12}/л$	Абсолютное число $АЧ \cdot 10^{12}/л$
$АЧ \cdot 10^9/л$	Абсолютное число $АЧ \cdot 10^9/л$
БАВ	Биологически активное вещество
ДРС	Метод динамического светорассеяния
ДФ	Димефосфон
КАФ	Количество активных фагоцитов
МНН	Международное непатентованное название
М.т.	Микробные тела
НЛО	Нейтрофильно - лимфоцитарное отношение
НМО	Нейтрофильно – моноцитарное отношение
ПО	Полиоксидоний
СМД	Сверхмалые дозы
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
ФАН	Фагоцитарная активность нейтрофилов
ФИ	Фагоцитарный индекс
ФП	Фагоцитарный показатель
ФЧ	Фагоцитарное число
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
ЭРС	Метод электрофоретического рассеяния

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Приказ МЗ и МП от 29.11.95 г. N 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении» // Медицинская газета N 5 от 17.01.96 г. – С.7
2. Абрамов, В.В. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем / В.В.Абрамов, Т.Я.Абрамова. – Новосибирск: Наука, Сибирская издательская фирма РАН, 1996. – 96 с.
3. Абрамов, В.В. Интеграция иммунной и нервной систем / В.В. Абрамов // Иммунология.- М.: Медицина, 1999. - N3. - С. 62-64.
4. Адельман, Д. Введение в иммунологию / Д.Адельман, Х.Кесарвала, Т.Фишер; под ред. Т.Лолора-младшего, Т.Фишера, Д.Адельмана; пер. сангл. – М.: Практика, 2000. - 806 с.
5. Акмаев, И.Г. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии / И.Г. Акмаев, В.В. Гриневич // Бюл. exper. биол. и мед. – М.: Изд-воРАМН, 2001. – Т.131, N1.– С. 22-32.
6. Акмаев, И.Г. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса / И.Г. Акмаев, В.В. Гриневич.– М.: Медицина, 2003. – 165 с.
7. Алексеев, Л.П. Регуляторная роль иммунной системы в организме / Л.П. Алексеев, Р.М.Хаитов // Рос.физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, N 8. – С. 787-805.
8. Алехин, Е.К. Иммунотропные свойства лекарственных средств / Е.К. Алехин, Д.Н.Лазарева, С.В. Сибиряк. – Уфа, 1993. – 208 с.
9. Альбертис, Б. Молекулярная биология клетки: в 3 т. - 2-е изд., перераб. и доп.; пер. с англ. / Б. Альбертис [и др.]. - М.: Мир, 1994. – Т. 1. – 517 с.
10. Андропова, Т.М. Ликопидновый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор / Т.М.Андропова, Б.В.Пинегин // Медицинская картотека. – 1999.–N4. – С. 22-27.
11. Андропова, Т.М. Теоретические проблемы использования иммуномодулятора ликопида в клинической практике (лекция) / Т.М.Андропова //Терапевтический архив. – 2002.- Т. 74, N1. – С. 70-72.



12. Антонченко, В.Я. Вода – важнейший носитель информационной памяти / В.Я. Антонченко // Нетрадиционные методы диагностики и терапии. – Киев: Здоровье, 1994. – С. 16-20.
13. Арион, В.Я. Иммунобиологические свойства и клиническое применение тимозинов и других препаратов тимуса // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – N1. – С. 26-40.
14. Атауллаханов, Р.И. Иммунитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем / Р.И. Атауллаханов, А.Л. Гинцбург // Детские инфекции. – 2005. – Т.4, N1. – С. 11-21.
15. Афиногенова, В.П. Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов / В.П. Афиногенова, И.В. Лукачева, М.П. Костинов // Лечащий врач. – 2010. – N4. – С. 9-13.
16. Бабаева, А.Г. Регенерация и система иммуногенеза / А.Г. Бабаева. – М.: Медицина, 1985. – 255 с.
17. Бабаева, А.Г. Кроветворные и лимфоидные органы. Структурные основы адаптации нарушенных функций: руководство / А.Г. Бабаева; под ред. Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1987. – С. 328-342.
18. Бакшеев, А.Ф. Становление, породные особенности и возможности коррекции иммунной системы у свиней: автореф. дис. д-ра биол. наук 16.00.03 / Бакшеев Анатолий Филиппович. - Новосибирск, 1998. – 25 с.
19. Балабанов, В.И. Нанотехнологии: наука будущего / В.И. Балабанов. – М.: Эксмо, 2009. – 247 с.
20. Башина, С.И. Возрастная морфология селезенки свиньи в норме и при даче биологически активных веществ: монография / С.И. Башина. – Брянск: ФГБОУ ВПО «Брянская ГСХА», 2013. – 115 с.
21. Бернет, Ф.М. Клеточная иммунология; пер. с англ. Меклера Л.Б., Сидоровой Е.В., Оловникова А.М.; под ред. А.Е. Гурвича / Ф.М. Бернет. – М.: Мир, 1971. – 542 с.
22. Благодосклонная, Я.В. Эндокринология / Я.В. Благодосклонная, Е.В. Шляхто. - СПб.: Спец-Лит, 2004. - 398 с.
23. Блюмельфельд, Л.А. Параметрический резонанс, как возможный механизм действия сверхнизких концентраций биологически активных веществ на

- клеточном и субклеточном уровнях / Л.А. Блюмельфельд // Биофизика. – 1993. – Т. 38, N1. – С. 129-132.
24. Богомильский, М. Р. Клинико – иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора ИРС-19 для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей у детей / М.Р. Богомильский [и др.] // Детский доктор. – 2000. – N5. – С. 4–7.
  25. Бородин, Ю.И. Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях / Ю.И. Бородин, В.Н. Григорьев. – Новосибирск, 1986. – 268 с.
  26. Бородин, Ю.И. Функциональная морфология иммунной системы / Ю.И. Бородин [и др.]. - Новосибирск: Наука, 1987. – 238 с.
  27. Бочкарев, В.Н. Лечение фолликулярных кист яичников бесплодных коров гомеопатическим препаратом «Овариовит» / В.Н. Бочкарев [и др.] // Вестник гомеопатии и фитотерапии. - Кострома, 2006. – С. 12-13.
  28. Бурлакова, Е.Б. Воздействие химических агентов в сверхмалых дозах на биологические объекты / Е.Б. Бурлакова, А.А. Кондратов, И.В. Худяков // Известия АН СССР. Сер. Биол. - 1990. – N2. - С. 184-193.
  29. Бурлакова, Е.Б. Эффект сверхмалых доз / Е.Б. Бурлакова, А.А. Конрадов, Мальцева Е.Л. // Вести РАН. – 1994. – Т. 64, N5. – С. 425-431.
  30. Бурлакова, Е.Б. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов / Е.Б. Бурлакова, А.А. Конрадов, Е.Л. Мальцева // Химическая физика. – 2003. – Т. 22, N2. – С. 390-424.
  31. Бурлакова, Е.Б. Сверхслабые взаимодействия химических соединений и физических факторов на биосистемы / Е.Б. Бурлакова, А.А. Конрадов, Е.Л. Мальцева. – Биофизика. – 2004. – Т. 49, N3. – С. 551-564.
  32. Бутенко, Г.М. Проблема оценки иммунного статуса человека и возрастные изменения иммунитета / Г.М. Бутенко // Иммунология. – 1993. –N4. - С.4-6.
  33. Быков, В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток / В.Л. Быков // Морфология. – СПб: Эскулап, 1999. – Т. 115, Вып. 2. – С. 64-72.
  34. Быков, В.Л. Развитие и гетерогенность тучных клеток / В.Л. Быков // Морфология. – СПб: Эскулап, 2000. – Т. 117, Вып. 2. – С. 86-92.
  35. Быкова, В.П. Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек / В.П. Быкова // Архив патологии. -1995. –N1. - С. 11-15.

