

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия»

На правах рукописи

Мосеева Алена Игоревна

**Физиологическое состояние и неспецифическая резистентность у
телят при применении препаратов тимогена, ронколейкина и
нуклеиновых кислот**

03.03.01 – Физиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук, профессор
Великанов Валериан Иванович

Нижний Новгород - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Особенности пищеварения и обмена веществ у телят	11
1.2 Иммунитет телят	16
1.2.1 Функции тимуса, как органа иммуногенеза и гемопоэза	16
1.2.2 Особенности развития иммунитета у телят	18
1.3 Физиологическая функция аминокислот, пептидов и нуклеиновых кислот ..	30
1.4 Тимоген, Ронколейкин, Деринат – стимуляторы иммунобиологической реактивности	37
2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Материалы и методы исследования	43
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1 Концентрация колостральных иммуноглобулинов у новорожденных телят и становление неспецифической резистентности под влиянием препарата тимогена (первый опыт)	49
3.2 Становление неспецифической резистентности телят в разных условиях содержания под влиянием тимогена и его сочетания с деринатом (второй и третий опыты).....	56
3.3 Морфологический состав крови телят, становление у них неспецифической резистентности под влиянием смеси нуклеиновых кислот и сравнение с действием тимогена (четвертый опыт)	65
3.4 Морфологический состав крови телят, становление у них неспецифической резистентности под влиянием ронколейкина и сравнение с действием тимогена (пятый опыт)	69
4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	91
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	92
ПРИЛОЖЕНИЯ	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Основой здоровья и возможности реализации продуктивного потенциала сельскохозяйственных животных является высокий уровень естественной резистентности и иммунного статуса их организма. Одним из резервов увеличения продуктивности молодняка крупного рогатого скота является повышение их резистентности, особенно в условиях несбалансированного кормления коров-матерей и нарушений технологии содержания.

Несмотря на множество предложенных для этих целей препаратов, преимущество имеют вещества природного происхождения, которые участвуют в процессах жизнедеятельности, в частности, пептиды. Хавинсон В.Х., Малинин В.В. (2002) считают, что в ходе эволюции пептиды в качестве сигнальных молекул возникли, по всей вероятности, раньше других медиаторов межклеточного взаимодействия, поэтому их функции затрагивают наиболее фундаментальные аспекты функционирования организма, а другие медиаторные системы являются своего рода надстройкой на этом фундаменте.

Преимущество пептидов перед препаратами аминокислот может заключаться в их большей устойчивости к расщеплению (особенно устойчивы пептидные связи с аспарагиновой и глутаминовой кислотой), что важно при парентеральном применении препаратов. К настоящему времени разработаны методы синтеза пептидов, которые используются в медицинской практике.

Аминокислоты, их соли, смеси, и производные как препараты метаболической фармакотерапии характеризуются безвредностью, малой выраженностью побочных эффектов и отсутствием алергизирующего влияния. Во многих случаях они служат средствами патогенетической профилактики и лечения [48].

Известно, что аминокислоты в свободной форме или в составе пептидов участвуют в регуляции деятельности иммунной системы организма животных [7, 138]. При этом активность пептида чаще всего определяется какой-то одной из аминокислот.

Особенно большое значение аминокислоты имеют в питании новорожденных телят, составляя сухого вещества более 2/3 молозива, а также участвуют в регуляции всасывания иммуноглобулинов [150, 170-172, 191], обеспечивая тем самым передачу колострального иммунитета от коровы к теленку.

Недостаточность защитных механизмов организма приводит к повышению уровня заболеваемости животных, невозможности адекватного ответа на чужеродные антигены, в том числе, вводимые при иммунизациях [135, 155, 157].

Выполненная нами научно – исследовательская работа явилась продолжением и углублением изучения влияния препаратов аминокислот и их производных, а также нуклеиновых кислот на физиологическое состояние и неспецифическую резистентность организма телят молочного периода развития.

Целью данного исследования явилось изучение концентрации колостральных иммуноглобулинов у новорожденных телят под воздействием тимогена, а также становление неспецифической резистентности и лейкопоза у телят 20-30-дневного возраста под влиянием препаратов нуклеиновых кислот, ронколейкина и тимогена.

В соответствии с целью были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить возрастную динамику концентрации колостральных иммуноглобулинов у новорожденных телят и их физиологическое состояние под влиянием тимогена.
2. Определить становление неспецифической резистентности и лейкопоза у телят 20-30-дневного возраста под воздействием смеси нуклеиновых кислот и тимогена в сочетании с деринатом.
3. Оценить физиологическое состояние и становление неспецифической резистентности телят 20-30-дневного возраста под влиянием ронколейкина и тимогена.

Научная новизна. Впервые изучено сравнительное действие препаратов ронколейкина и тимогена, смеси солей ДНК и РНК и сочетания тимогена с деринатом на физиологическое состояние телят 20-30-дневного возраста и становление у них неспецифической резистентности.

Впервые проведено комплексное изучение влияния ронколейкина и дерината на резистентность телят-молочников, их рост и развитие.

Выявлена способность тимогена повышать концентрацию иммуноглобулинов у новорожденных телят, устойчивость их организма к болезням и прирост живой массы. Впервые изучена динамика изменений в крови и показателей неспецифической резистентности у новорожденных телят под действием препарата тимогена. Изучение действия препаратов проводилось в разных условиях содержания и кормления телят (в том числе «холодный метод»).

Полученные данные экспериментальных исследований позволяют расширить и углубить современные представления о влиянии этих препаратов на стимуляцию неспецифической резистентности телят, их рост и развитие.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты исследований расширяют представление о формировании и изменении физиологических функций организма при введении иммуномодуляторов.

Установлена возможность применения препаратов тимогена, ронколейкина и нуклеиновых кислот для повышения неспецифической резистентности телят молочного периода выращивания в качестве средства метаболической фармакопрофилактики.

Результаты исследований используются в учебном процессе на кафедре «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни» ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия». Внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Казанская ГАВМ», ФГБОУ ВО «Чувашская государственная сельскохозяйственная академия», ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Результаты исследований

внедрены в хозяйствах Дальне-Константиновского района Нижегородской области.

Методология и методы исследования. Методологическим подходом в решении поставленных задач явилось системное изучение объектов исследования, анализ и обобщение полученных результатов. Исследования выполнены в 2012-2016 гг. на кафедре: «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни» Нижегородской государственной сельскохозяйственной академии.

Объектом исследования явились новорожденные и 20-30-дневного возраста телята, содержащиеся в условиях хозяйств «Калужская Нива» Калужской области и «Центральное» Нижегородской области, в виварии Всероссийского научно-исследовательского института физиологии, биохимии и питания животных, г. Боровск, Калужская область (ВНИИФБиП).

Исследования проводились с использованием клинических, гематологических и биохимических методов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах проведения экспериментов, самостоятельном выполнении основных разделов диссертации, начиная от определения степени изученности проблемы, планирования, организации и проведения опытов до интерпретации полученных результатов исследований, написания и публикации статей.

Положения, выносимые на защиту.

1. Под воздействием тимогена происходит повышение концентрации колостральных иммуноглобулинов в крови новорожденных телят (через сутки на 32,3%, через 10 дней на 22,5%; $P < 0.05$), уровня Т- и В- лимфоцитов, увеличение фагоцитарной, бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови, среднесуточного прироста живой массы.

2. Парентеральное введение тимогена и его сочетания с деринатом, а также ронколейкина и смеси солей ДНК и РНК стимулирует становление неспецифической резистентности телят 20-30-дневного возраста, их рост и развитие.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность научных исследований подтверждается комплексностью исследований, большим объемом проведенных анализов при изучении влияния дипептида тимогена, ронколейкина и нуклеиновых кислот в производственных условиях для повышения неспецифической резистентности телят.

В работе использованы современные методики статистической обработки исходной информации с использованием методов вариационной статистики и проверкой достоверности результатов с помощью критерия Стьюдента и уровня значимости (P) при помощи стандартных компьютерных программ.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти заслуженного деятеля науки БАССР и РСФСР, доктора биологических наук, профессора Тихонова П.Т. (к 100-летию со дня рождения): «Актуальные направления инновационного развития животноводства и ветеринарной медицины» (Уфа, Башкирский ГАУ, 2014 г.); III Международном конгрессе ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» (Санкт-Петербург, 2014 г.); Международной научно-практической конференции, посвященной 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии: «Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологичного животноводства» (Воронеж, 2015 г.); VI Международной конференции посвященной 55-летию ВНИИФБиП «Актуальные проблемы биологии в животноводстве» (г. Боровск, 2015 г.); V Международном съезде фармакологов и токсикологов ЕАЭС: «Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии» (Витебск, 2015 г.); межкафедральных заседаниях сотрудников НГСХА (Н. Новгород, 2012 - 2016 гг.).

Публикации

а) статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Минобрнауки РФ:

1. Харитонов, Л.В. Влияние дипептида тимогена и его сочетания со стимулятором лейкопоеза на всасывание иммуноглобулинов у новорожденных телят / Л.В. Харитонов, А.И. Мосеева, В.И. Великанов, О.В. Харитонova, Е.В. Кауркина // «Ветеринарный врач». - 2014. – №5. – С. 33-39.

2. Мосеева, А.И. Влияние препаратов нуклеиновых кислот, ронколейкина и тимогена на становление неспецифической резистентности у телят / А.И. Мосеева // «Ветеринарный врач». - 2015. – №6. – С. 59-62.

3. Мосеева, А.И. Состояние неспецифической резистентности у телят под влиянием нуклеиновых кислот и ронколейкина / А.И. Мосеева // Ученые записки КазГАВМ им. Н.Э. Баумана, Казань. - 2015. – Т. 224(4). – С. 141-144.

б) публикации в журналах, сборниках научных трудов и материалах конференций:

1. Великанов, В.И. Физиологическое состояние и формирование неспецифической резистентности телят при применении препаратов аминокислот / В.И. Великанов, Е.В. Кауркина, А.И. Мосеева, И.Ф. Водопьянов, О.В. Вавина; Л.В. Харитонов, И.В. Четет, О.Ю. Четет // Мат. Международной научно-практической конференции, посвященной 75-летию заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора биологических наук, профессора Тельцова Л.П., Саранск, 12-13 октября 2012г. - 2013. – С. 218-220.

2. Великанов, В.И. Всасывание иммуноглобулинов у новорожденных телят и становление у них неспецифической резистентности под влиянием тимогена / В.И. Великанов, А.И. Мосеева, Е.В. Кауркина, Л.В. Харитонов, О.В. Харитонova // Материалы III Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» Санкт-Петербург. - 2014. – С. 58-60.

3. Харитонов, Л.В. Участие дипептида тимогена в формировании колострального иммунитета новорожденных телят и становлении неспецифической

резистентности / Л.В. Харитонов, О.В. Харитонов, В.И. Великанов, А.И. Мосеева // Труды научно-практической конференции с международным участием по проблеме: «Научные основы повышения эффективности сельскохозяйственного производства в современных условиях» под ред. В.Н. Мазурова - Калуга: ГНУ Калужский НИИСХ Россельхозакадемии. - 2014. – С. 168-172.

4. Мосеева, А.И. Всосывание иммуноглобулинов у новорожденных телят и становление у них неспецифической резистентности под влиянием дипептида тимогена и его сочетание со стимулятором лейкопоэза / А.И. Мосеева, В.И. Великанов, Л.В. Харитонов, О.В. Харитонов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти заслуженного деятеля науки БАССР и РСФСР, доктора биологических наук, профессора Тихонова П.Т. (к 100-летию со дня рождения): «Актуальные направления инновационного развития животноводства и ветеринарной медицины». – Уфа: Башкирский ГАУ. - 2014. – С. 55-57.

5. Харитонов, Л.В. Влияние на становление неспецифической резистентности у телят нуклеиновых кислот и ронколейкина / Л.В. Харитонов, О.В. Харитонов, В.И. Великанов, А.И. Мосеева // Материалы VI Международной конференции, посвященной 55-летию ВНИИФБиП: «Актуальные проблемы биологии в животноводстве». – Боровск, ВНИИФБиП. - 2015. – С. 153-155.

6. Мосеева, А.И. Влияние интерлейкина-2 и тимогена на становление неспецифической резистентности у телят / А.И. Мосеева, В.И. Великанов, Л.В. Харитонов// Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии: «Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологичного животноводства». – Воронеж. - Воронеж: издательство «Истоки». - 2015. – С. 315-319.

7. Мосеева, А.И. Иммуно-биохимические показатели у телят на фоне применения дипептида тимогена и его сочетания со стимулятором лейкопоэза. / А.И. Мосеева // Материалы VI Международной научно-практической конференции «Аграрная наука и образование на современном этапе развития: опыт, проблемы и

пути их решения». Часть III. – Ульяновск, ГСХА им. П.А.Столыпина. - 2015. – С. 30-32.

8. Великанов, В.И. Морфологические показатели крови телят под действием дипептида тимогена и его сочетание со стимулятором лейкопоза / В.И. Великанов, А.И. Мосеева, Л.В. Харитонов // Материалы V Международного съезда фармакологов и токсикологов ЕАЭС: «Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии». – Витебск. - 2015. – С. 211-214.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения результатов исследования, выводов и практических предложений, списка использованной литературы, включающего 224 наименований, в том числе 33 иностранных источника, приложения. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 5 рисунками.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности пищеварения и обмена веществ у телят

Особенности питания жвачных животных объёмистыми и трудноперевариваемыми кормами привели в процессе эволюции к формированию сложного многокамерного желудка.

Желудок крупного рогатого скота состоит из четырёх отделов: рубца, сетки, книжки и сычуга [10, 80, 137, 159, 160, 174 и др.]. У телят-молочников, исходя из анатомо-гистологического строения этого аппарата, ведущая роль в пищеварении принадлежит сычугу, пищеводному желобу и тонкому кишечнику [174, 202, 217].

Доминирование сычужного пищеварения у новорожденных телят осуществляется при участии специального анатомического образования – пищеводного желоба. К моменту рождения у телят начинают функционировать нервные центры акта сосания и рефлекса пищеводного желоба. Это обеспечивает при всасывании жидкого корма рефлекторное смыкание пищеводного желоба, в результате чего образовавшаяся трубка направляет корм непосредственно в сычуг, минуя рубец и сетку [107, 133].

Недостаточность пищеварительной деятельности [142], компенсируется многочисленными полезными свойствами молозива, подготовленным материнским организмом своеобразным «химусом» для детеныша, удовлетворяющим и по питательности, и по физико-химическим свойствам его природным требованиям. У телят-молочников питательные вещества корма перевариваются в сычуге и кишечнике в результате действия ферментов пищеварительных соков. В первые дни жизни у телят отмечены низкие ферментативные процессы, показателями которых являются незначительное содержание протеазы, липазы и амилазы кишечника и поджелудочной железы. К пятидневному возрасту уровень этих ферментов в кишечнике повышается, а затем стабилизируется [68].

Белки обеспечивают анаболические и катаболические процессы в организме, контролируют накопление и расход энергии, отвечают за иммунный барьер, являются генетическими носителями, аминокислоты синтезируют ферменты и гормоны и т.д. Метаболизм белков складывается из синтеза белковых молекул, их расщепления и превращения аминокислот, образования и выведения из организма конечных продуктов распада [45, 98]. Одним из критериев оценки обеспеченности организма питательными веществами является уровень общего белка в сыворотке крови животных. Его уровень тесно связан с обменом соединений всех других классов.

Концентрация белка в крови подвержена значительным изменениям в зависимости от множества факторов. В течение суток у двухнедельных телят изменения уровня белка незначительные [216]. Между уровнем молочной продуктивности и белком крови отмечена положительная корреляция [15, 71]. При высоком уровне кормления у животных наблюдалась тенденция к увеличению содержания белка в сыворотке крови [95]. Применение комплексных витаминов и минеральных добавок способствовало повышению концентрации общего белка в крови телят [109]. Однозначной зависимости между уровнем общего белка и интенсивностью роста телят не установлено [215]. У коров после отела концентрация белка в крови выше, чем до отела [207].

При диспепсии нарушается всасывание аминокислот в тонком отделе кишечника и не усвоенный белок, попадая в толстый отдел кишечника, подвергается бактериальному расщеплению. В результате образуются гнилостные продукты: токсические амины (кадаверин, путресцин, тирамин); ядовитые ароматические соединения (фенол, индол, крезол); газы (сероводород и метан). У новорожденных телят пищеварительная система еще несовершенна и печень, при диспепсии не в состоянии обезвредить избыточно образующиеся продукты гниения белка. Как следствие, может образоваться токсическая форма поноса [201]. Чрезмерно усиленная перистальтика кишечника при диспепсии, воспалительные и деструктивные изменения в слизистой кишок, её

набухание способствуют ускоренному продвижению химуса и ухудшают условия всасывания питательных веществ. Развиваются процессы дегидратации [84, 106].

Наиболее подробно изучены процессы пищеварения при потреблении теленком молока. В этот период процессы протекают в основном в сычуге и кишечнике. Поэтому вниманию исследователей привлекали в первую очередь процессы, происходящие в этих отделах желудочно-кишечного тракта телят [60, 133, 155, 185].

С развитием функции рубца, белки, поступающие в двенадцатиперстную кишку, состоят в значительной мере из белков микроорганизмов, доказывающие активное участие содержимого рубца в процессах сычужного пищеварения. Если после рождения соотношение объема рубца и сычуга у телят составляет 1: 3,2, то в 2,5 месяца 2,4 : 1, а в 7 месяцев 5,2 : 1, то есть идет бурный рост рубца [29, 30].

Под воздействием ферментов желудочного, поджелудочного и кишечного соков белки корма подвергаются гидролитическому распаду до пептидов и аминокислот. Полипептиды под воздействием полипептидаз распадаются также до аминокислот. Процесс ферментативного гидролиза белков регулируется центральной нервной системой и зависит от рН, температуры среды, наличия минеральных веществ, а так же химического состава корма. Большое значение в регуляции гидролиза белков имеют гормоны, витамины и некоторые продукты обмена [119].

Одновременно с процессом ферментативного гидролитического распада белков в желудочно-кишечном тракте идет их расщепление микроорганизмами.

Аминокислоты в результате реакции дезаминирования распадаются на кетокислоты и аммиак. Кетокислоты под действием окислительно-восстановительных ферментов микробов разлагаются на углекислоту, водород, метан, летучие жирные кислоты. В толстом кишечнике и отчасти в рубце в результате декарбоксилирования из аминокислот образуются амины, многие из которых ядовиты.

Одним из основных конечных продуктов распада аминокислот является аммиак, образующийся в результате дезаминирования. Аммиак – ядовитое вещество, накопление его вызывает отравление организма. Для предупреждения отравления в организме животных выработался мощный механизм нейтрализации и удаления аммиака. Процесс нейтрализации аммиака в тканях здорового животного происходит очень быстро [219].

Известно несколько путей обезвреживания аммиака в организме. Но главным механизмом нейтрализации аммиака в организме животного является синтез мочевины. В результате ряда реакций из аммиака образуется мочевина, которая хорошо растворяется и быстро удаляется из организма главным образом с мочой [211, 212].

Большую роль в становлении пищеварения у телят играет и переваривание углеводов.

Углеводы (глициды) - это органические соединения растительного и животного происхождения, имеющие в своем составе углерод, водород и кислород [34, 151]. Это основной энергетический источник для клеток всех тканей, особенно для нервной [98]. Взаимодействуя с белками и липидами, они участвуют в разнообразных метаболических процессах, т.к. служат исходными продуктами для построения ряда структурных компонентов (жирные кислоты, аминокислоты). Из общей энергии, вырабатываемой в процессе метаболизма, 40-80% приходится на долю углеводов [99, 146].

В переваривании жира молока большую роль играют преджелудочные эстеразы, которые содержатся в слюне, а также в секретах небных, глоточных и пищеводных желез, участвующие в отщеплении 30-40 % жирных кислот, главным образом низкомолекулярных (масляная, каприновая, каприловая). Поджелудочная липаза обнаруживается уже у однодневных телят, а затем ее содержание существенно возрастает с 8-го дня жизни. Комбинированное воздействие слюной и поджелудочной липаз на липиды молока обеспечивает высокую переваримость жира (96-97%) с первых дней жизни [27].

Новорожденный теленок способен переваривать только жидкий корм, в данном случае необходимо упомянуть о значении молозива.

Молозиво, биологический регулятор жизнедеятельности новорожденного, являющееся исключительно полноценной и легко усвояемой пищей, обеспечивая потребности новорожденного теленка в необходимых питательных веществах, оно, кроме того, является носителем и антибактериальных веществ, передающихся от матери потомству, служащих для защиты молодого организма от патогенных факторов окружающей среды.

Примерный химический состав молозива следующий, (в %): сухие вещества – до 28, в том числе глобулины и альбумины – 16, казеин – 4,8, лактоза – 2,5, молочный жир – 3,3, зола – 1,7. Плотность молозива составляет 1,01-1,06 г/см³, кислотность 40-50⁰ Т. Высокая кислотность препятствует развитию гнилостной и условно-патогенной микрофлоры в желудке новорожденного.

В первый день жизни в организме телят откладывается основная масса поступивших с молозивом кальция, фосфора, магния, калия и большое количество других элементов, что имеет также существенное значение для дальнейшего развития молодняка. Зольная часть молозива богата фосфором, кальцием, магнием – его соли оказывают послабляющее действие. В молозиве по сравнению с молоком в 50-100 раз больше каротина и в 10 раз витамина С, так же витамин А, D и комплекс витаминов группы В [99].

Рассмотрев анатомо-физиологические особенности пищеварения и некоторые стороны обмена веществ у телят в период молозивного питания, необходимо выделить следующее: молозиво имеет большое значение для новорожденного теленка, поскольку является незаменимой специфической пищей; усвоение перевариваемых питательных веществ и иммуноглобулинов происходит только в кишечнике; секреторный аппарат пищеварительного тракта включается в работу в течение первого часа после рождения; процессы пищеварения у новорожденных телят протекают наиболее оптимально, если молозиво матери выпаивается своевременно и небольшими порциями.