36. Вавилова, Н.М. Гомеопатическая фармакодинамика / Н.М. Вавилова. – Смоленск: «Гомеопатический центр; М.: «Эверест», 1994. – Ч. 1. – 507 с.
37. Вайнтрайб, Брюс Д. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике / Б.Д. Вайнтрайб. – М.: Медицина, 2003. – 512 с.
38. Васильев, В.С. Иммуностимуляция при бронхопневмонии телят / В.С. Васильев, В.М. Чекишев // Профилактика болезней молодняка: Сб. науч. трудов ИЭВСДВ. – Новосибирск, 1990. - С. 63-69.
39. Васильева, Н.А. Туберкулез: учебное пособие / Н.А. Васильева. – М.: Медицина, 1990. – 206 с.
40. Ветлугина, Т.П. Технология иммунокоррекции при психических расстройствах / Т.П. Ветлугина [и др.]. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2010. – 173 с.
41. Винницкий, Л.И. Отечественный иммуномодулятор нового поколения ликопид в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической практике / Л.И. Винницкий [и др.]. // Вестник РАМН. – 1997. – N11. – С. 46-48.
42. Воронин, Е.С. Иммунология / Е.С. Воронин [и др.]; под ред. Е.С. Воронина. – М.: Колос-Пресс, 2002. - 408 с.
43. Галактионов, В.Г. Иммунология / В.Г. Галактионов. – М.: Академия, 2004. - 520 с.
44. Ганеман, С. Органон врачебного искусства / С. Ганеман. - М.: Симилия, 1998. – 384 с.
45. Головин, Ю.И. Введение в нанотехнологию / Ю.И. Головин. – М.: Машиностроение, 2003. – 112 с.
46. Горбатова, Е.Н. Изучение эффектов сверхмалых доз фенозана / Е.Н. Горбатова, Ф.С. Духович, В.К. Курочкин // Рос.хим. журнал. – 1999. – Т. XLIII, N5. – С. 80-81.
47. Горбатенко, И.Ю. Сверхмалые дозы биологически активных веществ и перспективы их использования / И.Ю. Горбатенко // Изв. РАН. Сер. Биол. – 1997. - N 1. – С. 107-110.
48. Государственный реестр лекарственных средств. – М.: Культурная инициатива, 2000. – Т.2. – 749 с.

49. Гриневич, В.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем. – СПб.: Симпозиум, 2004. – 159 с.
50. Громов М.И. Применение иммуномодуляторов в хирургической практике / М.И. Громов, Э.Н. Каплина // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – №5. – С.52-54.
51. Гундашева, Д. Основные механизмы взаимодействия иммунной и нервной систем / Д. Гундашева // Современная медицина. – 1991. – Т. 42, N 11-12. – С. 20-22.
52. Гуревич, К.Г. Закономерности и возможные механизмы действия сверхмалых доз биологически активных веществ / К.Г. Гуревич // Вестник Московского ун-та, 2001. - Сер. 2. Химия. - Т.42, N 2. - С. 131-134.
53. Девойно, Л.В. Нейромедиаторные системы мозга в модуляции иммунной реакции (дофамин, серотонин, ГАМК) / Л.В. Девойно [и др.] // Нейроиммунология. – 2005. –Т.3, N1. – С. 1-8.
54. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.
55. Деева, А.В. Влияние иммунобиостимуляторов на продуктивность несушек / А.В. Деева [и др.] // Ветеринария. - 2006. – №9. - С. 8-9.
56. Дейл, М.М. Руководство по иммунофармакологии / М.М. Дейл, Дж. К. Формен. - М.: Медицина, 1998. – 332 с.
57. Донцов, В.И. Иммунобиология постнатального развития / В.И. Донцов. – М.: Наука, 1990. – 127 с.
58. Дьяконова, В. А. Продукция цитокинов под действием полиоксидония *in vitro* / В. А. Дьяконова [и др.] // Иммунология. – 2002. – №6. – С. 337 – 340.
59. Дыбан, А.П. Раннее развитие млекопитающих /А.П. Дыбан. - Л.: Наука, 1988. – 228 с.
60. Духович, Ф.С. Количественный подход к определению понятия «Сверхмалые дозы лекарственных веществ и ядов» / Ф.С. Духович [и др.] // Рос.хим. журнал. – 1999. – Т. 43, N5. – С. 12-14.
61. Емельяненко, П.А. Иммунология животных в период внутриутробного развития / П.А. Емельяненко. – М.: Агропромиздат, 1987. – 215 с.

62. Ершов, Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. - М.: Медицина, 1996. - 240 с.
63. Ершов, Ф.И. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов / Ф.И. Ершов, Э.Б. Тазулахова // Terra Medica. –1998. – N2. – С. 2-7.
64. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 368 с.
65. Жоаким, К. Нанонауки. Невидимая революция / К. Жоаким, Л. Плеввер. – М.: КоЛибри, 2009. – 240 с.
66. Журавлев, Д.Ф. Патогенетическое обоснование применения димефосфона при остром первичном пиелонефрите:автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.16. / Журавлев Дмитрий Владимирович.– Саранск, 2006. – 23 с.
67. Завалеева, С.М. Изменение селезенки кролика в возрастном аспекте / С.М. Завалеева, Н.Н. Садыкова, Е.Н. Чиркова // Вестник Оренбургского гос. ун-та. – 2011. –N12, Ч.2. – С. 71-73.
68. Захарова, Л.А. Медиаторы нейроиммунного взаимодействия / Л.А. Захарова, Р.В. Петров // Итоги науки и техники. Серия Иммунология. – М.: ВИНТИ, 1990. – Т. 25. – С. 6-47.
69. Зайратьянц, О.В. Продукция тимусом иммуномодулирующих полипептидов при его острой (акцидентальной) инволюции у детей / О.В.Зайратьянц, В.Х. Хавинсон, Л.Г. Кузьменко // Архив патологии. –1990.– Т.52, N 1. - С. 25-28.
70. Зелесков, А.М. Клиническая иммунология: учебник / А.М. Зелесков, В.М. Зелесков, А.В. Караулов. – М., 2006. – 320 с.
71. Зернов, И.Н. Влияние димефосфона на иммунный статус детей с пиелонефритом / И.Н. Зернов, Н.В. Володина // Педиатрия. - 1988. –N5. - С. 23 - 25.
72. Зиганшина, Л.Е. Механизм действия димефосфона / Л.Е. Зиганшина[и др.] // Эксперим. и клиническая фармакология. – 1992. – Т.55, N2. –С. 43-45.
73. Злобин, В.С. Память воды как основа действия гомеопатических средств лечения / В.С. Злобин // Матер. 10-й Междунар. межвуз. конф. «Новые фармакологические средства в ветеринарии». – СПб: СПбГАВМ, 1998. - С. 107-108.

74. Иванов, В.Т. Механизм действия и клиническая эффективность иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептидаза (ликопида) / В.Т. Иванов [и др.] // Клиническая медицина. – 1997. –N3. – С. 11-15.
75. Иммуноглобулины / Р. Поляк [и др.]; под ред. Г. Литмена, Р. Гуда. – М.: Мир, 1981. – 495 с.
76. Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлина. – СПб.: Фолиант, 2000. – 568 с.
77. Иммунология: в 3-х т.; пер. с англ. / Под ред. У. Пола. - М.: Мир, 1987,1988. - Т. 1. – 472 с.; Т. 2. - 456 с.
78. Иммуотропные средства / А.А. Михайленко [и др.] // Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии: в 2-х т. - 2005. – Т. 2. - С. 268-323.
79. Казначеев, В.П. Сверхслабые излучения в межклеточных взаимодействиях / В.П. Казначеев, Л.П. Михайлова. – Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1981. – 144 с.
80. Караулов, А.В. Иммунология для аллергологов и иммунологов / А.В. Караулов. – М., 2001. – 510 с.
81. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунологическая активность / К.П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. - 1998. –N11. – С. 21-32.
82. Кветной, И.М. Нейроиммуноэндокринология тимуса / И.М. Кветной, А.А. Ярилин, В.О. Полякова [и др.] – СПб.: ДЕАН, 2005. – 157 с.
83. Кельцов, В.А. Современные представления о роли эндокринной системы в регуляции иммуногенеза в норме и патологии / В.А. Кельцов // Вопросы охраны материнства и детства. – 1987. –N7. – С. 58-60.
84. Кемилева, З. Вилочковая железа / З. Кемилева; под ред. Хантова. - М.: Медицина, 1984. – 253 с.
85. Кетлинский, С.А. Эндогенные иммуномодуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. – СПб.: Гиппократ, 1992. – 256 с.
86. Кирсанов, Н.В. Опыт лечения маститов гомеопатическими препаратами / Н.В. Кирсанов // Практик. – 2003. – N9-10. – С. 70-72.

87. Киселева, Е.П. Сравнительная характеристика двух пептидных иммуномодуляторов / Е.П. Киселева, Р.П. Огурцов, О.Я. Попова // Иммунология.- 1999. - Т. 36, N2. - С. 23-26.
88. Киселева, Н.М. Регуляторная роль тимуса в поддержании гомеостаза / Н.М. Киселева [и др.] //Аллергология и иммунология. – 2011.- Т.12, N3. – С. 237-239.
89. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 822 с.
90. Климов, В.В. Иммунная система и основные формы иммунопатологии / В.В. Климов [и др.]. – Ростов н/Дону: Феникс, 2006. – 224 с.
91. Кобаяси, Н. Введение в нанотехнологию / Н. Кобаяси; пер. с японск. – М.: Бином, 2005. – 134 с.
92. Коган, Д.А. Гомеопатия и современная медицина / Д.А. Коган. – М., 1964. – 205 с.
93. Козинец, Г.И. Аспекты гемопоэза / Г.И. Козинец [и др.]. – Томск, 1982.– С. 222 - 255.
94. Комахидзе, М.Э. Селезенка / М.Э. Комахидзе. – М.: Колос, 1971. – 256 с.
95. Комиссаренко, А.А. Биологические механизмы защиты организма и гомеопатический феномен /А.А. Комиссаренко, Л.В. Сальчева // Междунар. медицинский журнал (ING). - 2000. – N4. - С. 242-246.
96. Комиссаренко, А.А. Нанотехнологические аспекты ветеринарной гомеопатии / А.А. Комиссаренко, Т.В. Новосадюк // Ветеринария. – 2008. – N7. – С. 50-53.
97. Коновалов, С.С. Профилактическая нейроиммуноэндокринология / С.С. Коновалов [и др.]. – СПб.: Прайм Еврознак, 2008. – 354 с.
98. Константинова, И.С. Основы цитологии, общей гистологии и эмбриологии животных: учебное пособие / И.С. Константинова, Э.Н. Булатова, В.И. Усенко. – СПб.: Лань, 2015. – С. 16-84.
99. Корнева, Е.А. Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза / Е.А. Корнева, В.М. Клименко, Э.К. Шхинек. – Л.: Наука, 1978. - 278 с.
100. Корнева, Е.А. Гормоны и иммунная система / Корнева Е.А., Э.К. Шхинек. - Л.: Наука, 1988. – 235 с.

101. Кочуева, Н.А. Применение гомеопатических препаратов в звероводстве // Вестник гомеопатии и фитотерапии: Вып. 1. – Кострома: КГСХА, 2006. – С. 41-43.
102. Кудрявцев, А.А. Клиническая гематология животных / А.А. Кудрявцев, Л.А. Кудрявцева. – М.: Колос, 399 с.
103. Кузнецова Н.И. Применение полиоксидония при бронхиальной астме у детей / Н.И. Кузнецова, И.И. Балаболкин, О.Ю. Кузнецова // Иммунология. – 2003. – Т.24, N5. – С. 293-295.
104. Кульберг, А.Я. Регуляция иммунного ответа / А.Я. Кульберг. – М: Медицина, 1986. – 223 с.
105. Лазарева, Д.Н. Стимуляторы иммунитета / Д.Н. Лазарева, Е.К. Алехин. – М.: Медицина, 1985. – 356 с.
106. Ланин, Д.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функции иммунной системы / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, N2. – С. 122-134.
107. Лелекова, Т.В. Действие фемто - и пикомолярных концентраций тиролиберина и тафцина на сократительную активность лимфатических сосудов брыжейки крысы /Т.В. Лелекова [и др.] // Бюл. exper. биол. и мед. - 1989. - Т. 108, N7. - С. 8-10.
108. Лесков, В.П. Иммуностимуляторы / В.П. Лесков // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 1999. – N 4. – С. 12-25.
109. Липницкий, Д.Т. Принцип подобия или сходства / Д.Т. Липницкий //Гомеопатия. Доклады первой науч. - практ. конф. по проблемам гомеопатии. – Ростов н/Д, 1991. – С. 17-22.
110. Литман, Г. Иммуноглобулины / Г. Литман, Р. Гуд. – М.: Мир, 1981. – 495 с.
111. Лозовой, В.П. Структурно-функциональная организация иммунной системы / В.П. Лозовой, С.М. Шергин. – Новосибирск: Наука, 1981. – 103с.
112. Луговская, С.А. Структура и функции моноцитов и макрофагов (обзор литературы) / С.А. Луговская // Клин. лабораторная диагностика. – 1997. – N9. – С. 10-16.
113. Луговская, С.А. Лабораторная гематология / С.А. Луговская [и др.]. – М.: Юнимед-пресс, 2002. – 223 с.



114. Лукова, Н.Е. Несколько случаев применения гомеопатических препаратов в ветеринарной практике / Н.Е. Лукова // Практик. – 2004. - N7-8. – С. 104-107.
115. Лусс, Л.В. Полиоксидоний в общеклинической практике / Л.В. Лусс // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – N1. – С. 21-41.
116. Людвиг, В. Вода как носитель информации. Теоретические основы / В. Людвиг // Биологическая медицина. - 2003. – N2. - С.4-8.
117. Людвиг, В. Вода как носитель информации. Часть 2 // Биологическая медицина. - 2004. – N1. - С.12-14.
118. Люльман, Х. Наглядная фармакология: справочник; пер.нем. / Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн. – М.: Мир, 2008. – 383 с.
119. Ляпенко, А. А. К вопросу о систематизации цитокинов / А. А. Ляпенко, В.Ю. Уваров // Успехи современной биологии. – 2001. – Т. 121, N6. – С. 589-603.
120. Ляпиков, С.А. Взаимосвязь эндокринной системы и факторов гуморального иммунитета / С.А. Ляпиков, С.Д. Орехов, Т.Д. Орехова // Иммунология. – 1989. – N6. – С. 39-41.
121. Малинецкий, Г.Г. Нанотехнологии. От алхимии к химии и дальше / Г.Г. Малинецкий. – М.: Машиностроение, 2007. - 496 с.
122. Манько, В.М. Иммунокомпетентные клетки / В.М. Манько, Р.М. Хаитов // Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. – М., 1987. –Т.18. – С. 3-108.
123. Маркова, Т.П. Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей / Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров // Иммунокоррекция в педиатрии; под ред. М.В.Костинова. - М.: Медицина для всех, 2001 а. - С.91-99.
124. Маркова, Т.П. Бактериальные иммуномодуляторы / Т.М. Маркова // Русский медицинский журнал. – 2001 б. –Т. 9, N16-17. – С. 703-705.
125. Маркова, Т.П. Растительный иммуностимулирующий препарат – Иммунал. Перспективы применения в медицине / Т.П. Маркова //Рос. медицинский журнал. – 2002. – Т.10, N28. – С. 25 - 27.
126. Марри, Р. Биохимия человека / Р. Марри [и др.]; пер. с англ. – М.: Мир, 1993. – Т.2. – 416с.

127. Масьянов, Ю.Н. Иммуный статус крупного рогатого скота и свиней при наиболее распространённых болезнях и его коррекция: автореф. дис. ... д-ра вет. наук: 06.02.02 / Масьянов Юрий Николаевич. – Воронеж. - 2010. - 61 с.
128. Машковский, М.Д. Препараты, корригирующие процессы иммунитета (иммуномодуляторы, иммунокорректоры) / М.Д. Машковский // Лекарственные средства: (пособие для врачей). - М.: Медицина, 1993. - Ч. II. - С. 192-209.
129. Машковский, М.Д. Препараты, корригирующие процессы иммунитета / М.Д. Машковский // Лекарственные средства. – 2010а. – N16. - С. 725-743.
130. Машковский, М.Д. Лекарственные средства; 16-е изд., перераб., испр. и доп.- М.: Новая волна, 2010 б. – 1216с.
131. Маянский, А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский. – Новосибирск: Наука, 1989. – 344 с.
132. Маянский, А.Н. Клинические перспективы изучения фагоцитоза / А.Н. Маянский, О.И. Пикуза // Казан. мед. журнал. – 1993. - N3. – С. 193-196.
133. Мейл, Д. Иммунология / Д. Мейл [и др.]; пер. сангл. - М.: Логосфера, 2007. - 568 с.
134. Мирошник, О.А. Иммуномодуляторы в России: справочник / О.А. Мирошник, Ю.В. Редькин. – Омск, 2004. – 343 с.
135. Михайлов, И. Б. Современные иммуностимуляторы /И.Б. Михайлов // Мир медицины. – 1999. – N1-2. – С. 15 –17.
136. Михайлова, А.А. Миелопептиды: структура и функция / А.А. Михайлова, Л.А. Захарова // Иммунология. - 1985. –N4. – С. 5-7.
137. Молоскин, С.А. Действие ультрамалых доз НДММ на показатели развития птиц /С.А. Молоскин//Улучшение культурных растений и химический мутагенез.- М.: Наука, 1982. - С. 244-246.
138. Молотков, В. Н. Клинико-иммунологическая эффективность спленина, левамизола и гистоглобулина в комплексной терапии больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой / В.Н. Молотков [и др.] // Иммунология. – 1982. – N3. – С. 74-78.