1.2 Иммунитет телят

1.2.1 Функции тимуса, как органа иммуногенеза и гемопоэза

Тимус (вилочковая железа) — орган лимфопоэза, в котором происходит созревание, дифференцировка и иммунологическое «обучение» Т-клеток иммунной системы.

А.Ф. Климов и А.И. Акаевский (1951), Н.И. Козырь (1958), А.И. Акаевский (1984), П.А. Глаголев и В.И. Иппалитова (1969), В.И. Шарандак, А.М. Никитенко и др. (1992), О.А. Клименко (1993) описывают вилочковую железу у молодых телят, состоящую из большой непарной грудной доли и парных шейных частей, выступающих справа и слева из грудной полости по трахее вплоть до гортани. С.М. Шиндин (1949), изучавший тимус телят, указывает, что обе ветви шейной части на уровне 5-6 шейного позвонка образуют общую массу, которая, несколько суживаясь, переходит в грудную непарную часть, простирающуюся от входа в грудную полость до уровня 3-4 межреберья.

Гистоморфология тимуса описана в работах многих авторов: А.А. Заварзина (1938), В.И. Пузика (1951), И.С. Решетникова (1979), Д.А. Соколова, Т.Б. Петрова (1984), Г.Б. Агаркова, О.В. Нечаевой, Б.Г. Фоменко (1987), О.Н. Клименко (1993), А.В. Симонова (1996), И.А. Гонтова (2000, 2002), и др. вилочковая железа покрыта соединительнотканной капсулой, от которой отходят перегородки (септы), разделяющие паренхиму железы на дольки.

Тимусу (вилочковой железе) принадлежит центральное место в формировании и поддержании полноценного функционирования системы иммуногенеза. Роль тимуса проявляется особенно ярко в пренатальный и ранний постнатальный периоды.

Длительное время функция тимуса оставалась не определенной. Его считали железой только внутренней секреции. Лишь во второй половине XX столетия исследователи установили, что он в значительной мере влияет на иммунный статус организма. В тимусе, как в железе внутренней секреции,

производится гуморальный фактор, который необходим для развития лимфоидной ткани и иммунного дозревания лимфоидных клеток. Гормоны тимуса являются очень важными медиаторами, которые обеспечивают становление иммунной системы, дифференцирования и регуляцию активности ее клеток.

Лимфоциты (Т-лимфоциты) приобретают в вилочковой железе свойства, обеспечивающие защитные реакции против клеток, которые в силу различных повреждений становятся организму чужеродными.

Эпителиальные клетки и их гуморальные продукты (цитокины, гормоны) стимулируют деление незрелых лимфоцитов, поступивших в кору. В процессе деления они созревают. На их поверхности появляются новые структуры, а некоторые стадиоспецифические структуры утрачиваются. Структуры, определяющие особенности клеток иммунной системы, обладают антигенными свойствами. Они получили название «Cluster of differentiation» (показатель дифференцировки) и обозначение CD. Лимфоциты, созревающие в тимусе, - Т-лимфоциты обладают характерными для них молекулами CD2, определяющими их адгезивные свойства и молекулами CD3, являющимися рецепторами для антигенов. В тимусе Т-лимфоциты дифференцируются на две субпопуляции, содержащие антигены CD4 либо CD8. Лимфоциты CD4 обладают свойствами клеток-помощников - хелперов (Тх), лимфоциты CD8 - цитотоксическими свойствами, а также супрессорным эффектом, заключающимся в их способности подавлять активность других клеток иммунной системы.

Из мозгового слоя зрелые Т-клетки покидают тимус и отправляются в селезёнку и лимфатические узлы различной локализации. Условия антиген-независимой дифференцировки созревающих Т-лимфоцитов обеспечиваются функционированием так называемого гематотимического барьера [87, 110].

Тимус продуцирует ряд гормонов, в частности – тимозин, тимопоэтин, тимический гуморальный фактор, тимостимулин, сывороточный фактор тимуса (тимулин). Эти гормоны способствуют созреванию Т-лимфоцитов и усиливают

клеточное звено иммунитета. Препараты естественных и синтетических гормонов тимуса (тималин, тимоген, имунофан и др.) используются для лечения иммунодефицитных заболеваний, в основе которых лежит дефект клеточного звена адаптивного иммунитета [4, 100, 111, 112, 165].

Тимус является центральным органом, в клетках которого образуются пептидные тимомиметики [4, 100, 148].

Таким образом, в качестве одного из центральных органов иммунной системы тимус выполняет следующие функции:

- а) контролирует пролиферацию, дифференцировку, отбор и окончательное созревание Т-лимфоцитов,
- б) продуцирует тимические гормоны, влияющие на функции Т-лимфоцитов.

1.2.2 Особенности развития иммунитета у телят

В процессе постоянного развития животное вступает в контакт с различными антигенами окружающей среды. Особенностью ранней стадии постэмбрионального развития телят является относительная физиологическая незрелость защитных систем, обусловленная определённой структурной незавершенностью межтканевых взаимоотношений органов и систем организма на данном этапе развития [13, 59, 86].

Иммунорфологические исследования новорожденных телят, проведенные Н.М. Фоминой, С.Б. Селезевым, (1989), показывают, что наиболее структурная завершенность лимфоидных органов наступает к концу молочного периода, а своего полного развития эти органы достигают к концу 9 месяца.

Многогранная иммунологическая функция организма осуществляется специализированной системой клеток, тканей и органов, совокупность которых объединяется названием «иммунная система». Роль этой системы чрезвычайно велика и заключается главным образом в распознавании и уничтожении живых тел и веществ, несущих признаки генетической чужеродности. В более широком смысле иммунитет - это осуществление структурного гомеостаза,

сохранение постоянства и контроль специфических идиопатических характеристик компонентов внутренней среды организма.

Главными особенностями иммунной системы являются генерализованность по всему организму, постоянная рециркуляция ее клеток через кровотоки, способность вырабатывать специфические молекулы антител в отношении антигена. Все структурные компоненты иммунной системы функционируют как единое целое, и это единство определяется как внутрисистемными связями, так и генетическими нейроэндокринными механизмами регуляции.

Иммунный ответ заключается в стимуляции клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Анатомически эти две формы представлены популяциями соответственно Т- и В-лимфоцитов. Костный мозг является местом локализации клеток-предшественников, как Т-, так и В-лимфоцитов, откуда они мигрируют в селезенку и лимфатические узлы.

Т-лимфоциты образуются в тимусе под воздействием тимических факторов из поступающих в него стволовых клеток, затем с кровью попадают в периферические органы иммунной системы. Существует несколько типов Т-лимфоцитов: Т-помощники стимулируют образование антител В-клетками в ответ на целый ряд антигенов; Т-супрессоры останавливают синтез антител путем подавления дифференцировки В-лимфоцитов; Т-киллеры выполняют функции специфического цитолиза, разрушают, обезвреживают чужеродные субстанции, с которыми не справляются антитела, прежде всего, измененные клетки своего организма.

Помимо сенсibilизированных Т-лимфоцитов различных типов к факторам клеточного иммунитета принадлежат многочисленные медиаторы - белковые вещества, образуемые главным образом Т-лимфоцитами в ответ на воздействие антигена. С помощью медиаторов передается информация, и осуществляются разнообразные функции клеточного иммунитета, например, ингибция миграции макрофагов, агрегация макрофагов, стимуляция хемотаксиса и др. За счет медиаторов небольшое число сенсibilизированных

лимфоцитов активирует и мобилизует для ликвидации чужеродных агентов огромное количество лимфоидных клеток.

В-лимфоциты образуются также из стволовых клеток, поступающих из красного костного мозга, попадают в кровь и отсюда заселяют в селезенке периферические части фолликулов, в лимфатических узлах - светлые центры лимфоидных фолликулов. В этих зонах В-лимфоциты при встрече с антигеном приобретают свойства антигензависимой пролиферации и дифференцировки. Гуморальный иммунитет заключается в образовании в ответ на введение антигена особого рода белков - иммуноглобулинов, или антител, циркулирующих в крови. Синтез антител определенной специфичности производится одним клоном лимфоидных клеток, селективно дифференцирующихся и размножающихся под действием антигена.

Взаимодействие клеточного и гуморального иммунитета во времени осуществляется таким образом, что клеточная защита вступает в действие на начальных этапах инфекции, и ее активность имеет ограниченный период. Антитела появляются через определенный инкубационный период, как правило, через 7-14 дней.

В разнообразных реакциях иммунитета принимают участие и другие клетки крови: гранулоциты - нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, а также моноциты (макрофаги).

Антигенная информация в организме в общих чертах проходит следующий путь: белок - макрофаг - антигенная детерминанта - ретикулярные клетки - плазматические клетки - антитело [22].

Особая роль в механизмах естественной резистентности принадлежит «профессиональным» фагоцитам, к которым относятся моноциты и локализованные в органах макрофаги [105], а также нейтрофилы (микрофаги) – система полиморфноядерных лейкоцитов. Данные клетки первыми контактируют с «прорвавшимися» в организм микроорганизмами и паразитами и, как правило, обеспечивают их гибель и элиминацию. При невозможности справиться самостоятельно, они инициируют целый каскад реакций,

запускающий механизмы специфического иммунного ответа, при которых их же киллерная способность в отношении возбудителя возрастает многократно [58].

Нейтрофилы – (микрофаги) – самые распространенные лейкоциты крови, составляют свыше 95% циркулирующих с кровью гранулоцитов, их гранулы содержат большое количество бактерицидных веществ, способные к хемотаксису и фагоцитозу [102]. Количество нейтрофилов и их функциональная активность являются важнейшим критерием состояния естественной резистентности организма [67, 105, 136, 177]. В результате стимуляции поверхности нейтрофилов в них происходит всплеск окислительных реакций и накапливается большое количество метаболитов и гидролитических ферментов, уничтожающих микроорганизмы, как в клетках, так и вне их, а также разрушающих остатки тканей. Нейтрофилы способны влиять на пролиферативную и функциональную активность популяции лимфоцитов. Они очень подвижны, первые среди других клеток прибывают к месту проникновения возбудителя и уничтожают его в очаге воспаления [5, 105]. Но вскоре здесь реакция становится кислой, и нейтрофилы теряют активность, успев выделить вещества, привлекающие макрофаги – «чистильщики», которые активно фагоцитируют бактерии, погибшие клетки и всякие чужеродные частицы. Нейтрофилы способны вызывать цитотоксические реакции, направленные на уничтожение опухолевых и вирусинфицированных клеток [90]. Таким образом, нейтрофилы способны участвовать в специфических и неспецифических формах иммунного реагирования [101, 195].

Одним из важных ферментов нейтрофилов является лизоцим, растворяющий различные компоненты клеточной стенки бактерий и способный к фагоцитозу.

Эозинофильные гранулоциты – крупные клетки, содержащие большие гранулы, в которых имеются щелочные полипептиды с высоким количеством аргинина. Участвуют в различных иммунологических реакциях, особенно аллергического характера, они содержат большое количество лизосомных

гидролаз и пероксидазу, хотя активность протеаз их невелика. Эозинофилы играют важную роль в защите организма животных от паразитов, также способствуют уничтожению микроорганизмов, что ставит эти клетки в один ряд с нейтрофилами и другими лейкоцитами [23, 75, 94, 96, 134]. Они способны фагоцитировать секретируемые тучными клетками гранулы и нейтрализовать гепарин.

Базофилы – самая малочисленная популяция иммунокомпетентных клеток, менее 0,2% общего числа лейкоцитов [129]. Базофилы содержат высокую концентрацию кислых протеогликанов, функционально сходны с тучными клетками. Их основная функция – выброс гистамина, гепарина и серотонина в участке скопления чужеродного материала, что способствует формированию воспалительного очага, в первую очередь сосудистой и экссудативной фаз воспаления [94, 134]. Но базофилы циркулируют с кровью, а тучные клетки располагаются во всех тканях вблизи кровеносных сосудов, и некоторые из них медиаторы действуют на сосудистую стенку. Медиаторы базофил, например гистамин, вызывают симптомы аллергии, но могут играть и положительную роль в иммунном ответе (против паразитов), усиливая острое воспаление [104].

Моноциты – мононуклеарные фагоциты, циркулирующие с кровью. Они из костного мозга поступают в кровь, где циркулируют до трех дней, а затем мигрируют в прилежащие ткани. Здесь происходит окончательное созревание моноцитов, либо превращаются в высокодифференцированные тканеспецифичные макрофаги (в легких – альвеолярные макрофаги, в печени – клетки Купфера, плевральные и перитонеальные макрофаги), которые отличаются и по морфологии, и по функциональным свойствам, весьма эффективно презентующие антигены Т-клеткам [105, 192]. Макрофаги более тесно кооперируют с лимфоцитами, активно участвуют в системе создания и регуляции иммунитета. Считают, макрофаг – это «клетка тревоги», выполняющая наряду с фагоцитозом роль сигнальной системы [5, 26, 52, 53].

Основная роль моноцитов – макрофагов состоит в удалении корпускулярного материала – «чужеродного» (микробов) или «своего» (старых эритроцитов).

Известно, что лимфоидные органы, в том числе и центральные, находятся под контролем центральной нервной и эндокринной систем. О существовании тесных функциональных взаимоотношений между нервной, эндокринной и иммунной системами говорит обнаружение в них общих гормонов и медиаторов. Регулирующая роль нервных и гуморальных механизмов сводится к модуляции иммунологических реакций, т.е. изменению их динамики и интенсивности [14, 51, 55, 82, 83].

В пренатальный и постнатальный период, кроме нейроэндокринных механизмов, иммунорегуляторной функцией обладают иммуносупрессорные белки крови, синтезируемые печенью: серомукоиды (α -1-кислый глипротеин (GpS), α - 1-антитрипсин, α - феропротеин и α - 2 –макроглобулин) [61, 63, 91].

В настоящее время накопилось большое количество фактов, которые показывают, что организм реактивен на любом этапе онтогенеза, однако – проявление этой реактивности на разных стадиях развития не одинаково. У животных, рождающихся недоразвитыми, состояние эмбриональной ареактивности сохраняется и в ближайшем периоде их постнатального «дозревания» [43, 208].

Естественная резистентность - это способность организма противостоять различным неблагоприятным факторам внешней среды. Эту функцию в организме выполняют гуморальные и клеточные факторы естественной резистентности [178]. К гуморальным факторам относится лизоцим, который обладает антибактериальным действием. Кроме того, он стимулирует естественную резистентность организма. Бактерицидная активность сыворотки крови является результатом действия ее белковых компонентов: иммуноглобулинов, лизоцима, комплемента. В частности, иммуноглобулины отвечают за распознавание чужеродных молекул и связывание чужеродных для данного организма высокомолекулярных веществ и надмолекулярных структур, лизоцим - за разрушение структуры оболочки патогенных бактерий, белки

системы комплемента также разрушают патогенную микрофлору. В силу этого явление резистентности организма определяется суммарным действием указанных факторов гуморальной защиты, которые в организме действуют как единый защитный комплекс. Резистентность отображает защитные и приспособительные процессы реактивности организма, обусловленные функциями нервной, эндокринной и иммунной систем [178].

Лизоцимная активность сыворотки крови. Впервые лизоцим выделен из слизистых оболочек человека А. Флеммингом в 1922 году. Впоследствии установлено, что он содержится и в других тканях растений и животных [187]. Ферментная активность лизоцима (мурамидазы) проявляется в гидролизе β -11-4-гликозидной связи полиаминосахаров клеточной стенки преимущественно грамположительных бактерий. Он способен лизировать микробы даже при разведении 1:1 000 000, что говорит о его высокой активности. Лизоцим участвует также в формировании местного иммунитета. Наибольшее его количество содержится в лейкоцитах и слезной жидкости, а наименьшее — в крови. Он усиливает фагоцитарную активность лейкоцитов морской свинки в 1,7-3 раза [46]. Имеются данные, указывающие на усиление фагоцитоза под действием лизоцима и увеличение переваривающей способности лейкоцитов [44, 46, 140]. Многочисленные данные свидетельствуют об иммуностимулирующем действии лизоцима [35, 123]. Активность лизоцима подвержена сезонным колебаниям. Более высокий уровень характерен для осеннего периода [35]. При хронических болезнях органов дыхания уровень лизоцима в крови резко снижался.

Содержание лизоцима претерпевает значительные изменения в онтогенезе. К моменту рождения уровень лизоцима в крови высокий [42], хотя по другим данным до приема молозива он в сыворотке крови отсутствовал [140]. С увеличением возраста телят значительных изменений в лизоцимной активности сыворотки крови не обнаружено [38], однако на свиньях в аналогичных условиях количество лизоцима в крови с возрастом значительно увеличивалось [213].

Установлено, что рационы, обеспечивающие интенсивный рост молодняка крупного рогатого скота, активируют механизмы естественной резистентности и иммунитета [95]. Повышенная лизоцимная активность крови присуща помесям черно-пестрой породы с голштинофризами. При контакте с условнопатогенной микрофлорой показатели лизоцимной активности сыворотки крови животных повышаются [3].

Бактерицидная активность сыворотки крови - это комплексный параметр, отражающий в формализованном виде результат суммарного действия противомикробных процессов, обусловленных совместным действием всех гуморальных факторов естественной резистентности [38]. Немаловажное участие в феномене бактерицидной активности сыворотки крови принадлежит клеточным факторам: макрофагам, нейтрофилам и Т-лимфоцитам. Т-лимфоциты регулируют активность макрофагов, которые продуцируют лизоцим, а последний в свою очередь усиливает бактерицидность секреторных иммуноглобулинов. В связи с этим при изучении факторов бактерицидности необходимо отдельно учитывать как гуморальные, так и клеточные компоненты [44]. Совокупное действие комплемента, лизоцима и бета-лизина определяют бактерицидную активность сыворотки крови [9]. Поэтому кроме подробного изучения действия отдельных гуморальных факторов, необходимо использовать и классические интегральные тесты, в частности показатель общей бактерицидности сыворотки крови.

В первые часы жизни у новорожденных телят выявлен иммунный дефицит периода новорожденности, обусловленный тем, что глобулины и иммунные тела не передаются плоду непосредственно через плаценту. Плацента коров по форме является котиледонной и по строению синдесмохориальной, что говорит о препятствии прохождения антител от матери к плоду, и теленок рождается с иммунным дефицитом. Особое место в повышении устойчивости организма к заболеваниям принадлежит гуморальной иммунной защите, обусловленной колостральным иммунитетом [41, 49, 62, 64, 134, 143, 153, 154, 155, 199, 205, 222 и др.].

Существенное влияние на иммунологическую реактивность получаемого приплода играет период формирования и развитие плода в утробе матери, своевременное получение молозива, тем самым колостральный иммунитет характеризуется большей продолжительностью. Показатель иммунологической реактивности у них заметно выше, чем у слаборазвитых животных [37]. Естественная резистентность новорожденных телят формируется в основном за счет гуморальных и клеточных факторов молозива в первые сутки после рождения.

Строение кишечной стенки новорожденного теленка в первые сутки жизни позволяет транспортировать иммунные глобулины в виде целых молекул путем пиноцитоза через слизистую тонкой кишки. Антитела матери, представленные иммуноглобулинами, циркулирующими в крови, вначале попадают в молозиво, а затем через энтероциты тонкой кишки в кровь новорожденного теленка, обеспечивая его пассивный (колостральный) иммунитет до тех пор, пока организм животного не окажется в состоянии самостоятельно синтезировать собственные иммунные белки.

Для многих видов животных молозиво является единственным источником антител для новорождённых, так как их плацента непроницаема для антител. Чтобы антитела молозива могли быть максимально использованы в организме новорождённого, они должны пройти через стенки кишечника в неизменном виде. Первые дни жизни новорождённого (24-36 часов) у него имеет место так называемый покой ферментативного пищеварения. В желудочном соке отсутствует свободная соляная кислота, а пищеварительные ферменты находятся в неактивном состоянии. Слизистая оболочка при этом способна пропускать в организм ряд компонентов молозива без предварительного их расщепления – в первую очередь материнские иммунные глобулины и лимфоциты, обеспечивающие иммунную систему [99].

Три наиболее количественно важных иммуноглобулина: IgG, IgM и IgA. Их количество снижается от 36 до 48 часов после отела. Концентрацию Ig определяет количество отелов коровы: чем больше молока (в некоторых

случаях – молозива), тем выше концентрация. Поэтому своевременное кормление молозивом сразу после рождения является одним из важнейших моментов в программе выращивания здоровых животных.

Молозивные иммуноглобулины, адсорбируясь на поверхности эпителиальных клеток кишечника, блокируют адгезивные свойства микробов и вирусов, ингибируют их развитие или действуют губительно и совместно с молозивными фагоцитами, Т- и В- лимфоцитами обеспечивают созревание иммунной системы новорожденного [99]. Материнская иммунная защита довольно эффективна, так как направлена против конкретного микробного фона, но действует не более 3 недель. По истечении этого материнские антитела подвергаются распаду и элюируются.

Иммунные глобулины накапливаются в молочной железе двумя путями. Первый путь, когда они заносятся в молочную железу с кровью (иммунитет трансжелезистый). При этом пути титр антител в молозиве зависит от их концентрации в крови матери [73]. Вторым путем, когда антитела вырабатываются в молочной железе в ответ на проникновение антигена (иммунитет диалогический). Установлено, что молочная железа содержит большое количество плазматических клеток, которые продуцируют иммунные глобулины. Многие исследователи доказали, что при введении антигена непосредственно в молочную железу можно получить высокий титр антител в молозиве и молоке. Накопление антител в молочной железе и появление их в молозиве наблюдается перед родами. Установлено, что у здоровых животных, содержащихся в нормальных условиях и на сбалансированном рационе, уровень антител в молозиве в 3-13 раз выше, чем в крови. Основную массу иммуноглобулинов молозива составляют Ig G, содержание которых резко снижается на пятые – седьмые сутки и сохраняется на таком уровне в молоке [65]. Иммуноглобулины класса М молозива состоят из смеси молекул, часть которых перешла из сыворотки крови, а другая – синтезировалась в плазматических клетках вымени. Ig М молозива способствуют развитию

активности иммунитета у новорожденных, в то время как Ig G подавляют его [218].