139. Морозов, В.Г. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения) / В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон. - СПб.: Наука, 1996. - 74 с.
140. Морозов, В.Г. Пептидные тимомиметики / В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон, В.В. Малинин. – СПб.: Наука, 2001. – 158 с.
141. Муллахметова, Р.Р. Макро- и микроморфология селезенки соболя в постнатальном онтогенезе / Р.Р. Муллахметова // Функциональная морфология лимфоузлов и других органов иммунной системы и их роль в иммунных процессах. – М., 1983. – С. 122-123.
142. Набиев, Ф.Г. Современные ветеринарные лекарственные препараты /Ф.Г.Набиев, Р.Н. Ахмадеев: учебное пособие - 2-е изд., перераб. – СПб.: Лань, 2011. - С. 360-371.
143. Некрасов, А.В. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства / А.В. Некрасов // Иммунология. – 2002. – Т. 23, №6. – С. 329-333.
144. Никитенко, А.М. Эмелин - как средство повышения резистентности и продуктивности поросят-сосунов / А.М. Никитенко [и др.] // Новые фармакологические средства в ветеринарии: Тез.докл. 7-й Межвуз. науч.-практ. конф. - СПб., 1995. - С. 50-51.
145. Новосадюк, Т.В. Особенности применения высокопотенцированных гомеопатических препаратов у домашних животных / Т.В. Новосадюк // Матер. десятого Московск. Междунар. ветеринар. конгресса. – М., 2002. – С. 124-125.
146. Новосадюк, Т.В. Становление современной ветеринарной гомеопатии /Т.В. Новосадюк / Ветеринарная патология. - 2007. – №2. -С.51-56.
147. Онтогенетические аспекты стромально-паренхиматозных взаимоотношений в селезенке / А.И. Рябикина [и др.] // Морфология. – 2008. -Т. 132, №2. – С. 58.
148. Пальцев, М.А. Нанотехнологии в медицине и фармации / М.А. Пальцев // Главврач. – 2009. - N 3. – С. 63-65.
149. Патеюк, А.В. Новые данные о роли гипофиза в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / А.В. Патеюк, Б.И. Кузник, М.А. Джулай // Аллергология и иммунология, 2003. – Т.4, №2. – С. 199.

150. Патудин, А.В. Краткая история ветеринарной гомеопатии / А.В. Патудин, В.В. Давыденков // Ветеринарная патология. – 2003. – N4. – С. 5-8.
151. Першин, С.Б. Нейроэндокринная (гипоталамо-гипофизарная) регуляция иммуногенеза / С.Б. Першин, И.Д. Френкель, В.Д. Сидоров // Иммунология. – 1985. – N4. – С. 7-10.
152. Петренко, В.М. Развитие тимуса в эмбриогенезе человека и крысы / В.М. Петренко // Вопросы экспериментальной хирургии и прикладной анатомии: Сб. науч. работ. – СПб., 1998. – С. 189-193.
153. Петров, Р.В. Регуляция иммунной системы / Р.В. Петров // Архив патологии. – М.: Медицина, 1983. - Т.45, Вып.4. – С. 3-11.
154. Петров, Р.В. Полиоксидоний - препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия/ Р.В. Петров [и др.] // Иммунология. – 2000 а. – N5. – С. 24-28.
155. Петров, Р.В. Миелопептиды / Р.В. Петров [и др.]. - М.: Наука, 2000б. – 181с.
156. Пигаревская, В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства / В.Е. Пигаревская. – М.: Медицина, 1978. – 128 с.
157. Пинегин, Б. В. Современные представления о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью иммуномодулирующих препаратов / Б.В. Пинегин // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – N12. – С. 3-8.
158. Пинегин, Б.В. Влияние иммуномодулятора на синтез интерферона / Б.В. Пинегин, М.И. Варфоломеева // Лечащий врач. - 2010. –N10. - С. 2-5.
159. Плохинский, Н.А. Биометрия / Н.А. Плохинский. - М.: Изд-во МГУ, 1970. - 367 с.
160. Поверенный, А.М. Геморегуляторные синтетические пептиды / А.М. Поверенный, Ю.Э. Виноградова, В.И. Дейгин// Терапевт.архив. - 2000. - Т. 72, N7. - С. 74-76.
161. Подколзин, А.А. Факторы малой интенсивности в биоактивации и иммунокоррекции / А.А. Подколзин, В.И. Донцов. - М.: Панас-Аэро, 1995. - 195 с.
162. Подколзин, А.А. Закономерности действия биологически активных веществ в малых дозах / А.А. Подколзин, К.Г. Гуревич. - М.: Изд-во КМК, 2002. - 170 с.

163. Поленов, А. Нейроэндокринология / А. Поленов. - СПб.: Биомед, 1993. – 230 с.
164. Полетаев, А.Б. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза) / А.Б. Полетаев, С.Г. Морозов, И.Е. Ковалев. – М.: Медицина, 2002. – 168 с.
165. Полосин А.В. Иммуномодулятор полиоксидоний – перспектива в лечении хронических урогенитальных инфекций // Аллергия, астма и клиническая иммунология. -2000. – N 1.-С.45-46.
166. Потемкин, В.В. Эндокринология / В.В. Потемкин. - М.: Медицина,1999. - 640с.
167. Преферанская, Н.Г. Лекарственные средства на основе цитокинов / Н.Г. Преферанская // Рос. мед. журнал. - 2008. -N 1. - С. 35-38.
168. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – М.: Мир, 2006. – 320 с.
169. Райнхарт, Э. Гормезис и оценка сверхмалых доз биологически активных веществ / Э.Райнхарт // Биологическая медицина, 1998. - N 2. - С. 4-8.
170. Регистр лекарственных средств России. РЛС Энциклопедия лекарств. – 14 вып. / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: РЛС, 2006. – 1392 с.
171. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 581 с.
172. Романцов, М.Г. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике / М.Г. Романцов, Л.Г. Горячева, А.Л. Коваленко. - СПб., 2009. -352с.
173. Рыжкина, И.С. Свойства супрамолекулярных наноассоциатов, образующихся в водных растворах низких и сверхнизких концентраций биологически активных веществ / И.С. Рыжкина [и др.] // ДАН. - 2009. - Т.428. - N 4. - С.487-491.
174. Сазанов, Л.А. Действие сверхмалых доз ( $10^{-18}$  –  $10^{-14}$ ) биологически активных веществ: общие закономерности, особенности и возможные механизмы / Л.А. Сазанов, С.В. Зайцев // Биохимия. – 1992. – Т. 57 (10). – С. 1443-1459.
175. Сальник, Б.Ю. Тимус в системе эндокринной регуляции метаболизма / Б.Ю. Сальник, В.Ю. Сереброва, Г.А. Суханова. – Томск: Изд-во Томского университета, 1987. – 128 с.

176. Самотруева, М.А. Иммулирующие свойства производных фенотропила / М.А. Самотруева [и др.] // Фармация. – 2011. – N 1. – С.28-30.
177. Санин, А.В. Применение иммуномодуляторов при вирусных заболеваниях мелких домашних животных/ А.В. Санин // Рос. журнал ветеринарной медицины. – 2005. – N 1. - С. 38-42.
178. Санин А.В. Современные иммуномодуляторы для крупного рогатого скота / А.В. Санин, А.А. Виденина, А.В. Деева [и др.] // Ветеринария. – 2012. – N 11. - С. 10-12.
179. Сапин, М.Р. Иммунные структуры пищеварительной системы / М.Р. Сапин. - М.: Медицина, 1987 а. - 219 с.
180. Саркисов, Д.С. Микроскопическая техника /Д.С. Саркисов, Ю.Л. Петров. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
181. Сепиашвили, Р.И. Основы физиологии иммунной системы / Р.И. Сепиашвили. – М.: Медицина - Здоровье, 2003. – 239 с.
182. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции /А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. –Т.3. - N 2. – С. 16-22.
183. Симеонова, Н.К. Тайны гомеопатии. Руководство по гомеопатии в диалогах / Н.К. Симеонова. – Киев: Академпресс, 1998. - 105 с.
184. Скориков, А.В. Эффективность применения Полиоксидоний-вет в ветеринарной медицине / А.В. Скориков, Н.Ю. Басова, М.А. Староселов [и др.] // Ветеринария Кубани. – 2013. – N 6. - С. 24-25.
185. Славецкая, М.Б. Ветеринарная гомеопатия. Лечение мелких домашних животных / М.Б. Славецкая, А.Г. Кухарская, О.В. Панферова. – М.: КолЕв, 2006. – 56 с.
186. Слесарев, В.И. Основы химии живого / В.И. Слесарев. - СПб.: Химиздат, 2007. – 784 с.
187. Соколов, В.Д. Гомеопатия – перспективное направление фармакологии / В.Д. Соколов, А.А. Комисаренко, Т.В. Новосадык // Международный вестник ветеринарии. – 2005. – N 2. – С. 62-68.
188. Старченко, А.А. Общая характеристика иммуностропных препаратов / А.А. Старченко // Справочник по иммунотерапии. – СПб.: Диалог, 2002. – С. 100-151.