На качество молозива и концентрацию антител влияют множество факторов: условия содержания и сбалансированность рационов сухостойных коров; порода; возраст коровы, у более старших большее количество антител и более того, популяция антител у взрослой коровы оказывает сопротивление большему количеству возможных заболеваний, поскольку с возрастом у коровы вырабатывается иммунитет к видам заболеваний, имеющихся в стаде и другие.

Существенно влияют на уровень концентрации антител в крови новорожденного теленка количество выпаиваемого молозива и время кормления. Количество молозива, требуемое теленку для получения адекватной способности к иммунитету, зависит от таких факторов, как вес теленка, количество молозива определенное для кормления в зависимости от веса при рождении (4-5 % от живой массы), концентрация антител в молозиве, временной интервал между рождением и первым кормлением теленка. Так же насыщенность инфекционными агентами окружающей среды, которая зависит от уровня гигиены на ферме и времени года. Имеются данные [203] о влиянии количества потребляемого молозива в течение первых 12 часов на уровень смертности телят. При употреблении молозива новорожденным теленком от 2 до 4 кг смертность составляет около 15,3%, а при выпаивании молозива новорожденным теленком от 8 до 10 кг смертность снижается до 6,5% (средний уровень смертности в возрасте от одной недели до шести месяцев). Это указывает на поступление в организм телят в соответствующем количестве иммуноглобулинов, необходимых для поддержания жизнедеятельности на начальном этапе онтогенеза.

Пассивно приобретенный иммунитет новорожденного направлен, прежде всего, против тех антигенов или возбудителей, с которым была в контакте мать. Используется наиболее полно в том случае, если новорожденный растет в той же среде и с той же микрофлорой, что и мать.

Значение молозивных антител состоит не только в обеспечении пассивного иммунитета, они играют определенную роль и в усилении иммунного ответа при становлении активного иммунитета. Иммунологическая недостаточность у телят, лишенных молозива, обусловлена отсутствием у них минимального количества антител, необходимого для связывания антигена и переноса его к иммунокомпетентным клеткам крови и лимфоидных органов [21].

Уровень естественной резистентности у молодняка крупного рогатого скота с возрастом.

Одним из уязвимых периодов онтогенеза является начальный постнатальный период, характеризующийся низкой реакцией организма и слабым проявлением неспецифических факторов [140, 141, 206]. Организм реактивен на всех этапах онтогенеза, но сила реакции неодинакова [126]. До приема молозива у ягнят отмечается низкое содержание лейкоцитов, общего белка, иммуноглобулинов. После приема молозива к концу первых суток количество лейкоцитов, общего белка и иммуноглобулинов существенно увеличивается. В последующем эти показатели снижаются, особенно к 14-21 дню: лейкоциты на - 43%, общий белок - на 21 %, эритроциты - на 30%, иммуноглобулины - на 44 %. К 3-месячному возрасту эти показатели вновь постепенно увеличивались [113].

У телят в первые шесть недель постнатального онтогенеза защитную функцию выполняет колостральный иммунитет [37, 118]. Для этого периода характерен низкий уровень синтеза антител. В крови антител мало или же они вообще отсутствуют, индекс фагоцитоза невысок, слизистые оболочки и кожный покров легко доступны патогенным микробам. Именно поэтому молозиво в этот период имеет особо важное значение для поддержания резистентности организма [127].

В начале постэмбрионального развития клеточные факторы защиты являются более выраженными, а гуморальные развиваются постепенно в

процессе роста животных, и их становление происходит в различные периоды [120, 127, 141].

От того, насколько полноценно функционирует иммунная система, зависят многие процессы нормальной жизнедеятельности организма. Таким образом, ветеринарная наука стоит перед необходимостью разработки методов выявления заболеваний иммунной системы животных с целью их профилактики и своевременной терапии [155].

A.I. Lowis et al. (1982), M. Rollinghoff (1983), D.D. Drasca et al. (1985), И.М. Карпуть с соавт. (1993), Т.А. Шибалова (1990, 1992) и др. для повышения иммунобиологической реактивности при гельминтозах и других паразитозах применяют витамины, микроэлементы, гормоны, медиаторы иммунной системы.

Иммуномодуляторы стимулируют в организме животных биологически активные компоненты иммунитета, нормализуют физиологические функции организма [196].

1.3 Физиологическая функция аминокислот, пептидов и нуклеиновых кислот

Основными структурными элементами огромной белковой молекулы являются аминокислоты. Они выполняют или самостоятельные функции, или участвуют в построении многих исключительно важных в биологическом отношении соединений: пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеиновых кислот, гормонов, аминов, пептидов и т. д.

Аминокислоты кроме карбонильной и аминной группировок содержат боковые радикалы, причем именно эти химические группировки определяют большинство свойств той или иной аминокислоты. Интересно отметить, что по своей структуре аминокислоты являются, одновременно и органическими кислотами, так как в них содержатся карбоксильные группы – COOH, и основаниями – щелочные свойства обуславливаются аминной группой – NH₂

Кроме 20 наиболее часто встречающихся, имеется ряд минорных аминокислот, являющихся компонентами лишь некоторых белков. Каждая из этих минорных аминокислот представляет собой химическую модификацию основных протеиногенных аминокислот, например гидроксипролин или гидроксизин. Важной биологической ролью аминокислот является способность поддерживать определенные буферные свойства клеточного содержимого, поскольку аминокислоты содержат функциональные группы, ионизирующиеся при различных значениях рН. Важнейшая функциональная роль аминокислот состоит в том, что они являются предшественниками очень многих биомолекул – не только белков и пептидов, но и углеводов, некоторых липидов, гетероциклов, многих молекул биорегуляторов. Это объясняется тем, что аминокислоты вступают в самые разнообразные реакции.

По структуре аминокислоты подразделяются на циклические и ациклические, по особенностям метаболизма – на незаменимые (эссенциальные) и заменимые. Незаменимые аминокислоты не могут синтезироваться в организме животных (или синтезируются медленно) и должны поступать с кормом. Заменимые аминокислоты способны заменять друг друга в рационе или синтезироваться из промежуточных продуктов углеводного (липидного обмена) при наличии специфического источника азота. Термины «заменимые» и «незаменимые» указывают лишь на необходимость включения аминокислот в рацион, но не говорят об их важности для организма. Заменимые аминокислоты также важны, как и другие структурные элементы белка. Для растущих телят 10 аминокислот являются незаменимыми и 10 заменимыми.

В кишечной стенке предполагается существование, по крайней мере, четырех систем активного транспорта – для нейтральных, одноосновных, двуосновных (дикарбоновых) аминокислот. Быстрее других абсорбируются метионин, валин, изолейцин, лейцин; наиболее медленно – треонин и гистидин.

Часть абсорбируемых аминокислот (у жвачных, по данным Н.В. Курилова до 40%) подвергается превращениям уже в стенке кишечника. Они

используются для синтеза пищеварительных ферментов, образования слизи, восстановления десквамированного эпителия и частично – для энергетического обеспечения процесса всасывания.

Фонд свободных аминокислот крови формируется за счет аминокислот, абсорбированных в желудочно-кишечном тракте (при распаде белка кормового, микробного или эндогенного происхождения), и аминокислот, освобождающихся при катаболизме тканевого белка. Концентрация аминокислот в крови отражает потребность в них животных и породных особей. В органах и тканях аминокислоты используются для синтеза белка, с целью удовлетворения приоритетных потребностей организма (рост, беременность, лактация), или подвергаются различным превращениям.

Процесс биосинтеза белка включает 3 стадии:

а) активирование аминокислот при участии АТФ, с образованием комплексов – аминоациладенилатов;

б) связывание этих комплексов с РНК и перенос их к рибосомам по матрице иРНК согласно генетическому коду;

в) сборка полипептидной цепи.

Аминокислоты, не участвующие в синтезе белков, вовлекаются в процессы катаболизма, главным образом в печени и почках, частично в мышцах и молочной железе.

Пути катаболизма аминокислот сложны и тесно переплетаются с другими метаболическими путями. Печень играет ключевую роль в азотистом обмене. Здесь происходит синтез тканевых белков и белков крови (альбумины, глобулины, фибриноген); дезаминирование аминокислот и распад их углеродного скелета для выработки энергии и обеспечения глюконеогенеза; образование заменимых аминокислот и азотистых оснований нуклеиновых кислот; обезвреживание аммиака и образование мочевины, катаболизм гемопротеидов и конъюгация желчных пигментов.

Пептидами называются соединения, образованные из аминокислот с помощью пептидных связей. Условно считают, что пептиды содержат менее 50 аминокислот, а более длинные полипептиды уже относят к белкам.

Структурные особенности пептидов:

1. Пептиды могут содержать D-аминокислоты.
2. Пептиды могут содержать аналоги аминокислот, например депептид карнозин представляет собой β -аланин-гистидин.
3. Пептиды образуют циклические структуры. Эту особенность можно видеть в молекулах пенициллина, грамицидина, валиномицина и других.
4. В состав пептидов могут входить небелковые аминокислоты, например грамицидин содержит орнитин – более короткий гомолог лизина.

Физико-химические свойства пептидов определяются аминокислотным составом, то есть пептиды могут быть нейтральными или заряженными, проявлять кислотные или основные свойства, они имеют изоэлектрическую точку и поэтому могут быть разделены электрофоретическими методами или же хроматографически.

Одним из важнейших открытий является установление роли пептидов в регуляции физиологических функций организма. Показано, что разнообразные свойства, присущие многим гормонам, зависят не от целостной молекулы белка, а сосредоточены в небольших по размерам олигопептидных цепях. В результате было сформулировано понятие регуляторных пептидов и установлены механизмы их действия. Было убедительно доказано, что эти пептиды, имеющие относительно небольшую длину и молекулярную массу, играют ведущую роль в регуляции большинства физиологических реакций организма и поддержании гомеостаза. Исследованиями группы академика РАМН И.П. Ашмарина доказано, что эти соединения переносят от клетки к клетке определенную информацию, закодированную в виде аминокислотной последовательности.

Формирование концепции пептидной регуляции биологических функций организма с самого начала сопровождалось попытками применить

полученную информацию для разработки новых высокоэффективных лекарств на основе регуляторных пептидов. Само по себе это направление нельзя назвать особенно новым. Первые попытки применения экстрактов различных органов, которые, по существу, представляют собой смесь белков и олигопептидов предпринимались еще в 19 веке известным французским физиологом Броун-Секаром, предложившим в качестве средства против старости эмульсии из семенных желез собак и морских свинок. Позднее для этой же цели использовали вытяжки из семенников, яичников, селезенки, предстательной и щитовидной желез различных видов животных. По существу, это были первые попытки применить смеси регуляторных пептидов для целей биорегулирующей терапии или профилактики патологических состояний, к числу которых И.И. Мечников относит и преждевременную старость.

Исследования в области органотипических биопрепаратов были возобновлены в 70-х годах прошлого столетия В.Г. Морозовым и В.Х. Хавинсоном, разработавшими оригинальную технологию получения экстрактов органов путем кислотного гидролиза с последующим выделением ацетоном. Таким способом получены экстракты из тимуса, костного мозга, селезенки, коры и белого вещества головного мозга, эпифиза и др., состоящие из комплексов пептидов различной величины, причем олигопептидных состав такого комплекса может изменяться в широких пределах. Иначе говоря, каждый образец такого экстракта является уникальным. Новым этапом в этом направлении было создание лекарственных препаратов на основе монопептидов. Первыми в этом ряду явились препараты, изготовленные на основе тимозина (фрагмента гормона тимуса). В дальнейшем были зарегистрированы препараты семакс, представляющий собой фрагмент молекулы адренокортикотропного гормона, даларгин и дельтаран (фрагменты нейропептидов) и др. Перечисленные выше пептиды состоят из 5-10 аминокислотных остатков и в силу этого обладают достаточной специфичностью. Минимальные из исследованных пептидов состоят только из двух аминокислотных остатков. В результате многолетних исследований

показано, что дипептиды, не обладая какой-то определенной специфичностью способны восстанавливать нарушения в системе иммунитета. Именно поэтому эти средства были отнесены к классу тимомиметиков [148].

В 60-70 гг. прошлого столетия в различных лабораториях мира из центральных органов иммунитета было получено около десятка различных пептидов. Использовались различные технологии выделения: экстрагирование изотоническим раствором хлорида натрия, автолиз и последующая экстракция, экструзионная деструкция, кислотный гидролиз, ультрафильтрация, препаративный электрофорез и др. [121]. Одним из самых первых был препарат гомеостатического тимусного гормона, выделенный еще в 1938 году [194]. В 70-х годах прошлого столетия были получены тимозины, тимический гуморальный фактор, тимопозтин, тимостерин, тимический полипептидный препарат, растворимый фактор тимуса, тимостимулин, вилозен, тактивин, тималин и др.

Установлена регулирующая роль ряда аминокислот в свободной форме или в составе пептидов в деятельности иммунной системы организма животных [7, 8, 138]. При этом активность пептида чаще всего определяется какой-то одной из аминокислот [138].

По современным представлениям регуляция гомеостаза многоклеточных систем осуществляется с помощью нейроэндокринных, иммунологических, клеточных и молекулярных механизмов. Наиболее изучена роль нервных и гормональных воздействий на процессы, позволяющие организму контролировать постоянство внутренней среды [36]. Функция иммунной системы рассматривается как висцеральная, обеспечивающая сохранение генетического постоянства клеточного состава, т.е. она является одним из гомеостатических механизмов целостного организма [82].

Известно, что нервная и эндокринная системы модулируют функции иммунной системы с помощью нейротрансмиттеров, нейропептидов и гормонов, а иммунная система взаимодействует с нейроэндокринной системой с помощью цитокинов, иммунопептидов и других иммунотрансмиттеров. В

настоящее время установлена роль эндогенных пептидов в формировании компенсаторно-приспособительных реакций организма в ответ на стресс и нарушения гомеостаза. Система пептидов рассматривается в качестве универсальной при нейроиммуноэндокринных взаимодействиях [82, 197].

В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон (1979, 1981, 1985) выдвинули концепцию об участии пептидных биорегуляторов цитомединов в поддержании структурного и функционального гомеостаза, которая была подтверждена рядом работ как в медицине [88, 89, 125, 164-167 и др.], так и в ветеринарии [57, 98, 128, 145, 175]. Цитомедины регулируют физиологические функции - репаративные процессы, иммунные реакции, гемопоэз, клеточный гомеостаз. При возникновении патологических состояний пептидные биорегуляторы способствуют восстановлению функциональной активности, тех органов, которые являлись исходным материалом для получения соответствующих препаратов [186]. Новые иммунорегулирующие препараты позволяют целенаправленно стимулировать различные звенья иммунной системы и оказывать лечебный эффект при различных заболеваниях.

Живые организмы обладают способностью воспроизводить себе подобных. Явление передачи наследственной информации из поколения в поколение связано с нуклеиновыми кислотами.

О существовании нуклеиновых кислот известно уже свыше ста лет, однако только в последние десятилетия полностью определена огромная роль этих соединений. Впервые они были выделены швейцарским врачом Ф. Мишером (1868 г.) из ядер клеток и названы нуклеинами (от лат. *nucleus* — ядро). Позже было установлено, что нуклеины присутствуют также в митохондриях, рибосомах, цитоплазме. Ф. Мишер определил, что в состав нуклеина входят атомы углерода, водорода, кислорода, азота и фосфора. Только в 1889 г. Р. Альтман показал, что нуклеин имеет кислые свойства и предложил назвать эти соединения нуклеиновыми кислотами.

Нуклеиновые кислоты имеют более сложную структуру, чем белки. Это одни из наиболее крупных молекул, известных человеку, с молекулярной

массой в несколько десятков или сотен миллионов. Именно в этих макромолекулах и содержится информация, которая необходима клетке для образования всех белков, так как сходство и различие организмов в конечном итоге определяются набором белков. Следовательно, нуклеиновые кислоты представляют генетический материал живых клеток, который передается из поколения в поколение при их репродукции, благодаря чему потомки способны синтезировать те же белки, что и их предки. Нуклеиновые кислоты — это высокомолекулярные соединения, состоящие из большого количества связанных между собой моноклеотидов. Их можно рассматривать как полимеры нуклеотидов подобно полисахариду гликогену — полимеру глюкозы.

Выяснение структуры нуклеиновых кислот открыло новую эпоху в биологии, так как позволило понять, каким образом живые клетки, а, следовательно, и организм точно воспроизводят себя и как в них кодируется информация, необходимая для регулирования их жизнедеятельности.

1.4 Тимоген, Ронколейкин, Деринат – стимуляторы иммунобиологической реактивности

Дипептид L-глутамил-L-триптофан известен с середины 60-х годов прошлого века. Он оказался интересен в качестве субстрата аминопептидазы W [198], причем с его использованием разработан метод флюорометрического анализа этого почечного фермента [204]. Благодаря собственной флюоресценции триптофана дипептид использовали при изучении взаимодействия триптофан-содержащих пептидов с нуклеиновыми кислотами [220, 221] и в некоторых других исследованиях [193, 211, 221].

В 1988г. В.Х. Хавинсон с сотрудниками опубликовали сообщение о выделении индивидуального иммуноактивного компонента препаратов тимуса и назвали его тимогеном. Выделенное вещество оказалось дипептидом, состоящим из глутаминовой кислоты и триптофана, и имело последовательность L-глутамил-L-триптофан.

На основе синтеза пептидов разработан препарат тимоген, который обладает иммуномодулирующим действием. Глутамил-триптофановый комплекс представляет собой синтетическое соединение ($C_{16}H_{20}N_3O_5Na$), которое в концентрации 0,01% является действующим началом при производстве пептидного иммуномодулятора, выпускаемого под торговым наименованием Тимоген. На основании ранее проведенных комплексных исследований тимогена утверждены Ветеринарным Фармсоветом и Главветупром СССР Технические условия (ТУ 10.07. 169-91) и инструкция на его применение в качестве иммуномодулятора при иммунодефицитах у животных. Подробное изучение и опыт более чем 16-летнего опыта клинического применения убедительно показали, что тимоген является классическим тимомиметиком, обладающим всей совокупностью иммуномодулирующих реакций. Это обстоятельство имеет важное методическое значение, поскольку показало, что способность регулировать клеточные иммунные реакции не является исключительным свойством тимических пептидов. Аналогичными свойствами могут обладать короткие пептиды иного происхождения. Определенными свойствами, присущими тимическим иммуномодуляторам, обладают некоторые аминокислоты, в частности, глутаминовая кислота, глицин, триптофан и их простые смеси [6].

Дипептид тимоген выделен из тималина – комплексного препарата, полученного из тимуса теленка, а также получен синтетическим путем; применяется в клинической практике [100]. Тимоген активизирует внутриклеточные биохимические процессы в иммунокомпетентных клетках. В организме он быстро распадается на глутаминовую кислоту и триптофан, используемые клетками в процессах белкового синтеза. Глутаминовая кислота является одной из аминокислот, способных ускорять дифференцировку предшественников Т-клеток в Т-лимфоциты и усиливать ответ на гетерологичные эритроциты в опытах *in vitro* на спленоцитах и на лабораторных животных [6, 7, 148]. Триптофан является одной из 10 основных аминокислот, которые организм использует для синтеза жизненно

необходимых белков. Триптофан играет важную роль в работе нервной системы. Индоламин-2,3-диоксигеназа (изозим триптофан-2,3-диоксигеназы) активируется во время иммунной реакции, чтобы ограничить доступность триптофана для инфицированных вирусом или раковых клеток [11]. Опыты на крысах показали, что диета с пониженным содержанием триптофана увеличивает максимальную продолжительность жизни, но также увеличивает смертность в молодом возрасте [200].

Дипептид активируют экспрессию CD4+ - рецептора на лимфоцитах *in vitro*. Было отмечено высокое сродство дипептида с мембранными рецепторами тимоцитов, а также специфическое связывание тимогена на поверхности лимфоцитов, что позволяет объяснить его иммуномодулирующие свойства.

В экспериментальных исследованиях были выявлены радиопротекторные свойства тимогена, отмечена противовоспалительная активность, а также его способность ингибировать развитие серотонинового и гистаминового отека, стимулировать образование соответствующих антител. В исследованиях *in vitro* установлено модулирующее действие тимогена на продукцию цитокинов.

Влияние тимогена на резистентность телят достаточно широко изучено в ветеринарии. Однако комплексное исследование его сочетаний с другими иммуномодуляторами остается не изученным. Поэтому мы изучили влияние тимогена на концентрацию колостральных иммуноглобулинов у новорожденных телят, а также становление неспецифической резистентности и воздействие в сочетании с нуклеиновыми кислотами.

Интерлейкин-2. Среди цитокинов одним из первых был обнаружен интерлейкин-2. В середине 60-х годов XX в. было показано, что культура стимулированных митогеном или антигеном лимфоцитов накапливает в надосадочной жидкости фактор, который значительно усиливает пролиферацию свежесыведенных лимфоцитов периферической крови *in vitro*. Особый интерес вызвал тот факт, что надосадок от культуры стимулированных лимфоцитов способен длительное время поддерживать пролиферацию

интактных Т-клеток и обеспечивать функциональную активность клонов таких клеток. Активным соединением в культуральной жидкости стимулированных лимфоцитов оказался цитокин Т-клеточной природы, названный первоначально Т-клеточным ростовым фактором.

ИЛ-2 представляет собой мономерный гликопротеин с молекулярной массой 14,6 кДа, включающий 133 аминокислотных остатка. Препарат получают биотехнологическим путем из клеток рекомбинантного штамма *Saccharomyces cerevisiae* (непатогенные пекарские дрожжи), встраивая в их генетический аппарат ген интерлейкина-2 человека [39, 149].

Основными продуцентами ИЛ-2 являются Т-хелперы. Субпопуляция данного клеточного типа неоднородна по такому показателю, как синтез различных цитокинов. Тем не менее приблизительно 75 % ее клеток синтезируют именно ИЛ-2. Около 20 % цитотоксических Т-клеток также способны к продукции данного цитокина. На синтез ИЛ-2 в них влияют не только антигены или митогены, но и ряд других биологически активных соединений. Так, определенные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ИФН), продуцируемые другими классами клеток, стимулируют продукцию ИЛ-2 у преактивированных антигеном Т-клеток. Гормоны тимуса (тимозин, сывороточный фактор тимуса) обеспечивают дифференцировку незрелых тимоцитов в клетки-продуценты ИЛ-2. Ионофоры, увеличивающие уровень внутриклеточного Ca^{2+} , также усиливают продукцию данного цитокина. Мишенями регуляторного действия ИЛ-2 являются различные субпопуляции Т-клеток, В-клетки, натуральные киллерные клетки, макрофаги. Все они имеют соответствующий рецептор для восприятия сигнала от ИЛ-2. Рецептор построен из трех нековалентно связанных полипептидов: CD25, CD122, IL-2R γ . Основным результатом действия ИЛ-2 на покоящиеся или стимулированные антигеном или митогеном клетки является обеспечение их пролиферации. Именно эта биологическая активность ИЛ-2 определяет его в качестве типичного ростового фактора клеток лимфомиелоидного комплекса [69, 188].

Разработан и используется в медицине и ветеринарии препарат Интерлейкин-2 человека рекомбинантный - Ронколейкин, обладающий иммуномодулирующим действием, который разрешен для применения в ветеринарии (11.04.2012г, Россельхознадзор).

Препарат является функциональным и структурным аналогом эндогенного интерлейкина-2 человека. Связываясь со специфическими рецепторами на «клетках-мишенях», рекомбинантный интерлейкин-2 человека стимулирует рост, пролиферацию и дифференцировку моноцитов, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, клеток Лангерганса, олигодендроглиальных клеток. Активирует опухольинфильтрирующие клетки. Вызывает образование лимфокинактивированных киллеров. Стимулирует цитолитическую активность цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Усиливает иммунный ответ (противогрибковый, противовирусный, антибактериальный, противоопухолевый). Препарат эффективен в комплексном лечении инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваний (панкреатит, перитонит, остеомиелит, туберкулез, абсцессы и флегмоны, гепатит С, хламидиоз, иерсиниоз, микозы и другие), в иммунохимиотерапии (колоректальный рак, меланома и другие), для профилактики вторичного иммунодефицита (на фоне химио-, лучевой и гормональной терапии, послеоперационного).

В опытах мы оцениваем его влияние на показатели крови и становление неспецифической резистентности у телят и сравниваем действие этого препарата с тимогеном, более известным и изучаемым препаратом-иммуностимулятором.

Деринат. Деринат оказывает модулирующее влияние на клеточное и гуморальное звенья иммунной системы и неспецифическую резистентность организма, что приводит к оптимизации воспалительной реакции и специфического иммунного ответа на бактериальные, вирусные и грибковые антигены. Иммуномодулирующий эффект препарата Деринат[®] обусловлен его способностью стимулировать В-лимфоциты, активизировать Т-хелперы и клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Препарат ускоряет энергетический метаболизм внутри клетки, синтез РНК и ДНК. Активация

клеточного иммунитета препаратом Деринат[®] повышает способность естественных киллеров воздействовать на клетки, пораженные вирусами, хламидиями, золотистым стафилококком, кишечной палочкой, хеликобактером и др. Деринат[®] стимулирует репаративные и регенераторные процессы. Препарат обладает противовоспалительным, противоопухолевым, противоаллергическим и детоксицирующим действием, а также антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами. Деринат[®] нормализует состояние организма при дистрофиях сосудистого происхождения, оказывает слабо выраженное антикоагулянтное действие.

Деринат[®] способствует удалению из организма свободных радикалов, снижает чувствительность клеток к повреждающему действию химиотерапевтических препаратов. В организме препарат накапливается, преимущественно, в органах иммунной системы и кроветворения — костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, а также в эпителии кишечника. Обладая выраженной лимфотропностью, Деринат[®] стимулирует дренажно-детоксикационную функцию лимфатической системы [223, 224 и др].

Ранее [16, 17, 170-172] были разработаны и испытаны препараты ряда аминокислот (аспартат, глицин, аргинин) пролонгированного действия для повышения неспецифической резистентности телят, их роста и развития.

Проблема практического использования некоторых аминокислот и их пептидов, а также нуклеиновых кислот, как иммуномодуляторов животных актуальна, что и послужило материалом наших исследований. Взятые нами препараты для изучения влияния на физиологическое состояние и естественную резистентность организма животных, объединены своим участием в гемопоэзе и воздействием на деятельность иммунной системы.

2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследования

Опыты проведены на новорожденных и 20-30-дневного возраста телятах СПК «Центральное» Нижегородской области, «Калужская Нива» Калужской области и в виварии ВНИИФБиП в 2012-2016 гг. Анализы проб крови выполнены на кафедре «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни» НГСХА, в лаборатории «Зоотест» и «Гемохелп» (г. Нижний Новгород) и в лаборатории белково-аминокислотного питания ВНИИФБиП.

Телята контрольных и опытных групп подвергались общеклиническому осмотру с одновременным проведением морфобиохимического и иммунологического анализа проб венозной крови. Опыты проводились в зимне-весенний период, когда организм коров и телят содержит пониженный уровень питательных веществ, иммуноглобулинов и других биологически активных веществ, что приводит к угнетению функции как неспецифических факторов резистентности, так и специфического иммунитета.

Всего проведено пять опытов. Для опытов было отобрано 60 телят. Группы формировали по принципу парных аналогов [18, 122] (с учетом породности, возраста, живой массы, идентичности физиологического состояния). Велось наблюдение за клиническим состоянием животных, взвешивание делали перед началом опыта и в конце 1-го и 2-го мес. наблюдения. В течение опытного периода условия кормления и содержания для всех групп телят соответствовали зоогигиеническим нормам. Телята имели свободный доступ с 8-го дня к сену, воде и комбикорму.

Показатели температуры тела, частоты пульса и дыхания, характеризующие общий клинический статус животных определяли как до начала, так и в течение и в конце опытов.

Первый опыт выполнен на новорожденных телятах в первые сутки после рождения в хозяйстве «Калужская Нива». Тимоген вводили в форме водного раствора парентерально в дозе 100 мкг в первый час после рождения и

через 4-5 часов. Пробы крови отбирали через 1 и 10 сутки после рождения. Основная задача опыта – выявить влияние тимогена на всасывание колостральных иммуноглобулинов у новорожденных телят и становление у них неспецифической резистентности.

Таблица 1 – Средняя живая масса телят перед началом первого опыта

Группы телят	Начальная масса (кг)
1. Контрольная	26,9±0,9*
2. Опытная	26,4±1,1*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

Во втором опыте, проведенном в хозяйстве «Калужская Нива», тимоген использовался в пролонгированной форме в виде целлюлозных микросфер, изготовленных в лаборатории иммунобиотехнологии ВНИИФБиП. В форме масляной взвеси его вводили парентерально двукратно с интервалом в 6 дней телятам 20-30-дневного возраста в дозе 500 мкг действующего вещества на животное (2-я группа). Телятам третьей группы за 8 дней перед введением тимогена инъецировали препарат деринат (дезоксирибонуклеинат натрия, стимулятор лейкопоза и гемопоэза) в дозе 200 мг на животное. Телята первой группы служили контролем, им вводили подкожно физиологический раствор. Телята с 2-дневного возраста содержались вне помещений в боксах-домиках (т.н. «холодный метод» выращивания). Пробы крови из яремной вены брали через 15 дней после инъекции препаратов.

Таблица 2 – Средняя живая масса телят перед началом второго опыта (хозяйство «Калужская Нива»)

Группы телят	Начальная масса (кг)
1. Контрольная	34,9±0,6*
2. Опытная (тимоген)	32,7±1,2*
3. Опытная (тимоген+деринат)	32,1±0,8*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

В третьем опыте, проведенном в хозяйстве «Центральное», телятам 20-30-дневного возраста тимоген и деринат вводили по той же схеме, что и во

втором опыте в хозяйстве «Калужская Нива». Животные содержались в профилакторном помещении. Пробы крови из яремной вены брали через 15 дней после инъекции препаратов.

Таблица 3 – Средняя живая масса телят перед началом третьего опыта (хозяйство «Центральное»)

Группы телят	Начальная масса (кг)
1. Контрольная	35,1±0,8*
2. Опытная (тимоген)	33,6±1,1*
3. Опытная (тимоген+деринат)	33,2±0,9*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при P<0,05.

Четвертый опыт выполнен в виварии ВНИИФБиП (Боровск) на 3-х группах телят 20-30-дневного возраста. Тимоген вводили в форме водного раствора внутримышечно в дозе 500 мкг двукратно с промежутком 5 дней (2-я группа). Телятам третьей группы препарат на основе смеси ДНК и РНК инъецировали парентерально двукратно в дозе 100мг на голову, а животным контрольной группы вводили подкожно физиологический раствор хлористого натрия. Смесь натриевых солей ДНК и РНК (приготовленных в биохимической лаборатории ВНИИФБиП) использовали как стимулятор лейкопоэза. Нуклеиновые кислоты усиливают выброс из костного мозга стволовых клеток-предшественников Т-клеток, которые затем тимус превращает в зрелые иммунокомпетентные клетки. Основная задача опыта - выявить влияние нуклеиновых кислот на морфологический состав крови телят и становление у них неспецифической резистентности и сравнение с действием тимогена.

Таблица 4 – Средняя живая масса телят перед началом четвертого опыта

Группы телят	Начальная масса (кг)
1. Контрольная	35,6±0,7*
2. Опытная (тимоген)	34,8±0,4*
3. Опытная (смесь нуклеиновых кислот)	36,1±1,0*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при P<0,05.

В пятом опыте проведенном в хозяйстве "Центральное", телятам опытных групп 20-30- дневного возраста вводили парентерально тимоген (2-я группа) и ронколейкин (3-я группа) в дозе 0,2 мг на животное однократно. Основная задача опыта - сравнить влияние ронколейкина с действием тимогена на морфологический состав крови животных, иммунологические и биохимические показатели крови и становление неспецифической резистентности.

Таблица 5 – Средняя живая масса телят перед началом пятого опыта

Группы телят	Начальная масса (кг)
1. Контрольная	35,3±0,5*
2. Опытная (тимоген)	34,7±1,0*
3. Опытная (ронколейкин)	34,6±0,7*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

Послеутробный период (новорожденности или период молозивного питания) является наиболее критическим; организм приспосабливается к условиям питания и содержания 5-7 дней.

Способность кишечного эпителия новорожденных абсорбировать и транспортировать в кровь в неизменном (нативном) виде молозивные иммуноглобулины утрачивается по мере их замены на зрелые клетки по всей длине тонкого кишечника. При этом наиболее выраженная способность кишечных энтероцитов абсорбировать иммуноглобулины сохраняется в основном в первые 5-6 часов после рождения. В производственных условиях телята в ранний постнатальный период зачастую имеют пониженную устойчивость к заболеваниям различной этиологии. Это указывает на снижение колострального иммунитета, а активный формируется лишь к 1,5-2 - месячному возрасту [74, 126, 143].

Поэтому фаза новорожденности (до 10 суток) считается пиком физиологического иммунодефицита и введение иммуностимуляторов таким телятам повышает их неспецифическую резистентность и устойчивость к патогенной и условно-патогенной микрофлоре.

Период исследования с 20-30-дневного возраста телят был выбран с учетом того, что в это время они имеют пониженную устойчивость к болезням инфекционной этиологии, т.к. колостральный иммунитет существенно снижен, а активный формируется лишь к 1,5-2-месячному возрасту («иммунная брешь»). Организм телят нуждается в это время в стимуляции иммунной системы и неспецифической резистентности, и действие иммуномодулирующих препаратов обычно проявляется более отчетливо [16, 17, 74].

В крови определяли количество форменных элементов, лейкоцитарную формулу и гемоглобин на гематологическом анализаторе MicroCC-20 Plus (НТИ, США).

Состояние естественной резистентности у животных изучали, оценивая лизоцимную и бактерицидную активность сыворотки крови, фагоцитарную активность нейтрофилов, с выведением фагоцитарного индекса.

Использовали следующие методы анализа:

- лизоцимная активность - фотоэлектроколориметрическим методом в модификации отдела зоогигиены УНИИЭВ с использованием тест-культуры *Micrococcus lysodeikticus* (Ю.И. Макаров и соавт., 1974);

- бактерицидная активность сыворотки крови - фотонейтриметрическим методом в модификации О.В. Смирновой и Т.А. Кузьминой (1966), с применением тест-культуры *Escherichia coli* (штамм O111);

- фагоцитарная активность нейтрофилов по Е.А. Кост и М.И. Стенко (Кондрахин И.П. и соавт., 1985);

- сывороточные иммуноглобулины - по реакции помутнения с сульфатом цинка;

- Т-лимфоциты методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК) и В-лимфоцитов – методом розеткообразования с эритроцитами барана в системе ЕАС-РОК.

Содержание общего белка, концентрация белковых фракций, мочевины и глюкозы в сыворотке крови – определяли на полуавтоматическом

биохимическом анализаторе BTS-350, производства фирмы BioSystems (Испания).

Опыты проводились на физиологически здоровых телятах. Общее состояние животных оценивали при осмотре, аппетит и состояние пищеварительной системы – наблюдением за потреблением корма и выделениями животных. Изучая влияние препаратов, определяли массу тела – путем индивидуальных взвешиваний до утреннего кормления. При наблюдении учитывалась заболеваемость телят, длительность и тяжесть их болезни.

Полученный экспериментальный материал обработан методом вариационной статистики по Стентону Гланцу (1998), с помощью сервисных программ и статистических функций программы Microsoft Excel операционной системы Windows XP. Для выявления статистически значимых различий использован критерий Стьюдента. Результаты рассматривались как достоверные, начиная со значения $P \leq 0,05$.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Концентрация колостральных иммуноглобулинов у новорожденных телят и становление неспецифической резистентности под влиянием препарата тимогена (первый опыт)

С молозивом новорожденные жвачные получают необходимый запас иммунных тел [41, 64, 154, 156]. Концентрация иммуноглобулинов в молоке коров снижается быстро, в течение первых 3 дней лактации, и, маловероятно, что содействует локальной защите алиментарного тракта телят после первой недели. Тем не менее, локальный синтез иммуноглобулинов является доказуемым в иммуноцитах, находящихся на конце эпителиальных клеток пищеварительного тракта и секреция иммуноглобулинов начинается на 2-ой неделе жизни [156, 176, 209, 210]. В связи с тем, что эпителий кишечника новорожденных не завершил цикла полного созревания, то его стенка свободно пропускает в кровь все молозивные белки, иммуноглобулины и иммунокомпетентные клетки, обеспечивая при поступлении молозива устранение иммунодефицита. Такая проницаемость стенки кишечника сохраняется у телят 6-24 часа, при максимуме 48 часов. Все новорожденные до приема молозива обладали достаточно выраженной фагоцитарной защитной реакцией. Показатели гуморальных факторов защиты формировались в более позднем возрасте и были выражены значительно слабее. До приема молозива сыворотка крови телят не обладала лизоцимной активностью и не содержала гаммаглобулинов [139].

Ранее отмечалось, что иммунологический статус теленка, необходимый для защиты организма, зависит от количества молозива, употребленного теленком в первые часы жизни, от уровня глобулинов в молозиве коров, от кислотности молозива (рН) и условий внешней среды. Исходя из этого, невозможно точно определить количество колостральных иммуноглобулинов, обеспечивающих иммунологическую защиту животных.

Иммуноглобулины осуществляют общую и основную цель – защищают организм животного от вторжения чужеродного агента, блокируя их биологическую активность и удаляя его из организма. Они также поддерживают нормальный иммунный статус, стимулируя запуск других иммунологических реакций.

Солдатов А.П. и др. (1989), в своих исследованиях ссылались на то, что некоторые пептиды и другие органические вещества, растворимые в молозиве, участвуют в регуляции иммунной системы. Свободных аминокислот значительно больше в молозиве, чем в молоке.

Таблица 6 - Схема опыта

Возраст телят	Проводимые мероприятия
1 час	Взвешивание телят, формирование подопытных групп. Клинический осмотр. Введение парентерально тимогена в первый час после рождения и через 4-5 часов.
1 сутки	Гематологические и иммунобиохимические исследования.
10 суток	Гематологические и иммунобиохимические исследования.
20 суток	Гематологические и иммунобиохимические исследования.
30 суток	Взвешивание животных. Клинический осмотр.
60 суток	Взвешивание животных. Клинический осмотр.

Результаты, полученные в этом опыте, показали, что в крови общее число лейкоцитов у телят в опытной группе было больше, чем в контрольной во все дни исследования крови, что вероятно связано с поступлением их с молозивом и последующим всасыванием (таблица 7). Количество лейкоцитов в опытной группе по сравнению с контролем через 1 сутки имело тенденцию к повышению на 4,0%, через 10 суток – на 9,0%, через 20 суток – на 7,2%, а

эритроцитов - выше на 5,5%, 4,6% и 8,9% соответственно, в значительной мере обуславливающих уровень иммунобиологических реакций [56, 179].

Концентрация Т-лимфоцитов (тыс/мкл) в опытной группе была выше на 15,0%, через 10 суток на 14,7%, а через 20 суток на 30,7% ($P < 0,05$) в сравнении с контролем.

Таблица 7 - Морфологические показатели крови новорожденных телят под воздействием препарата тимогена ($M \pm m$, $n=4$)

Показатель		Группа	Возраст телят (сутки)		
			1	10	20
Эритроциты, $10^{12}/л$		1-я (контрольная)	6,95±0,34	5,68±0,44	5,31±0,17
		2-я (опытная)	7,33±0,15*	5,94±0,07*	5,78±0,21*
Лейкоциты, $10^9/л$		1-я (контрольная)	7,22±0,41	6,51±0,23	6,47±0,11
		2-я (опытная)	7,51±0,25*	7,10±0,43*	6,94±0,18
Лейкоцитарная формула					
Эозинофилы, %		1-я (контрольная)	0,4±0,02	0,4±0,03	0,5±0,06
		2-я (опытная)	0,4±0,03	0,5±0,04	0,6±0,01
Базофилы, %		1-я (контрольная)	-	-	-
		2-я (опытная)	-	-	-
Нейтрофилы	юные, %	1-я (контрольная)	0,5±0,04	0,1±0,01	-
		2-я (опытная)	0,5±0,03	0,1±0,02	-
	палочкоядерные, %	1-я (контрольная)	7,7±0,25	4,9±0,15	4,1±0,45
		2-я (опытная)	7,6±0,23	5,0±0,31	4,2±0,63
	сегментоядерные, %	1-я (контрольная)	34,8±0,68	27,7±0,78	26,9±0,58
		2-я (опытная)	35,3±0,98	27,5±0,54	27,3±0,92
Моноциты, %		1-я (контрольная)	2,3±0,17	2,5±0,19	2,2±0,05
		2-я (опытная)	2,8±0,22	2,7±0,03	3,4±0,32
Лимфоциты	%	1-я (контрольная)	57,2±0,43	64,7±0,52	67,9±0,04
		2-я (опытная)	56,7±0,21	65,1±0,05*	68,2±0,09*

	тыс/мкл	1-я (контрольная)	3,3±0,25	4,7±0,31	3,7±0,13
		2-я (опытная)	3,2±0,29	4,8±0,35	3,6±0,58
Т-лимфоциты	%	1-я (контрольная)	55,9±0,54	63,4±0,17	60,1±0,15
		2-я (опытная)	56,7±0,21*	65,7±0,64*	63,8±0,87*
	тыс/мкл	1-я (контрольная)	1,80±0,09	3,07±0,12	2,41±0,09
		2-я (опытная)	2,07±0,16	3,52±0,13*	3,15±0,04*
В-лимфоциты	%	1-я (контрольная)	22,4±0,12	26,1±0,47	27,8±0,66
		2-я (опытная)	20,7±0,35	26,2±1,01*	25,3±0,57*
	тыс/мкл	1-я (контрольная)	0,72±0,06	0,81±0,04	0,97±0,02
		2-я (опытная)	0,68±0,04	0,72±0,02*	0,73±0,06*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

Результаты клинических исследований крови телят свидетельствуют о стимуляции гемопоэза препаратом тимогена. Анализ лейкоформулы не обнаруживает в повышении числа лейкоцитов наличие негативного фактора.

Показатели неспецифической резистентности (лизоцимная, бактерицидная и фагоцитарная активности, фагоцитарный индекс) у телят опытной группы выше, чем в контроле (таблица 8; рисунок 1). Индекс фагоцитоза в сравнении с контролем в первый день повысился на 26,9%, через 10 суток на 10,8%, а на 20-е сутки – 9,8%.

Через сутки после введения новорожденным телятам тимогена уровень иммуноглобулинов в крови у них был на 32,3% ($P < 0,05$) выше, чем у контрольных животных (рисунок 2), что, вероятно, связано с изменением интенсивности всасывания этих белков из молозива. Известно, что поступление иммуноглобулинов молозива осуществляется у новорожденных телят в основном в первые сутки после рождения и, особенно – в первые часы, посредством пиноцитоза [74]. Повышенный уровень иммуноглобулинов в крови телят опытной группы сохранился и через 10 дней после введения препарата (22,5%, $P < 0,05$).

Некоторое увеличение концентрации иммуноглобулинов в крови телят контрольной группы на 10-й день опыта на 5,6% может быть связано с тем, что

через неделю после рождения у телят слизистая оболочка тонкого кишечника способна синтезировать т.н. секреторные защитные иммуноглобулины [65], а снижение к 20-м суткам происходит из-за того, что прекращается всасывание колостральных иммуноглобулинов.