189. Стаханов, В.А. Новый отечественный иммуномодулятор Полиоксидоний // Рос. медицинский журнал. – 2001. – N 4. – С. 38-40.
190. Структура и функции антител / Под ред. Л. Глинна, М. Стьюарда; пер. с англ. – М.: Мир, 1983. – 200 с.
191. Стручко, Г.Ю. Морфологические изменения тимуса после применения полиоксидония / Г.Ю. Стручко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2002. - N 5. - Ч. 1. – С. 197-202.
192. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы /А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. - СПб.: Наука, 2000. - 231 с.
193. Точилкина, Л.П. Феномен сверхмалых доз, гомеопатия и ФОВ / Л.П. Точилкина // Химическая и биологическая безопасность. – 2007. - N 1 (31). – С. 4-14.
194. Труфакин, В.А. Органы тимико-лимфатической системы / В.А. Труфакин. – Новосибирск: Наука, 1980. - С. 3-18.
195. Труфакин, В.А. Цитокины и биоритмы / В.А.Труфакин, А.В. Шурлыгина // Мед. иммунология. – 2001. – Т.3. - N 4. – С. 477-486.
196. Труфакин, В.А. Проблемы гистофизиологии иммунной системы / В.А.Труфакин // Иммунология. - 2002. – N 1. - С. 4-7.
197. Усенко, В.И. Влияние иммуномодулятора на органы иммунной и нейроэндокринной систем организма пушных зверей / В.И. Усенко // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – Казань, 2002. – Т. 172. – С. 207-212.
198. Фаррингтон, Э.А. Гомеопатическая клиническая фармакология: пер. с англ. / Э.А. Фаррингтон. - М.: Техарт, 1997. - 639 с.
199. Фрейдлин, И.С. Система мононуклеарных фагоцитов / И.С. Фрейдлин. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
200. Фрейдлин, И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети / И.С. Фрейдлин // Иммунология. – 1995. - N 3. – С. 44-48.
201. Фрейдлин, И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей / И.С. Фрейдлин. - СПб., 1998. - 113 с.
202. Фон Герхардт А. Гомеопатия. Практическое руководство / А. фон Герхардт. – М.: Двойная звезда, 1993. – 534 с.

203. Фримель, Х. Основы иммунологии: пер. с немец. / Х. Фримель, И. Брок. – М.: Мир, 1986. - 254 с.
204. Хавинсон, В.Х. Возрастная инволюция органов и тканей / В.Х. Хавинсон, И.М. Кветной, Н.Э. Ингель // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34. - N 1. – С. 78-91.
205. Хаитов, Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Клиническая медицина. – 1996. – Т. 74. - N 8. – С. 7-12.
206. Хаитов, Р.М. Отечественные иммуностропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Т.М. Андропова // Лечащий врач. - 1998. - N 4. - С. 46-51.
207. Хаитов, Р.М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – Т.4. - N 1. – С. 9-16.
208. Хаитов, Р. М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 2003. – N 4. - С. 15-18.
209. Хаитов, Р.М. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Фарматека. – 2004. – N7. - С.10-15.
210. Харит, С.М. Применение тимогена для повышения эффективности иммунизации против кори и паротита у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах / С.М. Харит, Е.П. Начарова, С.В. Петленко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2005. – N 2. – С. 15-21.
211. Харченко, В.П. Болезни вилочковой железы / В.П.Харченко [и др.]. – М.: Триада-Х, 1998. - 232 с.
212. Хлыстова, З.С. Развитие иммунной системы в онтогенезе человека / З.С. Хлыстова. – М.: Медицина, 1991. – Т. 53. - Вып. 11. – С. 11-17.
213. Хлыстова, З.С. Время появления эндокринной и лимфопоэтической функции тимуса человека в эмбриогенезе / З.С. Хлыстова, И.И. Калинина, С.П. Шмелева // Бюл. экспер. биол. и мед. - М., 2000. – Т. 130. - N 10. - С. 453-457.
214. Царев, С.В. Эффективность Иммунала как неспецифического иммуностимулятора // Рос. мед. журнал. - 2003. - Т.11. - N 16. - С. 950-953.



215. Цинкериагель, Р. Основы иммунологии: пер. с нем. / Р. Цинкериагель. – М.: Мир, 2008. – 135 с.
216. Цыпин, А.Б. Разработка, получение и некоторые свойства нового иммуномодулятора пептидной природы из ткани селезенки / А.Б. Цыпин // Иммунология. – 1995. - N 4. – С. 5-7.
217. Чеботарев, В.Ф. Эндокринная регуляция иммуногенеза / В.Ф. Чеботарев. – Киев: Здоровья, 1979. – 160 с.
218. Чертков, И.А. Клеточные основы кроветворения /И.А. Чертков, А.Я. Фриденштейн. – М., 1977. -192 с.
219. Чеснокова, В.Н. Эндокринная функция тимуса и его связь с другими железами / В.Н. Чеснокова, Л.К. Иванова, Е.В. Груntenко // Успехи современной биологии. – 1984. – Т. 97. - № 3. – С. 435-446.
220. Чучалин, А.Г. Иммуномодуляторы / А.Г.Чучалин, Ю.Б.Белоусов, В.В. Яснецов // Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. - 2010. - N11. - С. 697-708.
221. Шабашова, Н.В. Иммунитет, иммунная система и профилактика инфекционных и неинфекционных заболеваний / Н.В. Шабашова. – СПб.: Изд-во политехн. ун-та, 2013. – 118 с.
222. Шарет, Ж. Практическое гомеопатическое лекарствоведение / Ж. Шарет. – Смоленск: Гомеопатическая медицина, 1997. – 206 с.
223. Шахов, А.Г. Применение иммуномодуляторов при вакцинации животных против сальмонеллеза / А.Г. Шахов [и др.] // Ветеринария. - 2006. –N 6. - С. 21-26.
224. Шемеровская, Т.Г. Стимуляция соматотропным гормоном клетокиммунитета и иммунологической памяти / Т.Г. Шемеровская, И.Г. Ковалёва // Бюл. экспер. биол. и мед. - 1975. – N 5. - С. 78-80.
225. Шеянов, Н.Г. Иммуномодуляторы и принципы их применения / Н.Г. Шеянов // Рос. аптеки. – 2008. –N 23. – С. 23-34.
226. Шимановский, Н.Л. Молекулярная нанофармакология/ Н.Л. Шимановский, М.А. Епинетов, М.Я. Мельников. - М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. - 624 с.

227. Шимширт, А.А. Клинический опыт применения «Полиоксидоний-вет» собакам и кошкам с онкологическими заболеваниями / А.А. Шимширт, Е.А. Корнюшенков // Рос. ветеринарный журнал. – 2011. – N 4. - С.29-31.
228. Ширинский, В.С. Характеристика и клиническое применение иммуностимулирующих препаратов / В.С. Ширинский, Ю.А. Сенникова // Терапевт. архив. – 1990. – N 12.- С. 125-133.
229. Ширинский, В.С. Проблемы фармакодинамики и фармакокинетики иммуностимулирующих препаратов / В.С. Ширинский, Е.А. Жук // Иммунология. - 1994. – N 6. – С. 27-29.
230. Эпштейн, О.И. Сверхмалые дозы (история одного исследования) / О.И. Эпштейн. – М.: Изд-во РАМН, 2008. – 336 с.
231. Юрина, Н.А. Действия кортикостероидов на аргирофильные премедуллярные клетки тимуса / Н.А.Юрина, А.Я. Тамахина // Бюл. exper. биол. и мед. - М.: Изд-во РАМН, 1995. - Т. 10. - С. 3-8.
232. Юшков, В.В. Иммунокорректоры: руководство для врачей и провизоров / В.В. Юшков, Т.А. Юшкова, А.В.Казьянин // Екатеринбург: ИРА УТК, 2002. – 255с.
233. Ямскова, В.П. Механизм биологического действия физико-химических факторов в сверхмалых дозах / В.П. Ямскова, И.А. Ямсков // Рос. хим. журнал, 1999. – Т. 43. - N 2. – С. 74-79.
234. Ярилин, А.А. Тимус как орган эндокринной системы / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1996. – N 1. – С. 4-10.
235. Ярилин, А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. - М., 1997 а. – N 5. - С. 7-14.
236. Ярилин, А.А. Введение в современную иммунологию / А.А. Ярилин, Н.А. Добротина. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородского ун-та, 1997 б. -128 с.
237. Ярилин, А.А. Цитокины в тимусе. Биологическая активность и функции цитокинов в тимусе // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2. - N 2. – С. 3-11.
238. Ярилин, А.А. Изменение дифференцировки, пролиферации и апоптоза тимоцитов под влиянием синтетических пептидов / А.А. Ярилин [и др.] // Морфология. – 2011. – Т.140. - N 4. – С. 23-26.
239. Ярилин, А.А. Т-клетки – недавние эмигранты из тимуса: обзор / А.А. Ярилин, А.Д. Донецкова // Иммунология. – 2012. – Т. 33. - N 6. – С. 326-334.