Таблица 8 - Показатели неспецифической резистентности и концентрация иммуноглобулинов в крови новорожденных телят под воздействием тимогена ($M \pm m$, $n=4$)

Показатель	Группа	Возраст телят (сутки)		
		1	10	20
БАСК, %	1-я (контрольная)	15,92±0,04	18,23±0,32	24,75±0,64
	2-я (опытная)	19,15±0,24*	24,15±0,84*	29,14±0,31*
ЛАСК, %	1-я (контрольная)	9,56±0,31	15,23±0,07	20,47±0,06
	2-я (опытная)	13,42±0,43*	20,16±0,34*	25,48±0,12*
ФАСК, %	1-я (контрольная)	39,6±0,04	46,1±1,05	51,1±0,38
	2-я (опытная)	40,5±0,33*	47,9±0,57	51,8±1,06*
ФИ	1-я (контрольная)	1,15±0,06	1,47±0,08	1,62±0,02
	2-я (опытная)	1,46±0,11*	1,63±0,03	1,78±0,01*
Иммуноглобулины, мг/мл	1-я (контрольная)	14,07±0,04	14,86±0,47	7,30±0,42
	2-я (опытная)	18,61±1,41*	18,2±1,00*	7,64±0,38*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

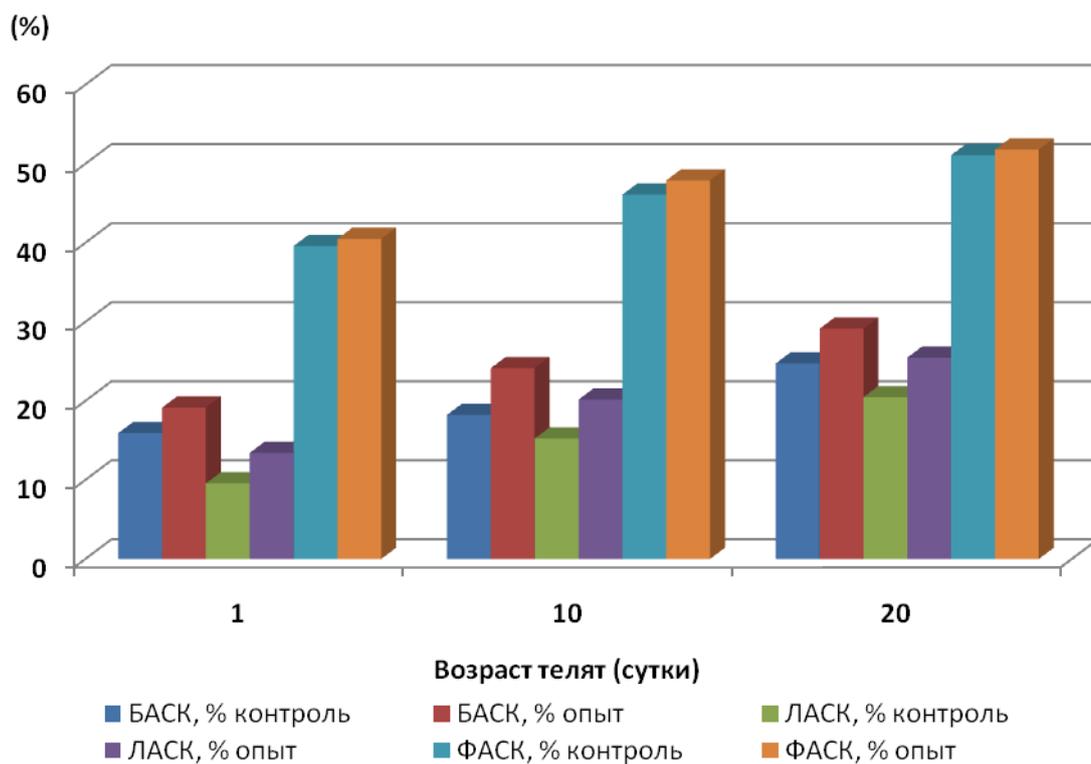


Рисунок 1 – Возрастная динамика показателей неспецифической резистентности в сыворотке крови телят

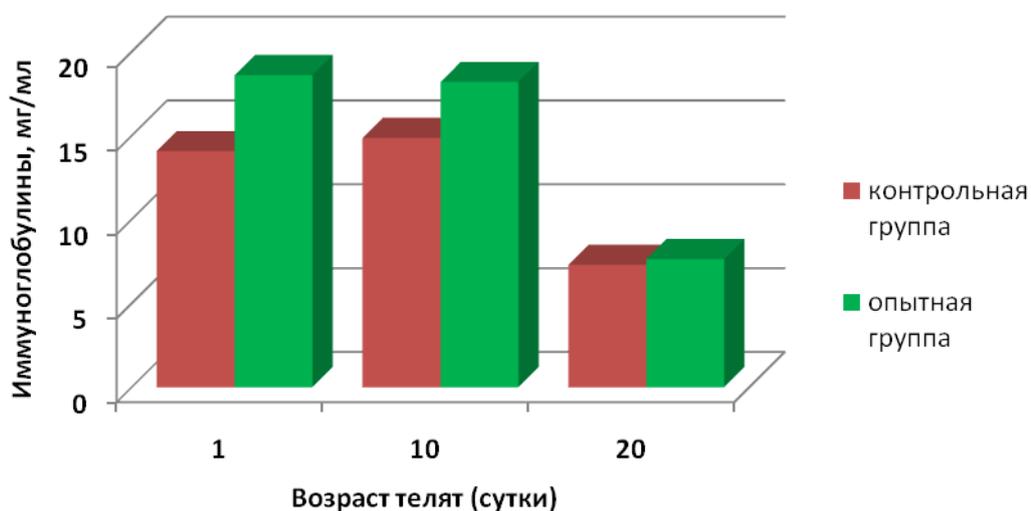


Рисунок 2 – Возрастная динамика концентрации иммуноглобулинов в крови новорожденных телят

У новорожденных телят естественная неспецифическая защита осуществляется в основном за счет клеточных факторов, гуморальные факторы защиты в этот период выражены слабо, низкими величинами характеризуются лизоцимная, бактерицидная и агглютинирующая активность сыворотки крови [120, 141, 127].

Полученные данные показывают, что у новорожденных телят тимус участвует в регуляции всасывания иммуноглобулинов и других важных компонентов молозива, поскольку введенный препарат тимоген привел к существенному повышению уровня иммуноглобулинов в крови телят опытной группы. Также можно заключить, что применение препарата тимогена вызывает более выраженный клеточный иммунитет, чем у телят в контрольной группе и повышает неспецифическую резистентность.

Zanker e.a. (2000) изучали роль заменимых и незаменимых аминокислот молозива, всасываемых в течение 2-х и 24-25 часов, и пришли к выводу, что только через сутки плазма крови новорожденных телят нормализуется по аминокислотному составу.

В данном опыте наблюдали незначительное изменение живой массы телят в сравнении с контролем. Это связано с отсутствием признаков иммунодефицита у новорожденных телят и коров - матерей, удовлетворительными условиями кормления и содержания животных.

Таблица 9 - Среднесуточный прирост массы тела телят после парентерального введения тимогена, (г)

Группы телят	Месяцы опыта		
	1-й	2-й	Средний за 2 мес.
контрольная	494 ± 19	576 ± 31	535 ± 25
опытная	541 ± 23*	599 ± 27*	570 ± 25*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при P<0,05.

Привесы телят опытной группы, по сравнению с контрольной увеличились в среднем за 2 месяца на 6,5% (таблица 9). Вероятно это связано с

тем, что тимоген оптимизировал обменные процессы, повышая их эффективность [147].

Показатели температуры, пульса и дыхания были в пределах физиологической нормы на протяжении всего опытного периода.

Таким образом, проведенный научно-производственный опыт в хозяйстве «Калужская Нива» Калужской области на новорожденных телятах показал, что парентеральное введение препарата тимогена телятам молочного периода выращивания стимулирует становление у них неспецифической резистентности, активизирует клеточные и гуморальные звенья неспецифической резистентности молодняка и незначительно увеличивает прирост массы тела.

3.2 Становление неспецифической резистентности телят в разных условиях содержания под влиянием тимогена и его сочетания с деринатом (второй и третий опыты)

Картина крови является информативным отражением изменений, протекающих в организме животных, позволяющая объективно оценить уровень и направление обмена веществ, состояние здоровья и течение физиологических процессов). При относительно нормальном физиологическом состоянии состав и свойства периферической крови более или менее постоянны. Однако даже незначительные изменения в функционировании органов и систем организма неизбежно приводят к тем или иным изменениям морфологического и биохимического состава крови [97].

Ранее изучалось стимулирующее влияние некоторых аминокислот на физиологическое состояние и резистентность организма телят молочного периода выращивания [170-172] при парентеральном применении пролонгированных форм препаратов.

Преимущество пролонгированных препаратов аминокислот для парентерального применения заключается в их физиологичности,

экологической безвредности, технологичности применения и оправдано экономически (вводятся микродозы и однократно) [17, 28].

Во втором опыте, проведенном в хозяйстве «Калужская Нива» на телятах, содержащихся вне помещений в боксах-домиках, через 15 суток после двукратного введения препарата тимогена пролонгированного действия в дозе 500 мкг, уровень эритроцитов и лейкоцитов в крови был сходным с этими показателями у животных контрольной группы (таблица 10). При этом отмечена тенденция снижения общего количества нейтрофилов (тыс/мкл) за счет уменьшения доли сегментоядерных клеток. Общее количество лимфоцитов (тыс/мкл) повысилось на 6,6%.

По современным представлениям клеткам крови, в частности эритроцитам, отводится более широкая физиологическая роль, чем это было ранее. Функции эритроцитов, имеющие значимость в иммунитете обусловлены специальными рецепторами в присутствии комплемента [56]. Эритроциты различного видового происхождения имеют мембранные рецепторы CR I, для связывания циркулирующих патогенных иммунных комплексов (ИК), которые довольно быстро оказываются в фагоцитах печени и селезенки, что снижает их патогенное действие на многие органы и ткани. Хотя один эритроцит содержит существенно меньше CR I, чем один лейкоцит, основное количество циркулирующих в крови ИК, связываемых клетками крови в присутствии комплемента как *in vitro*, так и *in vivo*, приходится на эритроциты, количества которых на три порядка больше.

Количество красных кровяных телец в крови 2-й группы, в сравнении с контролем увеличилось на 1,16%, а в 3-й – на 2,31%.

Таблица 10 - Морфологические показатели крови телят ($M \pm m$, $n=3$)

Показатель	Группа		
	1-я (контрольная)	2-я (опытная, тимоген)	3-я (опытная, деринат+ тимоген)
Эритроциты, $10^{12}/л$	$5,19 \pm 0,46$	$5,25 \pm 0,38$	$5,31 \pm 0,29$

Лейкоциты, 10 ⁹ /л		5,88±0,51	6,02±0,57	5,87±0,41
Лейкоцитарная формула				
Эозинофилы, %		1,3±0,01	1,1±0,05	1,5±0,07
Базофилы, %		1,2±0,11	1,4±0,06	2,1±0,17
Нейтрофилы	палочкоядерные, %	3,1±0,21	3,3±0,15	2,7±0,13
	сегментоядерные, %	39,7±3,12	36,3±3,20	34,2±2,91
Нейтрофилы, тыс/мкл		2,52±0,18	2,38±0,19	2,17±0,20
Моноциты, %		5,6±0,47	6,7±0,31	6,2±0,58
Лимфоциты	%	49,1±4,12	51,2±3,40	53,3±2,84
	тыс/мкл	2,89±0,17	3,08±0,06	3,13±0,25
Т-лимфоциты	%	60,4±1,35	64,3±2,01	67,7±3,45
	тыс/мкл	2,40±0,14	2,74±0,17	3,51±1,21
В-лимфоциты	%	26,4±0,84	25,8±0,36	26,1±0,29
	тыс/мкл	0,83±0,04	0,69±0,07	0,77±0,06

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при P<0,05.

Определение общего количества лейкоцитов в крови хотя и имеет большое диагностическое значение, однако недостаточно, так как не дает представления о соотношении между отдельными видами лейкоцитов и об их качественных изменениях при различных физиологических состояниях организма, характер течения которых накладывает существенный отпечаток на лейкограмму крови [108].

Следует отметить, что все изменения морфологических показателей крови у телят под воздействием парентерального введения тимогена были статистически незначимыми. Слабо выраженное действие тимогена в этих опытах, вероятно, обусловлено тем, что у подопытных животных защитные факторы с первых дней жизни были мобилизованы против неблагоприятных условий содержания (низкая температура) и дальнейшая активация их

затруднительна. Отсутствие антигенного фактора в виде патогенной и условно патогенной микрофлоры также сдерживало стимуляцию иммунных реакций.

Предварительное введение стимулятора лейкопоза (и гемопоэза) дерината за 8 дней перед инъекцией тимогена телятам 3-й группы также не привело к выраженным изменениям морфологических показателей крови.

Изменения иммунологических показателей крови под воздействием тимогена и его сочетания с деринатом в этом опыте были небольшими по величине, хотя однонаправленными с морфологическими показателями (таблица 11): отмечена более высокая концентрация в крови телят опытных групп иммуноглобулинов (3,8% и 4,9%, соответственно во 2 и 3-й группах).

Таблица 11 - Показатели неспецифической резистентности и концентрация иммуноглобулинов в крови телят ($M \pm m$, $n=3$)

Показатель	Группа		
	1-я (контрольная)	2-я (опытная, тимоген)	3-я (опытная, деринат+тимоген)
БАСК, %	24,58±0,14	29,27±2,04	29,24±2,16
ЛАСК, %	20,36±0,24	25,23±2,29	25,19±2,35
ФАСК, %	48,3±0,35	51,7±2,27	50,9±1,25
ФИ	1,62±0,09	1,78±0,14	1,69±0,08
Иммуноглобулины, мг/мл	7,18±0,38	7,45±0,61	7,53±0,56

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

Среднесуточный прирост живой массы телят за период наблюдения между группами мало различался и составил 586, 595 и 609 г соответственно в 1, 2 и 3-й группах (таблица 12). Заболеваний инфекционной природы в период опыта не наблюдалось среди телят всех трех групп. Показатели температуры, пульса и дыхания были в пределах физиологической нормы на протяжении всего опытного периода.

Таблица 12 - Среднесуточный прирост массы тела телят во втором опыте, (г)

Группы телят	Месяцы опыта		
	1-й	2-й	Средний за 2 мес.
1-я (контрольная)	563±13	609±18	586±15,5
2-я (опытная; тимоген)	571±21*	619±34*	595±27,5*
3-я (опытная; деринат+тимоген)	584±37*	634±25*	609±31*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

Третий опыт аналогичен второму, проведен в хозяйстве «Центральное». Животные содержались в профилакторном помещении. У телят после двукратного парентерального введения тимогена, наблюдалось существенное повышение уровня лейкоцитов по сравнению с животными контрольной группы – на 26% ($P < 0,05$), в основном за счет сегментоядерных нейтрофилов при некотором снижении общего количества лимфоцитов (таблица 13). На 36% ($P < 0,05$) возросло число лейкоцитов под воздействием тимогена в сочетании с деринатом.

Таблица 13 - Морфологические показатели крови телят ($M \pm m$, $n=4$)

Показатель		Группа		
		1-я (контрольная)	2-я (опытная, тимоген)	3-я (опытная, деринат+ тимоген)
Эритроциты, $10^{12}/л$		4,64±0,28	4,87±0,21	5,69±0,18*
Лейкоциты, $10^9/л$		4,51±0,31	5,70±0,27*	6,12±0,14*
Лейкоцитарная формула				
Эозинофилы, %		3,2±0,16	2,3±0,08*	1,8±0,12*
Базофилы, %		1,0±0,03	1,2±0,11	1,2±0,04*
Нейтрофилы	палочкоядерные, %	4,9±0,36	7,8±0,43*	8,2±0,32*
	%			

	сегментоядерные, %	29,4±2,14	42,0±2,84*	43,5±3,04*
Нейтрофилы, тыс/мкл		1,55±0,12	2,85±0,18*	3,16±0,24*
Моноциты, %		3,1±0,12	4,2±0,31*	6,0±0,18*
Лимфоциты	%	56,4±3,32	42,5±2,64*	39,3±1,98*
	тыс/мкл	2,63±0,21	2,44±0,15*	2,40±0,17
Т-лимфоциты	%	67,1±0,55	61,3±1,01*	56,7±0,51*
	тыс/мкл	2,14±0,18	1,98±0,12	1,89±0,11
В-лимфоциты	%	25,7±0,88	37,4±0,41*	33,9±0,19*
	тыс/мкл	0,49±0,02	0,47±0,04	0,49±0,03

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

Количество эритроцитов под влиянием препарата тимогена было выше в сравнении с контролем на 5%, а при предварительном введении дерината – на 23% ($P < 0,05$).

Выявление различия морфологических показателей крови у животных двух первых групп нашли отражение в показателях неспецифической резистентности.

Бактерицидная активность сыворотки крови, отражающая суммарное влияние гуморального и клеточного звеньев защиты, у телят 2-й группы была существенно выше контроля на 21,7% ($P < 0,05$), лизоцимная активность повысилась в меньшей степени (10,8%) (таблица 14).

Также можно отметить повышение содержания в крови телят 2-й группы иммуноглобулинов (5,7%), что согласуется с направленностью изменений морфологических и иммунологических показателей.

Уровень естественной резистентности в онтогенезе не отличается однонаправленностью. Стабилизация иммунной системы у телят происходит на протяжении 1-2-го месяца развития [163]. Применение в этот период корректирующих неспецифическую резистентность биологически активных веществ является обоснованным.

Таблица 14 - Показатели неспецифической резистентности и концентрация иммуноглобулинов в крови телят ($M \pm m$, $n=4$)

Показатель	Группа		
	1-я (контрольная)	2-я (опытная, тимоген)	3-я (опытная, деринат+тимоген)
БАСК, %	55,71±3,36	67,84±4,21*	65,41±5,12
ЛАСК, %	19,48±1,35	21,54±1,87	22,50±1,30
ФАСК, %	39,4±0,45	51,2±0,24*	49,8±0,45*
ФИ	1,37±0,08	1,86±0,11*	1,73±0,15
Иммуноглобулины, мг/мл	8,97±0,63	9,48±0,54	9,73±0,74

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

Выявленные в этом опыте изменения показателей крови под воздействием парентерального введения тимогена были более резко выражены, чем во втором опыте, проведенном в хозяйстве «Калужская Нива». Более четко проявилось воздействие на ряд изучаемых показателей крови предварительное введение стимулятора лейкопоза дерината перед инъекцией тимогена: были выше количество эритроцитов (16,8%, $P < 0,05$), число лейкоцитов (7,4%) и общее количество нейтрофилов (тыс/мкл) на 10,9%, по сравнению с опытной группой, где вводился только тимоген. При этом общее количество лимфоцитов в обеих группах было одинаковым. Следует учесть, что телятам 3-й группы тимоген вводили однократно, а во 2-й группе – двукратно.

Среднесуточный прирост живой массы телят за 2 месяца наблюдения составил по группам 627, 683 и 695 г/сут соответственно, т.е. во 2-ой группе он был выше, чем в контроле на 8,9 % ($P < 0,1$) и в 3 группе – на 10,8 % ($P < 0,05$) (таблица 15). Показатели температуры, пульса и дыхания были в пределах физиологической нормы на протяжении всего опытного периода.

Таблица 15 - Среднесуточный прирост массы тела телят в третьем опыте, (г)

Группы телят	Месяцы опыта		
	1-й	2-й	Средний за 2 мес.
1-я (контрольная)	609±14	645±15	627±14,5
2-я (опытная; тимоген)	654±27*	712±21**	683±24*
3-я (опытная; деринат+тимоген)	667±23*	723±31*	695±16,5*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$; ** - $P < 0,1$

Сравнивая показатели факторов неспецифической резистентности в опытах, проведенных в обоих хозяйствах мы обнаружили, что заметно выше в «Центральном» показатель бактерицидной активности, чем в «Калужской Ниве» (рисунок 3).

Неоднозначность и разнонаправленность действия вводимых препаратов в двух опытах могли быть обусловлены различиями в исходном состоянии морфологических и связанных с ними иммунологических показателей крови подопытных животных в хозяйствах, что можно объяснить, в частности, особенностями содержания и технологии выращивания телят.