240. Abbas, A. Cellular and Molecular Immunology: 6th ed. / A. Abbas, A.N. Lichtman, S.Pillai. - W.B. Saunders Company, Philadelphia: Elsevier Science, 2007. - 572 p.
241. Agitation of highly dilute solutions doesnot induce specific biological activity / J.Benveniste [et al.] // CR Acad. Sci. – Paris, 1991. – Vol. 312 (II). – P. 461-466.
242. Anisimov, V.N. Effect of synthetic dipeptide Thymogen (Glu-Trp) on life span and spontaneous tumor incidence in rats / V.N. Anisimov, V. Kh.Khavinson, V.G. Morozov // The Gerontologist. - 1998. - Vol. 38. - P. 7-8.
243. Anisimov, V.N. Immunomodulatory synthetic dipeptide L-Glu-L-Trp slowsdown aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats / V.N. Anisimov , V.Kh. Khavinson, V.G. Morozov // Biogerontology. - 2000. - N 1. - P. 55-59.
244. Aspinall, R. Thymus involution in agind / R.Aspinall, D. Andrew // J. Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 20, N 4. – P. 250-255.
245. Barr, G.M. Immunopharmacological activities and clinical development of muramyl peptides with particular emphasis on murabutid / G.M. Barr [et al.] // Int. J. Immunopharmacol. - 1995. – Vol. 17. – P. 117-131.
246. Bauer, R. Immunological invivo and invitro examinations of Echinaceaextracts / R. Bauer [et al.] //ArzneimittelForsch. – 1988. –Vol.38. - P. 276-281.
247. Becker, R. The Body Electric: Electromagnetism and Foundation of Life / R. Becker. – N. Y.: William Morrow and Co., 1985. -142 p.
248. Besedovsky, H. Immunoregulatory feed back between interleukin-1 and glucocorticoid hormones / H. Besedovsky [et al.] // Science. – 1986. - Vol. 319, N. 6053. – P. 516-518.
249. Bignamini, M. Homeopathic Treatment of Anal Fissures using Nitricumacidum / M.Bignamini, M.Saruggia, G.Sansonetti // The Berlin J. on Reseachin Homeopathy. - 1991. – N 4/5. - P. 286-287.
250. Bolander, R.W. Semiempirical determination of the hydrogen bond energy for water clusters in the vapor phase. 1. General theory and application to the dimer / R.W. Bolander, J.L. Kassner, J.T. Zung // J. Chem.Phys.- 1969. - Vol.50, N 10. - P. 4402-4407.
251. Borish, L.C. Cytokines and chemokines / L.C. Borish, J.W. Steinke // Allergy Clin. Immunol. - 2003. – Vol. 111, N2. – P. 460-475.

252. Brown, W.R. Characterization of the single Ca gene of swine / W.R. Brown, J.E. Butler // *Molec. Immunol.* - 1994. – N 31. - P. 633 - 642.
253. Butler, J.E. Quantitation of specific antibodies: Methods of expression / J.E. Butler, R.G. Hamilton // *In immunochemistry of solid-phase immunoassay ed.* - 1991. - P. 173-198.
254. Effect of synthetic thymic and pineal peptides on biomarkers of ageing, survival and spontaneous tumour incidence in female CBA mice / V. N. Anisimov [et al.] // *Mech. Ageing Dev.* - 2001. - Vol. 122. - P. 41-68.
255. Cheney, R.T. Subpopulation of lymphocytes in maternal peripheral blood during pregnancy / R.T. Cheney // *J. Reprod. Immunol.* - 1984. – N. 2. – P. 111-120.
256. Cohen, I.B. *Revolution in Science* / I.B. Cohen. - Cambridge: Mass., Belknap Press of Harvard University Press, 1985. – P. 427-430.
257. Colonna, M. Interferon-producing cells: on the front line in immune responses against pathogens / M. Colonna, A. Krug, M. Cella // *Curr. Opin. Immunol.* – 2002. - N 14. – P. 373-379.
258. Coulter, H.L. *Divided Legacy: The Conflict Between Homeopathy and the American Medical Association* / H.L. Coulter // Berkeley: North Atlantic, 1973. – 302 p.
259. Cross, R.J. Hypothalamic-immune interactions. Effect of hypophysectomy on neuroimmunomodulation / R.J. Cross, W.H. Brooks, T.L. Roszman // *J. Neurol. Sci.* – 1982. – Vol. 53. – P. 557-564.
260. Delrue-Perollet, C. Peripheral catecholamines are involved in the neuroendocrine and immune effects of LPS / C. Delrue-Perollet [et al.] // *Brain, Behavior & Immunity.* - 1995. – N 6. - P. 184-191.
261. De Mello-Coelho, V. Growth hormone and its receptor are expressed in human thymic cells / V. De Mello-Coelho [et al.] // *Endocrinology.* - 1998. – Vol. 139. - N9. - P. 3837-3842.
262. Ferley, J.P. A Controlled Evaluation of a Homeopathic Preparation in the Treatment of Influenza-like Syndrome / J.P. Ferley [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*, March. - 1989. - N 27. - P. 329- 335.
263. Freitas, J.R.A. Nanotechnology, nanomedicine and nanosurgery / J.R.A. Freitas // *Int. J. Surg.* – 2005. – N 3. – P. 243-246.

264. Foxman, E. Homeopathy / E. Foxman // Better Nutrition. - 1999. - Vol. 61, N 12. - P. 44-47.
265. Furth van R. Characteristics of human mononuclear phagocytes / R. van Furth, J.A. Raeburn, T.L. van Zwet // Blood. - 1979. - V. 54. - N2. - P. 485-500.
266. Deschaux, P. The thymus: key organ between immunologic and endocrinologic system / P. Deschaux, M. Ronabhia // Ann. N.Y. Acad. Sci., 1987. - V. 496. - P. 49-55.
267. Durbin, R.K. Interferon induction and function at the mucosal surface / R.K. Durbin, S.V. Kotenko, J.E. Durbin // Immunol.Rev. - 2013. - Vol. 255. - P. 25-39.
268. Georgiw, Vossil St. Synthetic immunomodulating agents / V. St. Georgiw // Med.Res.Rev. -1990. -Vol.10. - P. 371-409.
269. Gershwin, L. J. Immunology and immunopathology of Domestic Animals /L.J. Gershwin, S. Krakowka, R.G. Olsen // Mosby. - St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Madrid, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1995. - 195 p.
270. Glucosaminylmuramyl dipeptide induced changes in murine macrophage metabolism / T.M. Andronova [et al.] // Int. J. Immunopharmac. - 1989. - Vol.11. - P. 429 - 434.
271. Gorman, N.T. Immunology. In: Textbook of veterinary internal medicine / N.T. Gorman; Eds. S.J.Ettinger and E.C. Feldman. - W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. - 1995. - Vol. 2. - 1978 p.
272. Hadden, J.W. Immunostimulants / J.W. Hadden // Immunology Today. - 1993. - Vol.14. - P. 275-280.
273. Hall, N.R. Immunomodulatory peptides and the central nervous system / N.R. Hall [et al.] // II Springer Seminars Immunopathol. - 1985. - Vol. 8. - N1. - P. 153 - 164.
274. Halliwell, R.E.W. Veterinary Clinical Immunology / R.E.W. Halliwell, N.T. Gorman. - Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B.Saunders Company, 1989. - P. 449 - 466.
275. Hanson, L.A. Immunoglobulin Sub-class Deficiencies (Monographsinallergy) / L.A. Hanson, T.Soderstrem, V.A. Oxelius. - Basel, 1986. - Vol.20. - P. 311-313.
276. Henry, K. The thymus gland / K. Henry; Sd. M.Kendall. - 1981. - P. 85-113.

277. Hertzog, P.J. Type 1 interferons as primers, activators and inhibitors of innate and adaptive immune responses / P.J. Hertzog // Immunol. Cell Biol. – 2012. – Vol. 90. – P. 471-473.
278. Isaacs, A. Virus interference. I. The Interferons / A. Isaacs, J.Lindermann Proceedings of the Royal Society of London (Biology). - 1957. - Vol. 147. - P.258-267.
279. Janeway, C. A. Immunology: The Immune System in Health and Disease / C.A. Janeway [et al.]. – Churchill Livingstone; 6<sup>th</sup> Revised edition, 2004. - 848 p.
280. Jaroskova, L. The development of B-lymphocytes and Their Reactivity in pig Fetuses / L. Jaroskova [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 1982. - P. 25-30.
281. Jeffries, R. Selective Ig G-subclass deficiency Quantification and clinical relevance / R. Jeffries, D.S. Kumaratne // Clin. Exp. Immunol, 1990. - Vol. 81. - P.357-367.
282. Jonas, W. Neuroprotection from glutamate toxicity with ultra-low dose glutamate neuropharmacology and neurotoxicology / W. Jonas, Y. Lin, F. Tortella.– 2001. - Vol. 2 (12). – P. 353 - 339.
283. Juius, M. Distinct roles for CD 4 and CD 8 as coreceptors in antigen receptor signaling / M. Juius, C. Maroun, L. Haughn // Immunology Today. - 1993 - Vol.14. - P. 177-182.
284. Kacs Kovics, I. Five Ig G subclasses identified from cDNA sequences from a single swine/ I.Kacs Kovics, J.San, J.E. Batler // Immunol., 1994. - Vol. 153. - P.3565-3573.
285. Kendall, M. Thymus. Anatomy /M.Kendall // In: Surgery of the Thymus; Ed. J. C. Givel. – Berlin, etc.: Springer Verlag, 1990 a. – P. 19 - 27.
286. Kendall, M. Thymus. Histology / M.Kendall // In: Surgery of the Thymus; Ed J. C. Givel. – Berlin, etc.: Springer Verlag, 1990b. – P. 27 - 39.
287. Klar, E. Neupathophysiologische Kenntnisse der akuten Pankreatitis / E.Klar, C.Herfarth, K.Messmer // Chirurg. - 2000. -Vol. 71. - N 3. – P. 253-264.
288. Lachovsky, G. The Secret of Life. - 1924 – цитируется по М.Тоуси, М.Хасан. Гомеопатия – биофизическая точка зрения // Вестник биофизической медицины. - 1996. – N1. - С. 3-18.
289. Leich, H.W. Good management Supportion genes success / H.W.Leich // The New. - 1984. – N 11. - P. 12-18.

290. Lopez, A. GM-CSF, IL-3, IL-5: cross-competition on human haemopoietic cells / A. Lopez [et al.] // *Immunology Today*. - 1992. - Vol.13. - P.495-501.
291. Matteri, R.L. Neuroendocrine-immune interactions in the neonate / R.L. Matteri, J.J. Klir, B.N. Fink // *Domest. Anim. Endocrinol.*, 1998. - Sep. N15(5). - P. 397-407.
292. Mael, J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV / J. Mael // *Respiration*. - 1994. - N 61 (Suppl. 1). - P. 8-15.
293. Menylcin, R. The brain and thymus have much in common: A functional analysis of their microenvironments / R. Menylcin, M. D. Kendall // *Immunology Today*. - 2000. - Vol. 21. - N 3. - P. 133-140.
294. Miller, R. Effect of selection for milk yield on incidence of clinical-mastitis. Resistant factors and genetic of mastitis control / R. Miller. - Wroslaw. - 1981. - P. 221-232.
295. Miric, M. Interferon and thymic hormones in the therapy of human myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy / M. Miric [et al.] // *Eur. Heart J.* - 1995. - N 16 (Suppl 0). - P. 150-152.
296. Mushel, L.H. Serum bactericidal activity and complement / L.H. Mushel, S.C. Fong // *Biol. Amplif. Syst. Immunol. J.* - 1977. - N 5. - P. 137-158.
297. Nathan, C.F. Secretory products of macrophages / C.F. Nathan // *J. Clin. Invest.* - 1987. - Vol. 19. - P. 319-326.
298. Oberbaum, M. Hormesis: Dose-Dependent Reverse Effect of Low and Very Low Doses / M. Oberbaum, J. Cambar // In: Endler P.C., Shulte J. (eds). *Ultra High Dilution, Physiology and Physics*. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic, 1994. - P.98.
299. Osscrmen, E. Serum and urinary lysozyme (muramidase) in monocytic and monomyelocytic leukemia / E. Osscrmen, D. Lawloz // *J. Exp. med.* - 1966. - Vol.124. - P. 291-951.
300. Pellegrino, T.C. Role of central 5 – HT2 receptors in fluoxetina-induced decreases in T lymphocyte activity / T.C. Pellegrino, B.M. Bayer // *Brain Behav. Immun.* - 2002. - Vol. 16 (2). - P. 87-103.
301. Pierpaoli, W. Role of the thymus in programming functions / W. Pierpaoli, H.O. Besedovsky // *Clin. Exp. Immunol.*, 1975. - Vol. 20. - N 2. - P. 323 - 338.

302. Porter, P. Functional heterogeneity of the bovine immune system / P. Porter // J. Amer. Vet. Med. Assos. - 1973. - Vol.163. - P. 789-796.
303. Saiki, I. Induction of tumoricidal macrophages and production cytokines bysyntheticmuramyl dipeptides analogues/ I. Saiki [et al.] // Vaccine. - 1988. – Vol. 6. – P. 238-244.
304. Schoop, R. Echinacea in the prevention of induced rhinovirus colds: a meta-analysis / R. Schoop [et al.] // Clin. Ther. - Vol.28(2). - C. 174-183.
305. Schuurman, H.J. Surgery of thymus / H.J. Schuurman, L. Kater; Ed. J.C. Givel. – Berlin. - 1990. – P. 45-57.
306. Sergeeva, M.Y. Superlow Concentrations of Ibuprofen Activate Cell Prostaglandin Synthesis / M.Y. Sergeeva [et al.] // Appl. Biochem. Biotechnol. – 1996. - Vol. 61. – P. 161-171.
307. Sobiczwska, E. The role of selected growth factors in the wound healingprocess / E. Sobiczwska, S. Szmigielski / Przegl.Lek. – 1997. – Vol. 54. - N 9. – P. 634-638.
308. Spangelo, B.L. Biology and chemistry of thymosin peptides. Modulators ofimmunity and neuroendocrine circuits / B.L. Spangelo, N.R. Hall, A.L. Goldstein / Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1987. – Vol. 496. – P. 196-204.
309. Tizard, I.R. Veterinary Immunology: an Introduction / I.R.Tizard // Philadelphia: P.A.,W.B. Saunders. – 2000. – 482p.
310. Tortorella, D. Viral subversion of the immune system/ D. Tortorella [et al.] // Annu. Rev . Immunol. - 2000. - N 18. - P.861- 926.
311. Wagner, H. Toll meets bacterial CpG-DNA / H.Wagner // Immunity. - 2001. – N 14. - P. 499-502.
312. Werner, G.H. Immunostimulating agents: what next? A review of theirpresent and potential medical applications / G.H. Werner, P. Jolle // Eur. J. Immunol. - 1996. – C. 1-19.
313. Wise, T. Thymic, gonadal and endocrine relationships in gilts and boars administered porcine somatotropin / T. Wise [et al.] // J. Anim. Scien. – 1996. - Vol. 74. - N 12. - P.2992-3000.
314. Yam, L.T. Cytochemical identification of monocytes and granulocytes / L.T. Yam, C.Y. Li, W.H. Grosby // Av. J. Clin. Pathol. - 1971. - Vol. 55. - P. 283-290.



315. Yamaguchi, F. Production of colony-stimulating factor from macrophages by Muroctasin / F. Yamaguchi [et al.] // *Arzneim. Forsch. Drug Res.* – 1988. – N 38. – P. 983 - 986.
316. Yunis, E.J. Thymus immunity and autoimmunity / E.J. Yunis, O. Stutman, P.A. Good // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1971. – V. 183. – P. 205-213.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 - Схема проведенных исследований. С. 31.
2. Таблица 1 - Группы экспериментальных животных, наименования препаратов и их дозы. С. 33.
3. Рисунок 2 - Наркоз крысы с использованием этилового эфира. С. 36.
4. Рисунок 3 – Взятие крови у крысы после наркоза. С. 36.
5. Рисунок 4 - Распределение частиц по размерам в водном растворе полиоксидония в концентрации  $1 \times 10^{-1}$  мг/мл (а),  $1 \times 10^{-9}$  мг/мл (б),  $1 \times 10^{-14}$  мг/мл (в),  $25^\circ\text{C}$ . Приведено в координатах размера частиц (нм) и интенсивности (%) рассеяния света. С. 39.
6. Рисунок 5 - Распределение частиц по размерам в водном растворе димефосфона в концентрации  $7,2 \times 10^{-1}$  мг/мл (а),  $2 \times 10^{-2}$  мг/мл (б),  $2 \times 10^{-12}$  мг/мл (в),  $25^\circ\text{C}$ . Приведено в координатах размера частиц (нм) и интенсивности (%) рассеяния света. С.39.
7. Рисунок 6 - Распределение частиц по размерам в водном растворе АТФ в концентрации 10 мг/мл (а) и  $6 \times 10^{-4}$  мг/мл (б),  $25^\circ\text{C}$ . Приведено в координатах размера частиц (нм) и интенсивности (%) рассеяния света. С.40.
8. Таблица 2 – Значения гематологических и биохимических показателей у крыс после введения им терапевтических доз полиоксидония, димефосфона и натрия аденозинтрифосфата. С.43.
9. Рисунок 7 - Значения абсолютного числа клеток, составляющих лейкограмму, в крови контрольных (К) и подопытных крыс после отдельного внутримышечного введения им терапевтических доз натрия аденозинтрифосфата (АТФ), димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО). С.44.
10. Рисунок 8 - Процентное отношение клеток, составляющих лейкограмму, в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после отдельного внутримышечного введения им терапевтических доз водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО). С. 45.
11. Рисунок 9 - Значения нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после отдельного внутримышечного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония