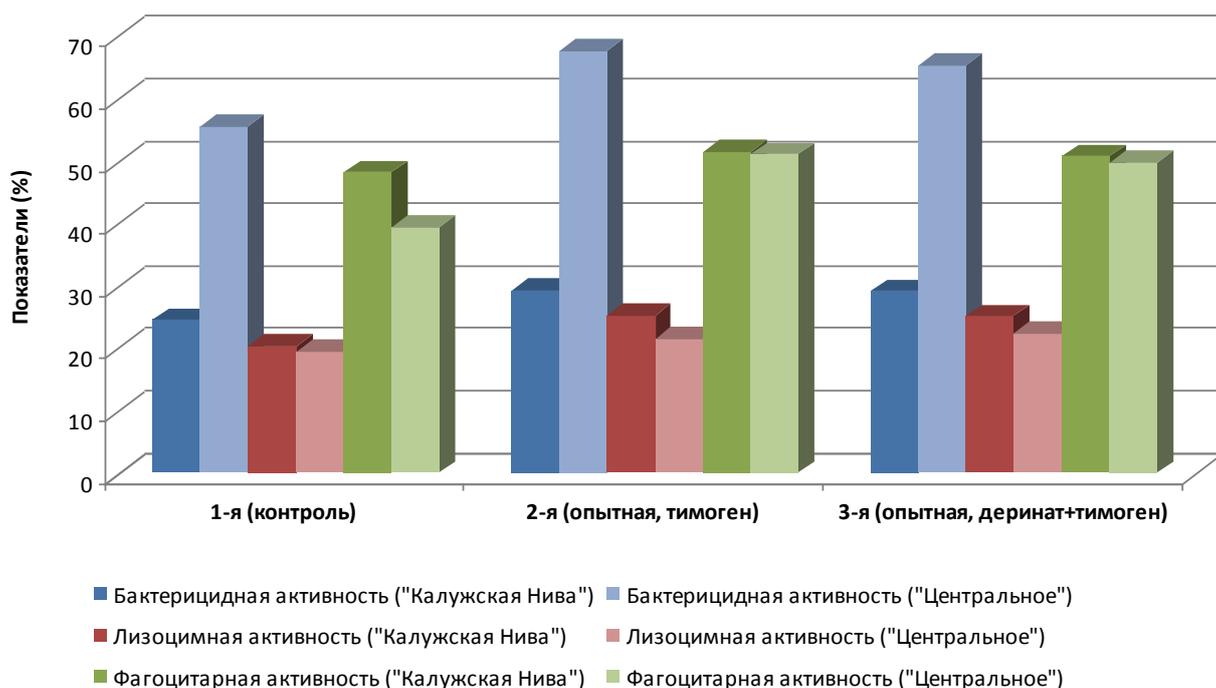


Рисунок 3 - Сравнительный анализ показателей резистентности телят (хозяйство «Калужская Нива» и «Центральное»)

В хозяйстве «Калужская Нива», где телята выращивались вне помещений в боксах-домиках, у животных контрольной группы ряд морфологических показателей крови существенно отличался от аналогичных показателей телят контрольной группы хозяйства «Центральное». Число эритроцитов выше на 12,1%, количество лейкоцитов на 30,3%, общее количество нейтрофилов (тыс/мкл) на 62,6%, но относительное содержание лимфоцитов было ниже на 12,9%. В обоих хозяйствах разница концентраций иммуноглобулинов между группами примерно одинакова, в то время как общее количество иммуноглобулинов в крови телят в хозяйстве «Центральное» выше (рисунок 4).

Прирост живой массы у телят хозяйства «Калужская Нива» был ниже на 6,5%, чем в «Центральном» в группах контроля, и в меньшей степени изменился после введения иммуностимулирующих препаратов.

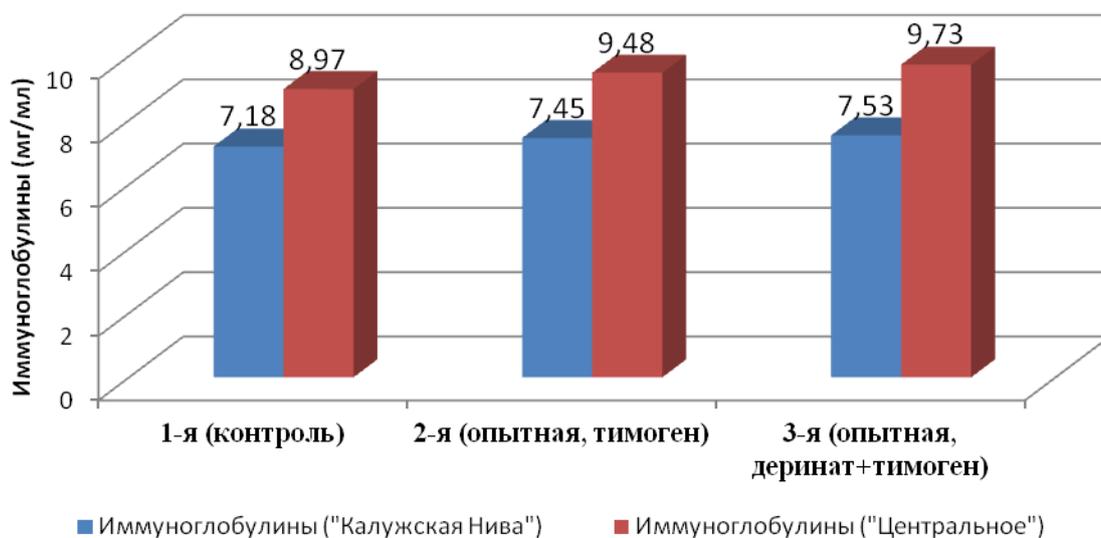


Рисунок 4 - Сравнительный анализ концентрации иммуноглобулинов в крови телят (хозяйство «Калужская Нива» и «Центральное»)

Действие стимулятора лейкопоза дерината проявилось также в основном при введении препарата в сочетании с тимогеном лишь у телят хозяйства «Центральное». При этом в сравнении с группой телят, которой инъецировали только тимоген, были более высокими показатели числа эритроцитов и лейкоцитов, общего количества нейтрофилов.

3.3 Морфологический состав крови телят, становление у них неспецифической резистентности под влиянием смеси нуклеиновых кислот и сравнение с действием тимогена (четвертый опыт)

В этом опыте, проведенном в виварии ВНИИФБиП (таблица 16), у телят после введения тимогена, наблюдалось достоверное повышение числа лейкоцитов в крови на 15,5% ($P < 0,05$) по сравнению с животными контрольной группы, в основном за счет сегментоядерных нейтрофилов (37,0%) при некотором снижении уровня лимфоцитов на 11,2%, хотя общее количество лимфоцитов (тыс/мкл) несколько повысилось (2,6%). Концентрация (тыс/мкл) Т-лимфоцитов в крови телят, которым вводили тимоген, была выше на 0,8%, а В-лимфоцитов - на 17,3%.

Таблица 16 - Морфологические показатели крови телят ($M \pm m$, $n=5$)

Показатель		Группа		
		1-я (контрольная)	2-я (опытная, тимоген)	3-я (опытная, нуклеиновые кислоты)
Эритроциты, $10^{12}/л$		7,15±0,41	7,67±0,47	8,06±0,51
Гемоглобин, г/л		95,6±6,71	98,5±5,80	100,2±6,89
Лейкоциты, $10^9/л$		6,24±0,13	7,21±0,11*	6,72±0,17
Лейкоцитарная формула				
Эозинофилы, %		1,3±0,12	1,5±0,06	1,7±0,02*
Базофилы, %		1,1±0,08	0,8±0,06*	0,7±0,04*
Нейтрофилы	палочкоядерные, %	2,1±0,13	2,8±0,21*	2,9±0,09*
	сегментоядерные, %	18,1±1,20	24,8±0,84*	25,1±0,98*
Нейтрофилы, тыс/мкл		1,26±0,04	1,84±0,16	1,88±0,04*
Моноциты, %		3,0±0,52	4,0±0,11	3,7±0,28
Лимфоциты	%	74,4±1,30	66,1±1,64*	65,9±2,54*
	тыс/мкл	4,64±0,27	4,76±0,06	4,43±0,35
Т-лимфоциты	%	61,7±0,45	64,4±0,01*	60,9±0,55
	тыс/мкл	3,89±0,24	3,92±0,33	3,61±1,31
В-лимфоциты	%	26,4±0,48	29,7±0,46*	25,8±0,21
	тыс/мкл	0,81±0,06	0,95±0,07	0,59±0,04*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

Воздействие смеси нуклеиновых кислот было сходным с изменениями морфологических показателей крови у телят опытной группы, которым инъецировали тимоген. Уровень лейкоцитов в крови был выше на 7,6%, за счет сегментоядерных нейтрофилов (38,7%). Количество (тыс/мкл) Т-лимфоцитов снизилось на 7,2%, а В-лимфоцитов на 27,2 %.

Выявленные различия морфологических показателей крови у телят опытных групп и контрольной нашли отражение в биохимических показателях крови этих животных (таблица 17). Уровень общего белка в сыворотке крови был выше у телят 2-й и 3-й групп на 18,5% и 23,6% в сравнении с контрольной группой, а иммуноглобулинов на 16,9 и 24,1% соответственно (таблица 18). Различия по уровню гемоглобина крови были незначительными, как и по количеству эритроцитов в крови, концентрации мочевины и глюкозы. Также наблюдался рост показателей неспецифической резистентности. Важным показателем неспецифической резистентности является активность лизоцима - фермента, способного лизировать живые и мертвые клетки [162]. Лизоцимная активность повысилась у телят 2-й и 3-й групп на 13,8% и 17,5% в сравнении с контрольной группой, что связано с активацией макрофагов, поскольку лизоцим секретируется этими клетками, а также выделяется при дегрануляции полиморфноядерными нейтрофилами. Лизоцим усиливает бактерицидность секреторных иммуноглобулинов [126]. Повысился уровень бактерицидной на 14,2% и 23,9% и фагоцитарной активностей на 11,2% и 15,5%.

Таблица 17 - Показатели неспецифической резистентности сыворотки крови телят ($M \pm m$, $n=5$)

Показатель	Группа		
	1-я (контрольная)	2-я (опытная, тимоген)	3-я (опытная, нуклеиновые кислоты)
БАСК, %	23,76±0,11	27,14±0,14*	29,45±0,17*
ЛАСК, %	21,42±0,24	24,37±0,04*	25,16±0,05*
ФАСК, %	45,3±0,15	50,4±0,27*	52,3±0,15*
ФИ	1,37±0,11	1,55±0,14	1,66±0,13

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

Таблица 18 – Количество иммуноглобулинов, общего белка, мочевины и глюкозы в крови телят ($M \pm m$, $n=5$)

Показатель	Группа		
	1-я (контрольная)	2-я (опытная, тимоген)	3-я (опытная, нуклеиновые кислоты)
Имуноглобулины, мг/мл	8,35±0,61	9,74±0,74	10,37±0,82*
Общий белок, г/л	61,0±4,12	72,5±3,21*	75,4±2,68*
Мочевина, ммоль/л	3,7±0,24	3,6±0,33	4,1±0,27
Глюкоза, ммоль/л	3,8±0,35	3,5±0,21	3,3±0,31

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

Среднесуточный прирост живой массы телят за 2 месяца наблюдения составил по группам 643, 680 и 677 г/сут соответственно, т.е. во 2-ой группе он был выше, чем в контроле на 5,7 % ($P < 0,1$) и в 3 группе – на 5,3 % ($P < 0,05$) (таблица 19).

Таблица 19 - Среднесуточный прирост массы тела телят в четвертом опыте, (г)

Группы телят	Месяцы опыта		
	1-й	2-й	Средний за 2 мес.
1-я (контрольная)	612±34	674±25	643±29,5
2-я (опытная; тимоген)	645±27*	715±19**	680±23*
3-я (опытная; нуклеиновые кислоты)	651±27*	703±23*	677±25*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$; ** - $P < 0,1$

Таким образом, проведенный научно-производственный опыт в виварии ВНИИФБиП (Боровск) на телятах в возрасте 20-30 дней показал, что смесь нуклеиновых кислот, введенная парентерально телятам молочного периода выращивания, оказала на морфологический состав крови влияние, сходное с

действием тимогена, что было выражено и при воздействии на иммунологические показатели. Также под воздействием тимогена увеличивается прирост массы тела в большей степени, чем смеси ДНК и РНК. Показатели температуры, пульса и дыхания были в пределах физиологической нормы на протяжении всего опытного периода.

3.4 Морфологический состав крови телят, становление у них неспецифической резистентности под влиянием ронколейкина и сравнение с действием тимогена (пятый опыт)

В этом опыте, выполненном в хозяйстве «Центральное», у телят опытной группы, которым вводили тимоген, через 10 дней отмечен более высокий уровень лейкоцитов в крови по сравнению с интактными животными (21,5%, $P < 0,05$) (таблица 20). Более существенные различия по морфологическим показателям наблюдались после введения животным ронколейкина. Так, содержание лейкоцитов было выше, чем у телят контрольной группы на 31,2% ($P < 0,05$) за счет сегментоядерных нейтрофилов, при снижении уровня лимфоцитов на 8,9%, но общее количество лимфоцитов (тыс/мкл) возросло на 19,6%.

Таблица 20 - Морфологические показатели крови телят ($M \pm m$, $n=5$)

Показатель	Группа			
	1-я (контрольная)	2-я (опытная, тимоген)	3-я (опытная, ронколейкин)	
Через 10 суток после введения препаратов				
Эритроциты, $10^{12}/л$	8,12±0,63	8,73±0,71	7,41±0,53	
Гемоглобин, г/л	103,3±7,36	98,8±9,76	102,6±12,24	
Лейкоциты, $10^9/л$	7,11±0,42	8,64±0,57	9,33±0,79*	
Лейкоцитарная формула				
Эозинофилы, %	2,1±0,15	0,7±0,04*	2,1±0,18	
Базофилы, %	1,5±0,11	0,8±0,08*	0,9±0,04*	
Нейтрофилы	палочкоядерные, %	2,8±0,25	3,0±0,29	3,6±0,05*

	сегментоядерные, %	23,2±1,7	23,8±2,1	29,6±2,2
Нейтрофилы, тыс/мкл		1,85±0,16	2,32±0,18	3,1±0,21*
Моноциты, %		4,2±0,35	4,8±0,25	3,6±0,14
Лимфоциты	%	66,1±3,9	67,2±4,6	60,2±4,1
	тыс/мкл	4,7±0,29	5,81±0,37*	5,62±0,48
Т-лимфоциты	%	65,1±0,75	65,3±0,41	58,7±0,95*
	тыс/мкл	3,81±0,14	4,07±0,03	3,89±0,11
В-лимфоциты	%	28,4±0,59	28,5±0,56	23,6±0,21*
	тыс/мкл	0,61±0,04	0,64±0,04	0,58±0,05
Через 30 суток после введения препаратов				
Эритроциты, 10 ¹² /л		6,58±0,21	7,02±0,23	7,17±0,31
Гемоглобин, г/л		104,7±8,83	99,4±8,52	101,3±9,74
Лейкоциты, 10 ⁹ /л		6,84±0,55	6,15±0,42	6,36±0,27
Лейкоцитарная формула				
Эозинофилы, %		2,6±0,12	1,2±0,08*	1,8±0,11*
Базофилы, %		0,9±0,07	1,1±0,04*	1,2±1,04
Нейтрофилы	палочкоядерные, %	2,1±0,17	3,1±0,29*	2,7±0,18*
	сегментоядерные, %	36,2±2,71	27,4±2,27*	28,8±2,73
Нейтрофилы, тыс/мкл		2,62±0,15	1,88±0,17*	2,0±0,18*
Моноциты, %		4,9±0,37	3,5±0,28*	3,4±0,31*
Лимфоциты	%	53,2±4,17	63,7±3,98	63,1±4,71
	тыс/мкл	3,64±0,31	3,92±0,24	4,01±0,19
Т-лимфоциты	%	61,7±0,47	63,4±0,57	64,9±1,20*
	тыс/мкл	2,49±0,19	2,68±0,20	2,97±0,24
В-лимфоциты	%	24,3±0,68	25,1±0,69	26,7±0,58*
	тыс/мкл	0,67±0,05	0,79±0,05	0,82±0,04*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при P<0,05.

Выявленные различия морфологических показателей крови у животных опытных групп нашли отражение в показателях неспецифической резистентности.

Бактерицидная активность сыворотки крови, отражающая суммарное действие гуморального и клеточного звеньев защиты, была выше у телят опытных групп на 21,4% и 18,2 отн.% при введении тимогена и ронколейкина, соответственно, чем в контроле.

Фагоцитоз относится к важнейшим факторам защиты организма. Эту функцию выполняют многочисленные клетки РЭС, макро- и микрофаги. Фагоцитарная активность крови у телят опытных групп была выше на 21,0% и 18,7% соответственно, чем в контроле, что обусловлено в значительной мере функцией нейтрофилов (рисунок 5). Увеличение фагоцитарного индекса отражает повышение и активности фагоцитарных клеток крови (таблица 21).

Таблица 21 – Концентрация общего белка и иммунологические показатели крови телят ($M \pm m$, $n=5$)

Показатель	Группа		
	1-я (контрольная)	2-я (опытная, тимоген)	3-я (опытная, ронколейкин)
Через 10 суток после введения препаратов			
Альбумины, г/л	24,4±0,61	27,0±1,26	24,6±1,47
α-глобулины, г/л	12,2±0,39	12,4±0,72	15,9±1,21*
β-глобулины, г/л	7,4±0,64	6,3±0,48	5,8±0,62
γ-глобулины, г/л	9,1±0,85	12,2±0,66*	8,8±0,37
Общий белок, г/л	53,1±2,67	55,9±3,25	55,1±4,75
БАСК, %	51,7±3,92	62,8±4,73	61,1±6,37
ЛАСК, %	20,5±3,26	23,1±1,82	22,2±1,96
ФАСК, %	43,4±3,03	52,5±3,84	51,5±3,75
ФИ	1,36±0,04	1,49±0,08	1,44±0,09
Через 30 суток после введения препаратов			
Альбумины, г/л	25,5±0,90	28,1±1,23	28,9±0,71*

α -глобулины, г/л	11,0±0,43	11,2±0,75	11,4±0,90
β -глобулины, г/л	9,3±0,77	10,4±1,12	8,9±0,96
γ -глобулины, г/л	9,2±1,25	12,3±0,92	14,5±0,66*
Общий белок, г/л	55,0±2,61	62,1±2,25	63,7±2,74
БАСК, %	57,2±5,11	58,9±4,84	60,1±5,35
ЛАСК, %	19,4±2,54	20,7±1,74	21,6±2,35
ФАСК, %	44,3±3,71	54,2±4,13	52,8±4,85
ФИ	1,37±0,06	1,58±0,07	1,52±0,06

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

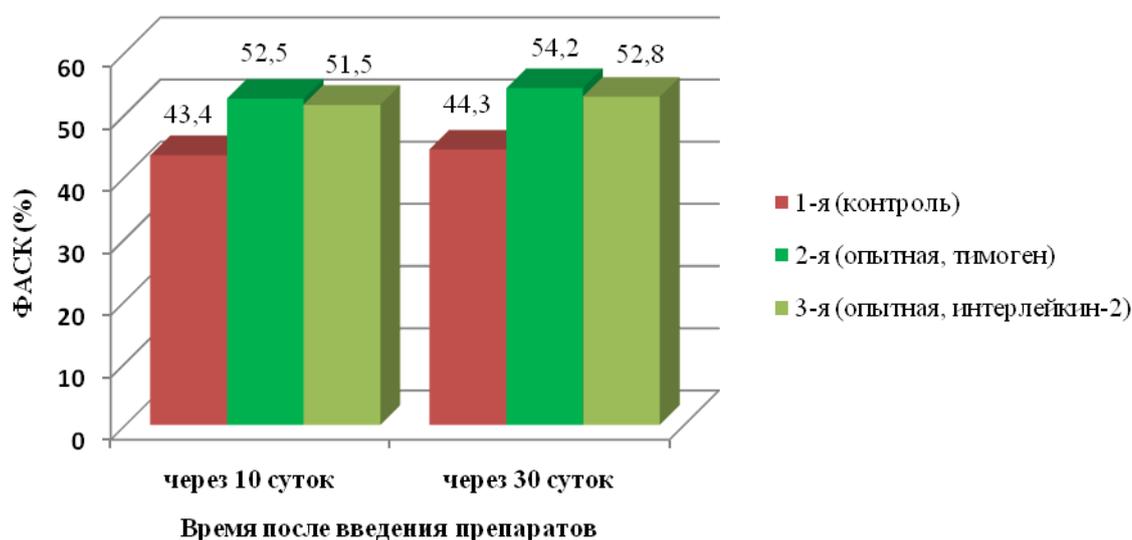


Рисунок 5 - Фагоцитарная активность через 10 и 30 суток после введения тимогена и ронколейкина

Из биохимических показателей крови более четкое повышение отмечено по содержанию γ -глобулинов на 34,1% ($P < 0,05$) у телят после введения тимогена и α -глобулинов у животных 3-й группы на 30,3% ($P < 0,05$) в сравнении с контрольной группой.

При повторном исследовании крови по отмеченным показателям через 30 дней после начала опыта (введения препаратов) различия с контрольной группой у животных опытных групп в отдельных случаях снизились. Выровнялся уровень

лейкоцитов в основном за счет уменьшения количества сегментоядерных нейтрофилов, но при этом возросло содержание лимфоцитов.

Более высокий уровень γ -глобулинов наблюдался как у телят 2-й группы (timoген) (33,7%), так и 3-й группы (ронколейкин) (57,6%, $P < 0,05$). Отмечено также повышение в крови животных опытных групп уровня альбуминов, общего белка. Сохранились более высокие показатели фагоцитарной, лизоцимной и бактерицидной активностей у телят опытных групп в сравнении с контролем.

Основным показателем общего обмена веществ является уровень содержания белка в крови и соотношение белковых фракций. На протяжении всего эксперимента не отмечается каких-либо патологических сдвигов протеинограммы, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния препаратов на организм животных. Выше приведенные данные свидетельствуют о положительном влиянии препаратов тимогена и ронколейкина на общий обмен веществ у телят.

Стимуляция неспецифической резистентности телят введением парентерально ронколейкина способствовала повышению прироста живой массы телят на 22,0% ($P < 0,05$) в сравнении с контрольной группой и на 6,2% ($P < 0,05$), чем при введении тимогена (478 г/сут, 549 и 583 г/сут соответственно в контроле, первой и второй опытных группах) в молочный период выращивания за 2 месяца наблюдения (таблица 22). Показатели температуры, пульса и дыхания были в пределах физиологической нормы на протяжении всего опытного периода.

Таблица 22 - Среднесуточный прирост массы тела телят в 5-м опыте, (г)

Группы телят	Месяцы опыта		
	1-й	2-й	Средний за 2 мес.
1-я (контрольная)	458±31	498±35	478±33
2-я (опытная; тимоген)	513±29*	585±25*	549±27*
3-я (опытная; ронколейкин)	556±14*	610±26*	583±20*

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

Таким образом, проведенный научно-производственный опыт в ФГУП «Центральное» Нижегородской области на телятах в возрасте 20-30 дней показал, что парентеральное введение препаратов тимогена и ронколейкина, телятам молочного периода выращивания стимулирует становление у них неспецифической резистентности и увеличивает прирост массы тела.