- (ПО) в терапевтических дозах. С.48.
12. Рисунок 10 – Значения нейтрофильно-моноцитарного отношения в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после отдельного внутримышечного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах. С.48.
  13. Таблица 3 - Значения иммунологических показателей в крови крыс после введения им водных растворов полиоксидония (ПО), димефосфона (ДФ) и АТФ в терапевтических дозах. С.49.
  14. Рисунок 11 - Количество активных фагоцитов в крови контрольных (К) и подопытных крыс после отдельного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах. С.50.
  15. Рисунок 12 - Значения фагоцитарного показателя в крови контрольных (К) и подопытных крыс после отдельного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах. С.50.
  16. Рисунок 13 - Значения показателя фагоцитарное число в крови контрольных (К) и подопытных крыс после отдельного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах. С.51.
  17. Рисунок 14 - Значения абсолютного фагоцитарного показателя в крови контрольных (К) и подопытных крыс после отдельного внутримышечного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах. С.51.
  18. Рисунок 15 – Содержание в крови контрольных (К) и подопытных крыс IgA и IgM после отдельного внутримышечного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах. С.53.
  19. Рисунок 16 – Содержание в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп IgG после отдельного внутримышечного введения им водных растворов АТФ, димефосфона (ДФ) и полиоксидония (ПО) в терапевтических дозах. С.53.
  20. Таблица 4 - Значения гематологических и биохимических показателей у крыс после введения им водного раствора полиоксидония в терапевтической, малой (I и II) и сверхмалой дозах. С.55.
  21. Рисунок 17 - Количество эритроцитов в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водного раствора

- полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и ПО II) и сверхмалой дозах. С.57.
22. Рисунок 18 – Уровень гемоглобина в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после отдельного внутримышечного введения им водного раствора полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и ПО II) и сверхмалой (ПО III) дозах. С.58.
23. Рисунок 19 - Количество лейкоцитов в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водного раствора полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и II) и сверхмалой (ПО III) дозах. С. 59.
24. Рисунок 20 - Значения абсолютного числа клеток, составляющих лейкограмму, в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и ПО II) и сверхмалой (ПОIII) дозах. С. 61.
25. Рисунок 21 - Процентное отношение клеток, составляющих лейкограмму, в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после отдельного внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и ПО II) и сверхмалой (ПО III) дозах. С.62.
26. Рисунок 22 - Значения нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и ПО II) и сверхмалой дозах (ПО III) дозах. С. 65.
27. Рисунок 23 – Значения нейтрофильно-моноцитарного отношения в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и ПО II) и сверхмалой (ПО III) дозах. С. 65.
28. Таблица 5 - Значения иммунологических показателей в крови крыс после введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической, малой и сверхмалой дозах. С.67.
29. Рисунок 24 – Значения показателя количество активных фагоцитов в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и

- II) и сверхмалой (ПО III) дозах. С. 68.
30. Рисунок 25 - Значения показателя фагоцитарное число в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и II) и сверхмалой (ПО III) дозах. С. 69.
31. Рисунок 26 - Значения IgA и IgM в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и II) и сверхмалой (ПО III) дозах. С. 71.
32. Рисунок 27 - Значения IgG в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водного раствора полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и II) и сверхмалой (ПО III) дозах. С. 71.
33. Рисунок 28 - Уровень комплемента в сыворотке крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов полиоксидония в терапевтической (ПО), малых (ПО I и II) и сверхмалой (ПО III) дозах. С.73.
34. Таблица 6 - Значения гематологических и биохимических показателей крови у крыс после введения им водных растворов димефосфона в терапевтической, малой и сверхмалой дозах. С.75.
35. Рисунок 29 - Количество клеток крови, составляющих лейкограмму, после отдельного внутримышечного введения крысам водных растворов димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах (К – контроль). С. 77.
36. Рисунок 30 - Процентное отношение клеток крови, составляющих лейкограмму, после внутримышечного отдельного введения крысам водных растворов димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах (К – контроль). С. 78.
37. Рисунок 31 - Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им димефосфона в терапевтической (ДФ) малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах (К – контроль). С. 81.

38. Рисунок 32 - Нейтрофильно-моноцитарное отношение в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах (К – контроль). С.81.
39. Таблица 7 - Значения иммунологических показателей в крови крыс после введения им димефосфона в терапевтической, малой и сверхмалой дозах. С.82.
40. Рисунок 33 - Количество активных фагоцитов в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах. С. 83.
41. Рисунок 34 - Значения фагоцитарного показателя в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах. С. 83.
42. Рисунок 35 - Значения фагоцитарного числа в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах. С. 85.
43. Рисунок 36 - Значения абсолютного фагоцитарного показателя в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водных растворов димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах. С. 85.
44. Рисунок 37 - Значения показателей IgA и IgM в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водного раствора димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах. С.86.
45. Рисунок 38 - Значения показателя IgG в крови крыс контрольной (К) и подопытных групп после внутримышечного введения им водного раствора димефосфона в терапевтической (ДФ), малой (ДФ I) и сверхмалой (ДФ II) дозах. С. 86.
46. Таблица 8 - Значения гематологических и биохимических показателей у крыс после сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона. С.89-90.

47. Рисунок 39 - Значения абсолютного числа клеток крови, составляющих лейкограмму, в контрольной и подопытных группах крыс после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III – полиоксидоний, VII – димефосфон, IX – полиоксидоний + димефосфон). С. 91.
48. Рисунок 40 - Процентное отношение клеток крови, составляющих лейкограмму, в контрольной и подопытных группах крыс после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III – полиоксидоний, VII – димефосфон, IX – полиоксидоний + димефосфон). С. 92.
49. Рисунок 41 - Значения нейтрофильно – лимфоцитарного отношения в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III – полиоксидоний, VII – димефосфон, IX – полиоксидоний + димефосфон). С.95.
50. Рисунок 42 - Значения нейтрофильно – моноцитарного отношения в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III – полиоксидоний, VII – димефосфон, IX – полиоксидоний + димефосфон). С. 95.
51. Таблица 9 - Значения иммунологических показателей в крови крыс после отдельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона. С.96.
52. Рисунок 43 - Значения показателя количество активных фагоцитов в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III – полиоксидоний, VII – димефосфон, IX – полиоксидоний + димефосфон). С. 97.
53. Рисунок 44 - Значение фагоцитарного показателя в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III – полиоксидоний, VII – димефосфон, IX – полиоксидоний+димефосфон). С. 97.
54. Рисунок 45 - Значения показателя фагоцитарное число в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I –

- контроль, III – димефосфон, VII – полиоксидоний, IX – полиоксидоний + димефосфон). С.98.
55. Рисунок 46 - Значения абсолютного фагоцитарного показателя в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III – димефосфон, VII – полиоксидоний, IX – полиоксидоний + димефосфон). С.98.
56. Рисунок 47 - Значения показателей IgA и IgM в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III – димефосфон, VII – полиоксидоний, IX – полиоксидоний+димефосфон). С. 99.
57. Рисунок 48 - Значения показателя IgG в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и димефосфона (I – контроль, III - димефосфон, VII – полиоксидоний, IX – полиоксидоний + димефосфон). С.99.
58. Таблица 10 - Значения гематологических и биохимических показателей у крыс после отдельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата. С. 102-103.
59. Рисунок 49 - Значения абсолютного числа клеток крови, составляющих лейкограмму, в контрольной и подопытных группах крыс после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III - полиоксидоний, XI – полиоксидоний+натрия аденозинтрифосфат). С. 104.
60. Рисунок 50 - Процентное отношение клеток крови, составляющих лейкограмму, в контрольной и подопытных группах крыс после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III - полиоксидоний, XI – полиоксидоний + натрия аденозинтрифосфат). С. 105.
61. Рисунок 51 - Значения нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного введения им полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III – полиоксидоний, XI – полиоксидоний + натрия аденозинтрифосфат). С. 106.
62. Рисунок 52 - Значения нейтрофильно-моноцитарного отношения в крови крыс



- контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного введения им полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III – полиоксидоний, XI – полиоксидоний+натрия аденозинтрифосфат). С. 106.
63. Таблица 11 - Значения иммунологических показателей в крови крыс после отдельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата. С. 107.
64. Рисунок 53 - Значения показателя количество активных фагоцитов в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III – полиоксидоний, XI – полиоксидоний + натрия аденозинтрифосфат). С. 108.
65. Рисунок 54 - Значения фагоцитарного показателя в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III – полиоксидоний, XI – полиоксидоний + натрия аденозинтрифосфат). С. 108.
66. Рисунок 55 - Значения фагоцитарного числа в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III – полиоксидоний, XI – полиоксидоний + АТФ). С. 110.
67. Рисунок 56 - Значения абсолютного фагоцитарного показателя в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III – полиоксидоний, XI – полиоксидоний + натрия аденозинтрифосфат). С. 110.
68. Рисунок 57 - Значения показателей IgA и IgM в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфата (I – контроль, III – полиоксидоний, XI – полиоксидоний + натрия аденозинтрифосфат). С. 111.
69. Рисунок 58 – Значения IgG в крови крыс контрольной и подопытных групп после отдельного и сочетанного внутримышечного введения им малых доз полиоксидония и натрия аденозинтрифосфат (I – контроль, III – полиоксидоний, XI – полиоксидоний + натрия аденозинтрифосфат). С. 111