4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Направленное воздействие на обменные процессы и иммунобиологическую реактивность организма животных, является одной из приоритетных задач теоретической и практической составляющей современной биотехнологии в области животноводства. В связи с этим, за последнее время все большее предпочтение отдается пептидным препаратам обладающим биокорректирующим действием, в основе которого лежит максимально экологическая и физиологическая направленность действия на организм животных в различные периоды их использования и поддержание гомеостаза [158, 184]. Пептидная регуляция физиологических реакций в организме, имеет взаимосвязи с нервной, эндокринной и иммунной системой, которые в свою очередь могут подвергаться коррекции с помощью нейропептидов и гормонов продуцируемых нейроэндокринной системой и введенных извне.

Ранее проведенные исследования механизмов действия регуляторных пептидов в организме животных, привели к уточнению и дополнению основных положений о механизмах регуляции процессов метаболизма и адаптационно-компенсаторных механизмов [32, 66, 117, 103].

Как известно, к центральным органам иммунитета относят тимус и костный мозг, регулирующие развитие клеточного и гуморального иммунного ответа соответственно. Группа российских учёных под руководством академика Р.В. Петрова использовала эти органы для выделения иммунорегуляторных пептидов с целью создания лекарственных препаратов, восстанавливающих клеточный и гуморальный иммунитет. Толчком к их созданию стало открытие нового класса биологически активных соединений - пептидных гормонов тимуса, к которым относят семейство тимозинов, тимопозтинов и сывороточный тимический фактор - тимулин. Эти пептиды при поступлении в кровь оказывают влияние на всю периферическую иммунную систему, стимулируя рост и пролиферацию лимфоидных клеток.

Наши исследования свидетельствуют, что поддержание гомеостаза организма путем обеспечения нормально протекающих процессов метаболизма, возможно путем применения препаратов пептидной природы относящихся к группе биокорректоров.

Одним из таких биологически активных средств, является пептидный препарат тимоген. Он обладает выраженными иммуномодулирующим воздействием на организм свиноматок, усиливает дифференцировку лимфоцитов, влияет на биохимические процессы в иммунокомпетентных клетках. Препарат нетоксичен, не обладает аллергенностью, тератогенностью и эмбриотоксичностью и быстро распадается на глутаминовую кислоту и триптофан, которые используются организмом для синтеза белков.

Тимоген является эффективным иммуномодулятором, воспроизводящим многие активности нативной молекулы гормона тимуса. Отличительными особенностями тимогена является высокая терапевтическая эффективность при полном отсутствии побочных эффектов [147].

Главная мишень в организме для иммуномодуляторов тимического происхождения - Т-лимфоциты. При исходно пониженных показателях препараты этого ряда повышают количество Т-клеток и их функциональную активность.

Фармакологическое действие синтетического тимусного дипептида, тимогена, заключается в увеличении уровня циклических нуклеотидов по аналогии с эффектом тимусного гормона тимопоэтина, что ведёт к стимуляции дифференцировки и пролиферации предшественников Т-клеток в зрелые лимфоциты. При этом происходят нормализация иммунорегуляторного индекса (соотношения CD4/CD8), повышение способности Т-лимфоцитов давать пролиферативный ответ на Т-митогены и увеличение продукции соответствующих цитокинов. Следствие этого - усиление функциональной активности факторов врождённого иммунитета: нейтрофилов, моноцитов/макрофагов и НК-клеток. В частности, возрастает способность моноцитов и нейтрофилов захватывать бактерии и образовывать активные формы кислорода.

В первом опыте под воздействием тимогена происходит увеличение концентрации колостральных иммуноглобулинов в сыворотке крови новорожденных телят на 32,3%, 22,9% и 4,7%, соответственно через 1, 10 и 20-е сутки.

Снижение уровня иммуноглобулинов в крови телят с возрастом связано с исчезновением белков колострального происхождения, в то время как

образование собственных иммуноглобулинов клетками иммунной системы возрастает лишь к концу первого месяца жизни [74, 126].

С иммунологической точки зрения особое значение имеет тонкий кишечник у телят молочного периода выращивания, где происходит основное переваривание пищи, всасывание питательных веществ и иммуноглобулинов в первые сутки жизни и понижение всасываемости иммуноглобулинов на половину в возрасте от 2 до 20-25 часов. Клетки эпителия кишечника (энтероциты) новорожденных телят обладают высокой авидностью (жадность) ко всем белкам, с которыми они соприкасаются. Вследствие того, что пищеварительные железы не функционируют, молочивные антитела абсорбируются и транспортируются в лимфопроток и затем в кровь в неизменном состоянии. В энтероцитах происходит метаболическая перестройка и частичная детоксикация питательных веществ. Свободные аминокислоты так же всасываются эпителиальными клетками, выстилающими внутреннюю поверхность тонкой кишки, поступают в кровь и доставляются всем тканям, в клетках которых подвергаются метаболическим превращениям [48].

Ю.И. Пацула и Б.И. Кондауров (1981) изучали содержание Т- и В-лимфоцитов в крови телят. В крови интактных новорожденных телят содержалось в среднем 85% Т-лимфоцитов, 12% В-лимфоцитов, несущих мембранные иммуноглобулины и 13% В-клеток, несущих рецептор для третьего компонента комплемента (С3). К 5-месячному возрасту снижалось относительное количество Т-лимфоцитов (80%) и увеличивалось относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов соответственно на 18% и 17%.

В нашем опыте концентрация Т-лимфоцитов (тыс/мкл) в опытной группе была выше на 15,0%, через 10 суток на 14,7%, а через 20 суток на 30,7%, в сравнении с контролем.

Показатели лизоцимной, бактерицидной и фагоцитарной активности сыворотки крови, а также фагоцитарный индекс, у телят опытной группы выше, чем в контроле, что показывает положительное влияние препарата тимогена на становление неспецифической резистентности.

Наличие возрастных особенностей неспецифической резистентности подтверждено исследованиями С.И. Плященко, В.Т. Сидорова (1979), которые отмечали повышение показателей активности фагоцитоза у телят до 5 дневного возраста, а затем в возрасте 10 дней наблюдалось их резкое снижение, в тоже время бактерицидные свойства сыворотки крови формируются постепенно. В первые 6-7 дней жизни телят они слабо выражены и достигают уровня взрослых животных лишь к 2-месячному возрасту. Как видно из вышесказанного, в первые 10 дней жизни телят высокая способность лейкоцитов к фагоцитозу компенсирует недостаточность бактерицидной активности сыворотки крови. При различных патологиях бактерицидность сыворотки крови животных подвержена значительным изменениям, что позволяет считать показатель бактерицидности достаточно объективным тестом, отражающим общее состояние иммунитета [40, 152].

Важнейшим принципом, обеспечивающим успех в применении пептидных иммуномодуляторов, является комплексность. Иммуномодулирующие средства, в том числе пептидные тимомиметики, применяются только в сочетании с этиотропной терапией. Так, например, одновременное назначение тимогена и антибиотиков при инфекционных заболеваниях бактериальной этиологии позволяет повысить чувствительность возбудителя к антибактериальному препарату, снизить эффективную терапевтическую дозу антибиотика и соответственно уменьшить вероятность ятрогенных осложнений. При совместном введении тимогена и индуктора эндогенного интерферона повышается эффективность противовирусной терапии, заболеваний, вызванных интерферончувствительными вирусами, а при профилактическом применении этой схемы возможно предотвращение развития манифестной инфекции.

Отдельным направлением является профилактическая иммунокоррекция, предполагающая применение иммуномодулятора до медицинской процедуры, требующей мобилизации защитных сил организма. Таковыми могут быть вакцинация, предполагаемое воздействие облучения, токсичных ксенобиотиков или экстремальных физических факторов. В этих случаях тимоген будет способствовать

повышению общей сопротивляемости организма и формированию адекватного воздействию состояния иммунной системы [147, 148].

Во втором и третьем опытах мы оценивали становление неспецифической резистентности телят в разных условиях содержания, под воздействием тимогена и его сочетания с деринатом.

Во втором опыте телята содержались в боксах-домиках. Слабо выраженное действие тимогена в этом опыте, вероятно, обусловлено тем, что у подопытных животных защитные факторы с первых дней жизни были мобилизованы против неблагоприятных условий содержания (низкая температура) и дальнейшая активация их затруднительна. Отсутствие антигенного фактора в виде патогенной и условно патогенной микрофлоры также сдерживало стимуляцию иммунных реакций.

Предварительное введение стимулятора лейкопоза (и гемопоза) дерината за 8 дней перед инъекцией тимогена телятам 3-й группы также не привело к выраженным изменениям морфологических показателей крови.

В третьем опыте телята содержались в профилакторном помещении. У телят после двукратного парентерального введения тимогена, наблюдалось существенное повышение уровня лейкоцитов по сравнению с животными контрольной группы – на 26% ($P < 0.05$). Бактерицидная активность сыворотки крови, отражающая суммарное влияние гуморального и клеточного звеньев защиты, у телят 2-й группы была существенно выше контроля (на 21,7%, $P < 0.05$), лизоцимная активность повысилась в меньшей степени (10,8%).

Неоднозначность и разнонаправленность действия вводимых препаратов в двух опытах могли быть обусловлены различиями в исходном состоянии морфологических и связанных с ними иммунологических показателей крови подопытных животных в хозяйствах, что можно объяснить, в частности, особенностями содержания и технологии выращивания телят. Так, в хозяйстве «Калужская Нива», где телята выращивались вне помещений в боксах-домиках, у животных контрольной группы ряд морфологических показателей крови существенно отличался от аналогичных показателей телят контрольной группы хозяйства «Центральное». Число эритроцитов выше на 12,1%, количество лейкоцитов на 30,3%,

общее количество нейтрофилов (тыс/мкл) на 62,6%, но относительное содержание лимфоцитов было ниже на 12,9%. Прирост живой массы у телят хозяйства «Калужская Нива» был ниже на 6,5%, чем в «Центральном» в группах контроля, и в меньшей степени изменился после введения иммуностимулирующих препаратов.

Действие стимулятора лейкопоза дерината проявилось также в основном при введении препарата в сочетании с тимогеном лишь у телят хозяйства «Центральное». При этом в сравнении с группой телят, которой инъецировали только тимоген, были более высокими показатели числа эритроцитов и лейкоцитов, общего количества нейтрофилов.

В четвертом опыте мы оценили становление неспецифической резистентности телят под воздействием нуклеиновых кислот и сравнили с действием тимогена.

Как уже отмечалось ранее, главное фармакологическое свойство нуклеиновых кислот - стимуляция лейкопоза, процессов регенерации и репарации, функциональной активности практически всех клеток иммунной системы. Препараты этой группы стимулируют функциональную активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, повышая их способность поглощать и вызывать гибель поглощённых бактерий, увеличивают антиинфекционную устойчивость к заражению патогенными микроорганизмами, вероятно, за счёт активации фагоцитоза, стимулируют функциональную активность Т-хелперов и Т-киллеров, усиливают пролиферацию В-лимфоцитов и синтез антител. Препараты нуклеиновых кислот обладают антиоксидантным эффектом, что проявляется в их способности удалять из организма свободные радикалы, благодаря чему препараты нуклеиновых кислот могут снижать повреждающее действие на организм радио- и химиотерапии.

Впервые нуклеиновые кислоты с лечебной целью стали применять в 1882 г. по инициативе И. Горбачевского при инфекционных заболеваниях стрепто- и стафилококкового происхождения. М. Черноруцкий в 1911 г. установил, что под влиянием дрожжевой нуклеиновой кислоты увеличивается количество иммунных тел.

Гетерологичная РНК и нуклеинат натрия повышают антиинфекционную резистентность мышей как при профилактическом, так и при терапевтическом

применении. Резистентность формируется через 4 ч после введения и длится до 72 ч и дольше (до 6 суток), причем повышается и выживаемость и продолжительность жизни животных. Наибольший эффект достигается при введении препаратов до или после заражения. Препарат нуклеината натрия, применяемый в терапии, содержит в основном фракцию с отн. мол. м. 25 000.

Для активации деятельности клеток костного мозга и стимуляции лейкопоэза был разрешён к медицинскому применению нуклеинат натрия (натриевая соль нуклеиновой кислоты, полученная из дрожжей путём гидролиза и дальнейшей очистки). Препарат содержит большое количество предшественников нуклеиновых кислот и способствует росту и размножению практически всех делящихся клеток. В дальнейшем было выявлено, что нуклеинат натрия обладает способностью стимулировать факторы как врождённого, так и приобретённого иммунитета. Это вполне естественно, так как развитие иммунного ответа связано с активной пролиферацией Т- и В-лимфоцитов. Это первый препарат в своей группе, получивший разрешение на медицинское применение не только как стимулятор лейкопоэза, но и как стимулятор иммунитета. К препаратам данного ряда относят деринат (натриевая соль нативной ДНК, выделенной из молок осетровых рыб), полудан (высокоочищенная смесь натриевых солей ДНК и РНК, также получаемых из молок осетровых рыб), ридостин (РНК, выделенная из пекарских дрожжей). На основе нуклеиновых кислот разработан ряд синтетических препаратов, например полудан - комплекс полиаденил-уридилевой кислоты. Условно к данной группе препаратов можно отнести инозин пранобекс (изопринозин) - комплекс инозина с ацетиламидобензойной кислотой, метилурацил и инозин (рибоксин) - комплексное соединение, состоящее из гипоксантин-рибозида. За рубежом некоторые синтетические препараты нуклеиновых кислот: упоминавшийся ранее инозин пранобекс и поли-АУ (двухспиральный полинуклеотид из адениловой и уридилевой кислот) - разрешены для медицинского применения в качестве иммуностимуляторов. Все препараты из группы нуклеиновых кислот - выраженные индукторы интерферона [168, 169].

Резистентность к инфекции возникает уже при однократном введении нуклеината натрия, но одновременное введение всей дозы менее эффективно, чем дробное. Нуклеинат натрия повышает фагоцитарную активность и активность поли- и мононуклеаров, поэтому при его введении значительно снижается в крови число патогенных бактерий *E. coli*. Стимуляция размножения и роста патогенных микроорганизмов на средах с Na-РНК объясняет, почему эффект нуклеината натрия более выражен при профилактическом введении. Поэтому при лечении различных инфекций рационально сочетать введение препарата с назначением химиотерапевтических средств. Л. Ф. Богданова показала, что нуклеинат натрия повышает эффективность линкомицина и тетрациклина при лечении смешанной инфекции у мышей, вызванной стафилококком и синегнойной палочкой. Нуклеинат натрия при профилактическом введении обуславливает и противовирусный иммунитет, так как он обладает интерферогенной активностью. Этот препарат ускоряет формирование прививочного иммунитета, повышает его качество, что позволяет уменьшить дозу вакцины. Адьювантное действие препаратов дрожжевой РНК наблюдается и при пероральном применении у людей и животных. Препараты РНК, не имеющие антигенных детерминант, индуцируют в привитом организме человека и животных повторную иммунологическую реакцию - повышение титра антител, увеличение превентивной активности сыворотки и резистентности к инфекции а также антитоксического иммунитета. При иммунизации беременных стафилоанатоксином нуклеинат натрия способствует более значительному повышению титра а-антигемолизинов, стафилоагглютининов.

Нуклеинат натрия увеличивает иммунологическую эффективность чумной живой сухой вакцины: у кроликов повышаются после его введения протективные свойства сыворотки и устойчивость иммунизированных животных к заражению чумой, при введении РНК наблюдается ревакцинирующий эффект без дополнительного введения специфического антигена. Нуклеинат натрия оказывает положительный эффект и при лечении больных с хроническим паротитом, язвой желудка, различными формами пневмонии (детей), хроническим воспалением легких,

осложнениями бронхиальной астмы, причем препарат устраняет у больных иммунодефицит по Т- и В-лимфоцитам и по IgM [168, 169].

Высокополимерная ксеногенная РНК из печени крупного рогатого скота стимулирует противоопухолевый иммунитет. Иммуногенные свойства опухолевых клеток при обработке *in vitro* препаратами ксеногенной печеночной РНК повышаются, как и резистентность животных к развитию спонтанной опухоли. Суммарный препарат РНК индуцирует образование антител к туберкулину у животных. Продукты распада РНК также стимулируют некоторые защитные реакции организма - фагоцитарную активность лейкоцитов *in vitro* и *in vivo*.

Следует указать, что экзогенная РНК быстро проникает в клетки при инкубации *in vitro*, не изменяя своей структуры, причем она стимулирует синтез белков, в том числе иммуноглобулинов в лимфоидных клетках. Считается, что стимулирующее действие нормальной РНК связано с трофическим обеспечением иммуногенеза. Имеются данные и о высвобождении эндогенных нуклеиновых кислот при повторном введении антигена в сенсibilизированный организм. Видимо, поэтому при помощи полинуклеотидов удастся преодолеть конкуренцию антигенов за счет устранения взаимного недостатка высвобожденных эндогенных нуклеиновых кислот.

В четвертом опыте у телят, после введения тимогена, наблюдалось достоверное повышение числа лейкоцитов в крови (15,5%, $P < 0,05$) по сравнению с животными контрольной группы, в основном за счет сегментоядерных нейтрофилов (37,0%) при некотором снижении уровня лимфоцитов (11,2%), хотя общее количество лимфоцитов (тыс/мкл) несколько повысилось (2,6%). Концентрация (тыс/мкл) Т-лимфоцитов в крови телят, которым вводили тимоген, имела тенденцию к повышению на 0,8%, а В-лимфоцитов - на 17,3%. Воздействие смеси нуклеиновых кислот было сходным с изменениями морфологических показателей крови у телят опытной группы, которым инъецировали тимоген. Уровень лейкоцитов в крови был выше на 7,6%, за счет сегментоядерных нейтрофилов (38,7%). Количество (тыс/мкл) Т-лимфоцитов снизилось на 7,2%, а В-лимфоцитов на 27,2 %.

Г. П. Подаменко и Д. К. Новиков - выделили РНК-содержащий фактор из клеток лимфатических узлов мышей, иммунизированных ЭБ. Этот фактор восстанавливает антителообразование у летально облученных мышей, защищенных клетками костного мозга интактных сингенных животных, т. е. он может замещать функцию Т-клеток, чем и отличается от препаратов «нормальной» и иммунной РНК.

Неспецифическими стимуляторами иммунологической системы организма являются синтетические двухцепочечные полинуклеотиды. Указанные комплексы стимулируют антителообразование, усиливают антигенный эффект неиммуногенных доз антигенов, обладают антивирусными свойствами, связанными с интерферогенной активностью [168, 169, 224].

Организм располагает небольшими резервами белков, которые могут быть мобилизованы в необходимых ситуациях. В качестве резерва лишь частично могут использоваться белки плазмы крови, печени и мышц. Это происходит в отдельных критических периодах (гиперстрессы, длительное голодание и т.д.) для поддержания жизнедеятельности важнейших органов (сердце, головной мозг). В связи с этим возникает необходимость постоянного пополнения организма белками, особенно в напряженные периоды онтогенеза (рост, беременность, лактация). В силу этого уровень общего белка в крови является высокоинформативным показателем, достаточно адекватно отражающим гомеостатическое состояние организма.

В этом опыте количество общего белка было выше на 18,9% во второй группе и на 23,6% ($P < 0,05$) в третьей, по сравнению с контролем.

Уровень гемоглобина зависит от функции кроветворных органов и печени, обеспеченности организма полноценным белком, микромакроэлементами – железом, кобальтом и медью. Количество гемоглобина указывает на участие в окислительно – восстановительных процессах организма. В крови телят выявлено увеличение количества гемоглобина на 3% и 4,8%, соответственно во 2 и 3-й группах, в сравнении с контролем.

Показатели концентрации общего белка, глюкозы и мочевины в крови отражают уровень и направленность азотистого обмена у животных, что

позволяет сделать заключения о благоприятном влиянии введенных препаратов на данные процессы.

В пятом опыте было рассмотрено влияние ронколейкина и его сравнение с тимогеном на морфологический состав крови телят и становление у них неспецифической резистентности.

Цитокины - сложный комплекс эндогенных иммунорегуляторных молекул - регулируют развитие иммунного ответа. Они служат основой для создания большого числа как естественных, так и рекомбинантных иммуномодулирующих препаратов.

«Ронколейкин» - лекарственная форма рекомбинантного ИЛ-2, одного из центральных регуляторных цитокинов иммунной системы человека. Препарат получают с помощью методов иммунной биотехнологии из клеток-продуцентов - рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого ИЛ-2.

Известно, что препарат ронколейкин, способен восполнять дефицит ИЛ-2 и воспроизводить его эффекты как одного из ключевых компонентов цитокиновой сети [76, 77]. Действие ронколейкина реализуется с помощью не индивидуального пептида, а набора регуляторных цитокинов. При этом цитокины действуют последовательно и индуцируют выработку друг друга, а также адаптируют поверхностные мембранные рецепторы клеток к другим медиаторам. Через интегрированные рецепторы клетки получают сигналы к активации, миграции, делению и дифференцировке. В итоге одним из основных эффектов действия ронколейкина является ускорение дифференцировки и увеличение функциональной активности клеток системы фагоцитоза, повышения в них синтеза цитокинов. Показано, что экзогенные цитокины, применяемые в виде растворов ронколейкина запускают каскад заживления раны, т. к. они привлекают в область повреждения и там активируют популяцию фибробластов. Все выявленные свойства лекарственного средства способствуют активной смене этапов репаративной регенерации с сохранением их последовательности, а в результате ускорению регенераторных реакций в экспериментах. Эти эффекты проявляются в различной степени в

зависимости от концентрации и объема вводимого раствора препарата интерлейкина-2, а также от способов его применения (аппликацией на рану, инъекционно, сочетано).

Главное фармакологическое свойство ронколейкина, содержащего ИЛ-2 (основной фактор роста и дифференцировки Т- и NK- лимфоцитов), - активация и индукция пролиферации клеток-мишеней - Т-, В- и NK-клеток, содержащих рецептор CD25. На другие клетки иммунной системы ронколейкин действует опосредованно, через цитокины, синтезируемые клетками-мишенями. В итоге это проявляется в:

- функциональной активации CD4 Т-хелперов, активно продуцирующих γ -интерферон;
- усилении цитотоксической активности CD8 Т-киллеров;
- дифференцировке *in vitro* NK- и опухольинфильтрирующих лимфоцитов в лимфокинактивированные клетки;
- усилении пролиферации В-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в плазматические клетки;
- усилении синтеза плазматическими клетками иммуноглобулинов большинства изоформ;
- повышении функциональной активности антигенпрезентирующих клеток, что проявляется в улучшении переработки и презентации антигенов;
- повышении функциональной активности моноцитов, что проявляется в кислородном взрыве;
- ускорении образования эозинофилов и тромбоцитов.

В этом опыте, выполненном в хозяйстве «Центральное», у телят опытной группы, которым вводили тимоген, через 10 дней отмечен более высокий уровень лейкоцитов в крови по сравнению с интактными животными (на 21,5%, $P < 0,05$). Более существенные различия по морфологическим показателям наблюдались после введения животным ронколейкина. Так, содержание лейкоцитов было выше, чем у телят контрольной группы на 31,2% ($P < 0,05$) за счет сегментоядерных нейтрофилов, при снижении уровня лимфоцитов (8,9%), но общее количество лимфоцитов (тыс/мкл) возросло на 19,6%.

Альбумины являются пластическим материалом, предоставляя аминокислоты для синтеза других белков и веществ. Они поддерживают осмотическое давление, регулируют водный и минеральный обмен, рН крови и других сред организма. Альбумины служат основными переносчиками жирных кислот, витаминов и углеводов [12]. О состоянии белкового обмена судят по соотношению фракций белка в сыворотке крови. При нарушении обмена веществ в крови увеличивается доля фракций глобулинов с одновременным снижением белкового коэффициента. При нарушениях функции печени усиливается синтез глобулинов и снижается - альбуминов и фибриногена [78, 79]. Белки сыворотки крови используются для формирования иммунной системы организма [173]. По данным Никольского В.В. глобулины стимулируют фагоцитоз, а альбумины тормозят его [120].

Действие ронколейкина более отчетливо проявлялось через 30 суток после введения, тогда как тимоген больше влиял на показатели неспецифической резистентности через 10 суток после его применения.

Следует отметить, что во всех проведенных опытах происходило увеличение среднесуточного прироста телят под воздействием изучаемых препаратов, в сравнении с контролем.

Естественную резистентность следует рассматривать как систему, состоящую из многих подсистем, различающихся по локализации и механизму действия, но объединенных в единое целое системообразующим фактором – реализацией функции удержания, вопреки возмущающим воздействиям существенных параметров организма в пределах нормы [93]. Система иммунитета по своей имманентной природе – система регуляторная, относящаяся к сфере межсистемных взаимоотношений. Она функционально взаимосвязана с регуляцией обмена веществ в единой триаде регуляторных систем организма – нервной, эндокринной, иммунной [72].

Иммунная система человека и высших животных выполняет важную функцию - сохранение постоянства внутренней среды организма путём распознавания и элиминации из организма чужеродных антигенов, как эндогенно возникающих

(клетки, изменённые вирусами, ксенобиотиками, злокачественные клетки и др.), так и экзогенно проникающих (прежде всего микробы). Эту функцию иммунная система осуществляет с помощью факторов врождённого (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, NK- и T-NK-лимфоциты) и приобретённого, или адаптивного (T- и B-лимфоциты) иммунитета. При нарушении количества и функциональной активности клеток иммунной системы возникают заболевания иммунитета: иммунодефициты, аллергические, аутоиммунные и лимфопролиферативные процессы. Их лечение осуществляют с помощью комплекса методов иммунотерапии, один из них - применение иммуностимулирующих лекарственных препаратов [168, 169].

В заключение целесообразно сформулировать некоторые общие принципы применения иммуномодуляторов у больных животных с недостаточностью антиинфекционной защиты.

- Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противогрибковыми, противопротозойными или противовирусными средствами.
- Целесообразно раннее назначение иммуномодуляторов, с первого дня применения химиотерапевтического этиотропного средства.
- Иммуномодуляторы, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, можно назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса, т.е. основанием для назначения препарата служит клиническая картина.
- Иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий, в частности, при неполном выздоровлении после перенесённого острого инфекционного заболевания.

Также иммуностимуляторы можно применять животным перед вакцинацией, дегельминтизацией, стрессом (транспортировкой, нагрузкой и др.), после операций и в период выздоровления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Внутримышечное двукратное введение тимогена телятам в дозе 100 мкг на животное в первый и 5-6-й часы после рождения повышает концентрацию колостральных иммуноглобулинов через сутки по сравнению с контрольными животными (32,3%; $P < 0,05$). Эти различия сохранились и через 10 дней после введения препарата, хотя в меньшей степени (22,5%; $P < 0,05$). В дальнейшем отмечена стимуляция становления неспецифической резистентности телят, их рост и развитие.

2. Под воздействием парентерального введения препарата тимогена пролонгированного действия телятам 20-30 дневного возраста отмечено повышение уровня лейкоцитов по сравнению с контрольной группой на 26% ($P < 0,05$), бактерицидной активности сыворотки крови на 21,7% ($P < 0,05$), лизоцимной активности на 10,8% и содержание иммуноглобулинов на 5,7%. При сочетании тимогена с предварительным введением стимулятора лейкопоза деринатом наблюдались аналогичные изменения, но были более значительными. При применении этих же препаратов телятам в условиях «холодного метода» выращивания не замечено достоверных изменений изучаемых показателей крови, хотя была отмечена тенденция к повышению концентраций в крови телят опытных групп иммуноглобулинов (3,8% и 4,9%) и лимфоцитов (6,6% и 8,3%; соответственно во 2 и 3-й группах).

3. Парентеральное введение смеси солей ДНК и РНК телятам 20-30 дневного возраста достоверно повысило уровень лейкоцитов в крови по сравнению с животными контрольной группы (15,5%; $P < 0,05$) в основном за счет сегментоядерных нейтрофилов (37,0%; $P < 0,05$) и было сходным с действием тимогена на эти показатели.

4. После однократного введения телятам препарата ронколейкина в дозе 0,2 мг на животное через 10 дней отмечен более высокий уровень лейкоцитов и гамма-глобулинов в крови телят в сравнении с введением тимогена. Оба препарата стимулировали становление неспецифической резистентности, что проявилось в увеличении показателей фагоцитарной, лизоцимной, бактерицидной активности сыворотки крови через 10 дней и сохранении на высоком уровне через 30 суток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Для повышения колострального иммунитета у новорожденных телят рекомендуем использовать тимоген путем инъекций препарата в первый и пятый час после рождения в дозах 100 мкг. А для стимуляции становления неспецифической резистентности телят в период 20-30-дневного возраста («иммунная брешь») - инъекции тимогена, ронколейкина, смеси солей ДНК и РНК, или сочетание тимогена с деринатом.

2. Для выращивания здорового молодняка, повышения прироста живой массы телят нужно учитывать условия содержания животных и при необходимости повышать естественную резистентность путем введения иммуностимулирующих препаратов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВНИИФБиП – Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных (г. Боровск, Калужская область)

ИЛ (IL) – интерлейкин

ИГ (Ig) – иммуноглобулин

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИФН (IFN) – интерферон

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

РНК – рибонуклеиновая кислота

ФНО – фактор некроза опухоли

ФИ – фагоцитарный индекс

ФАСК – фагоцитарная активность сыворотки крови

ЛАСК – лизоцимная активность сыворотки крови

БАСК – бактерицидная активность сыворотки крови

CD – «Cluster of Differentiation» (показатель дифференцировки)

НК – клетки - натуральные киллеры

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агарков, Г.Б. Функциональная морфология эндокринных желез морских млекопитающих / Г.Б. Агарков, О.В. Нечаева, Б.Г. Фоменко. - Киев: Наукова думка. - 1987. - 38 с.
2. Акаевский, А.И. Анатомия домашних животных / А.И. Акаевский. - М.: Колос. - 1984. - 401 с.
3. Архангельский, И.И. О гуморальных показателях естественной резистентности зубров различных популяций / И.И. Архангельский, Л.П. Сощенко, Т.П. Сипко// С.-х. биология - 1993. –№2. – С.120-123.
4. Ашмарин, И.П. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность / И.П. Ашмарин, М.Ф. Обухова // Биохимия, 1986. - Т. 51. - № 4. - С. 531 – 545.
5. Беклемишев, Н.Д. Иммунопатология и иммунорегуляция (при инфекциях, инвазиях и аллергиях) / Н.Д. Беклемешев – М.: Медицина. - 1986. – 256 с.
6. Белокрылов, Г.А. Сходство иммуно-, фагоцитозстимулирующих и антиоксидантных свойств дипептидов и составляющих их аминокислот / Г.А. Белокрылов, О.Я. Попова, Е.И. Сорочинская// Бюлл. эксперим. биол. мед.. - 1999. - Т. 127. - № 6. - С. 674 - 676.
7. Белокрылов, Г.А. Аминокислоты как стимуляторы иммуногенеза / Г.А. Белокрылов, И.М. Молчанова, Е.И. Сорочинская// Доклады АН СССР. – М., 1986 –Т.289. - №2. – С.471 - 473.
8. Белокрылов, Г.А. Детоксикация аминокислотными и пептидными препаратами бензола и афлотоксана В1 у цыплят / Г.А. Белокрылов, О.Я. Попова, Е.И. Сорочинская, О.М. Деревина, Р.Н. Коровин// Доклады РАСХН. - 2000. – №2. – С.51-52.
9. Бессарабов, Б.Ф. Влияние изотизонана на естественную резистентность организма животных / Б.Ф. Бессарабов, Л.Н. Миролюбова// Ветеринария. - 1994. – №5. –С. 50–51.

10. Бирих, В.К. Некоторые данные развития пищеварительной системы крупнорогатого скота во внутриутробный период / Труды Пермского с.-х. института. - 1966. - №3. - 17с.
11. Бокуть, С. Б. Молекулярная биология: молекулярные механизмы хранения, воспроизведения и реализации генетической информации / С. Б. Бокуть и соавт. – Мн: Вышэйшая школа. - 2005. – 463с. - ISBN 985-06-1045-X.
12. Болгов, А.Е. Характеристика племенной ценности быков по белкам крови /А.Е. Болгов// Животноводство. - 1982. - № 8. - С. 46-48.
13. Бухвальдер, Р., Фукс, Х., Хайдер, Г. Иммунопрофилактика болезней животных / Р. Бухвальдер, Х. Фукс, Г. Хайдер; пер. с нем. Н. Б. Черных. – М.: Колос. - 1981. – 425с.
14. Вагралин, М.В. Гипотамическая регуляция иммунологической реактивности организма / М.В. Вагралин// Регуляция иммунного гомеостаза. – Л. - 1982. – С.11–12.
15. Вахуткевич, Н.Н. Связь иммунологических показателей крови с молочной продуктивностью у голштинских помесей / Н.Н. Вахуткевич// Селекция с.х. животных на устойчивость к болезням, повышение резистентности и продуктивного долголетия. Научные труды ВНИИПлем. - 1992. – С. 24.
16. Великанов, В.И. Влияние препаратов аминокислот на состояние здоровья новорожденных телят / В.И. Великанов, Л.Ю. Тимофеева, Л.В. Харитонов, И.В. Чечет, О.Ю. Чечет// Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии: мат. III Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов. – ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ». - СПб.. - 2014. – С. 60-61.
17. Великанов, В.И. Состояние неспецифической резистентности новорожденных телят под воздействием препаратов аминокислот / В.И. Великанов, И.С. Шумов, М.А. Маслова, Л.В. Харитонов// Новые фармакологические средства в ветеринарии: мат. XVIII международной конференции. - СПб. - 2006. – С. 49-50.

18. Викторов, П.И. Методика организация зоотехнических опытов / П.И. Викторов, В.К. Менькин// Учеб. пособие для с.-х. вузов. - М.: Агропромиздат. - 1991г. – 112с.
19. Винничук, Г.М. Морфология тимуса у телят-гипотрофиков / Г.М. Винничук// Проблемы неинфекционной патологии животных. – Вісник Білоцерківського ДАУ. – Біла Церква. - 1998. – Вып.5. – Ч.1. – С. 55-56.
20. Вишневская, М.Д. Рост желудка и кишечника в онтогенезе крупного рогатого скота и лося как жвачных животных с учётом их экологических различий: автореф. дис....канд. биол. наук/ М.Д. Вишневская. – Иваново. - 1963. – 28с.
21. Волкова, С.В. Физиологическое состояние родителей и резистентность новорожденных телят / С.В. Волкова, Н.Н. Максимюк// Сельскохозяйственная биология. - 2008. – №6 – С.95–99.
22. Воробьёв, А.А. Адьюванты (неспецифические стимуляторы иммунитета) / А.А. Воробьёв, Н.Н. Васильев. - М.: «Медицина». - 1969. – 20с.
23. Воронин, Е.С. Иммунология / Е.С. Воронин, А.М. Петров, М.М. Серых, Д.А. Девришов; под редакцией Е.С.Воронина. М.: Колос – Пресс. -2002. – 408 С.
24. Вышковский, Г.Л. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. – 19-й вып. / Г.Л. Вышковский. – М.: РЛС. - 2011.
25. Гаврилин, П.Н. Морфофункциональные особенности костной и иммунной систем телочек новорожденного и молочного периодов при различной двигательной активности: дис.... канд. вет. наук/ П.Н. Гаврилин. – Симферополь. - 1992. – 310с.
26. Галактионов, В.Г. Эволюционная иммунология / В.Г. Галактионов. – М.: ИКЦ «Академкнига». - 2005.– 408 С. - ISBN:5-94628-103-8.
27. Галочкин, В.А. Методы анализа пищеварительных ферментов: методические указания / В.А Галочкин, В.М. Газдаров. – Боровск: Рота-принт.. - 1987. – 44с.

28. Галочкин, В.А. Продуктивность и иммунитет у бычков на откорме при скармливании селенопирана / В.А Галочкин, Г.И. Боряев, Е.М. Колоскова// Актуальные проблемы биологии в животноводстве. Тезисы докладов. III Международная конференция. – Боровск. - 2000. - С.275-277.
29. Гапонов, Н.Н. К вопросу желудочного пищеварения у здоровых и больных диспепсией новорожденных телят / Н.Н. Гапонов// Сборник научных трудов Рязанского с.-х. института. Выпуск XI, зоотехнический. – 1963. – С.146 – 152.
30. Гапонов, Н.Н. К вопросу пищеварения в желудке новорожденных телят /Н.Н. Гапонов// Индивидуальное развитие сельскохозяйственных животных и формирование их продуктивности. Тезисы докладов Межвузовской научной конференции. – Киев. - 1966. – С.229 – 230.
31. Глаголев, П. А. Анатомия с.-х. животных с основами гистологии и эмбриологии / П.А. Глаголев, В.И. Ипполитова. - М.: Колос. - 1969. - 454 с.
32. Глазунова, Н.М. Биокорректирующие свойства тимогена при активизации неспецифической резистентности у коров в родовой период / Н.М. Глазунова, Н.В. Безбородов, В.Н. Позднякова// Мат. межд. конф., Орловский ГАУ. - 2008. – С. 48-51.
33. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: «Практика». - 1998. – 459 с. - ISBN 0-07-024268-2 (англ); ISBN 5-89816-009-4 (русск).
34. Глинка, Н.Л. Общая химия / Н.Л. Глинка. - Интеграл-Пресс. - 2000. - 728 с.
35. Голосова, Т.В. Роль лизоцима в антимикробной резистентности организма / Т.В. Голосова, Т.П. Аникина// Биологическая роль лизоцима и его лечебное применение. – Караганда. - 1972. – С. 65 – 67.
36. Горизонтов, П.Д. Гомеостаз, его механизмы и значение / П.Д. Горизонтов; под ред. П.Д. Горизонтова// Гомеостаз. - М.: Медицина. - 1976. – 512 с.
37. Горлов, И.Ф. Влияние технологических приёмов выращивания на иммунное состояние организма телят / И.Ф. Горлов// Технология

- производства и переработка продукции животноводства. – Волгоград. - 1996. – С. 139–143.
38. Денисенко, В.Н. Динамика лизоцима, комплемента и пропердина у телят / В. Н. Денисенко// Ветеринария. - 1976. –№6. – С. 82-84.
39. Егорова, В.Н., Смирнов М.Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием Ронколейкина - рекомбинантного интерлейкина-2 человека / В.Н. Егорова, М.Н. Смирнов// Ж. «Тerra medica». - 1999. - №2 - С. 15-17.
40. Езерская, М.А. Бактерицидные свойства сыворотки крови и фагоцитоз при хронических лейкозах / М.А. Езерская// Лаб. Дело. - 1967. – №7. – С. 393–395.
41. Емельяненко, П.А. Иммунология животных в период внутриутробного развития / П.А. Емельяненко. – М.: Агропромиздат. - 1987. – 215 с.
42. Емельяненко, П.А. Методические указания по тестированию естественной резистентности телят / П.А. Емельяненко, О. Н. Грызлова, В.Н. Денисенко. – М.. - 1980. – 64 с.
43. Емельяненко, П.А. Механизм естественной резистентности новорожденных телят / П.А. Емельяненко // Ветеринария. - 1979. – №1. – С. 35.
44. Емельяненко, П.А. Сезонная динамика гуморальных факторов естественной резистентности сыворотки крови новорожденных телят / П.А. Емельяненко// Докл. ВАСХНИЛ. - 1977. – №10. – С. 32 – 34.
45. Жирков, И.Н. Устранение массовых диспепсий новорожденных телят ацетатом натрия / И.Н. Жирков//Сельскохозяйственная биология. - 2001. - №6. - С. 94-97.
46. Жуковская, Н.А. К вопросу о неспецифическом защитном действии лизоцима на организм / Н.А. Жуковская, Т.Н. Литкина// Антибиотики. - 1966. – Т. 11. – № 10. – С. 920–924.
47. Замарин, Л.Г. Некоторые данные к обоснованию течения диспепсии у телят / Л.Г. Замарин// Тезисы докладов на научной конференции,

- посвящённой итогам НИР за 1954 и 1955 гг. Саратов. - 1956. - № 1. – С. 175-176.
48. Западнюк, В.И. Аминокислоты в медицине / В.И. Западнюк, Л.П. Купраш, М.У. Зайка, И.О. Безверхая. – Киев. - 1982. – 286с.
 49. Зароза, В.Г. Эшерихиоз телят / В.Г. Зароза. – М.: Агропромиздат. - 1991. – 236 с.
 50. Заянчковский, И.Ф. Физиологические особенности и болезни новорожденных животных / И.Ф. Заянчковский. – Уфа. - 1969. – 345 с.
 51. Здродовский, П.Ф. Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии / П.Ф. Здродовский. – М.: Медгиз. - 1963. – 466 с.
 52. Земсков, А.М. Клиническая иммунология / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов; под ред. А.М.Земсков // Учеб. для мед. вузов. – М.: ГЕОТАР – Медиа. - 2005. – 319 с. - ISBN: 978-5-9704-0775-2.
 53. Земсков, А.М. Немедикаментозная иммунокоррекция / А.М. Земсков, В.М. Земсков, Ю.В. Сергеев [и др.]. – М.: Национальная академия микологии. – 2002. – 264 с.
 54. Зильбер, Л.А. Основы иммунологии / Л.А. Зильбер. – М.: Медицина. - 1958. – 600 с.
 55. Зотова, В.В. Об участии высших вегетативных центров в модуляции иммунологических процессов / В.В. Зотова, А.И. Полек, Л.П. Сизякина [и др.] // Регуляция иммунного гомеостаза. – Л. - 1982. – С.14-15.
 56. Иванов, И.С. Повышение резистентности животных при инъекции аспарагиновой кислоты / И.С. Иванов, Ю.Н. Шамберев, В.И. Гаврищук// Известия ТСХА, вып. 3.2. - 2004. - С.42-51.
 57. Иванова, Т.А. Коррекция иммунодефицита у норок пептидными биорегуляторами: автореф. дис.... канд. вет. наук/ Т.А. Иванова. - Л., 1990. - 17 с.
 58. Игнатов, П.Е. Иммунитет и инфекция / П.Е. Игнатов. – М.: Время, 2002. – 352 с.

59. Игнатъев Л.С. Особенности формирования колострального иммунитета у телят и ягнят / Л.С. Игнатъев, Н.И. Бондаренко. - Ветеринария, 1994. - №10. - С. 21-22.
60. Кавенецки, А.Ч. К вопросу о сычужном пищеварении у телят в онтогенезе / А.Ч. Кавенецки // Доклад ТСХА. - 1957. – Т.30. – С.60-62.
61. Кармолиев, Р.Х. Иммуносупрессорные процессы при колостральном иммунитете у телят / Р.Х. Кармолиев// Ветеринария. - 1993. – №6. – С. 27 – 29.
62. Кармолиев, Р.Х. Участие белков крови в биологической адаптации организма крупного рогатого скота к условиям среды / Р.Х. Кармолиев// С.-х. биология. - 1990. – №2. – С. 141 – 149.
63. Кармолиев, Р.Х. Участие белков крови в процессе иммунологической адаптации организма / Р.Х. Кармолиев// Ветеринария. - 1988. – №1. – С. 33 – 34.
64. Карпуть, И.М. Иммунология и иммунопатология болезней молодняка. / И.М. Карпуть. - Минск: Ураджай. - 1993. - 288 с.
65. Карпуть, И.М. Иммунология лактации при аутоиммунных заболеваниях и ее роль в этиопатогенезе диспепсия новорожденных / И.М. Карпуть, Л.М. Пивовар// Вест. Ан БССР. Сер. С.х. наук. - 1983. – № 3. – С.108-110.
66. Катаржнова Ю.В. Применение тимогена для повышения сохранности и продуктивности поросят при промышленном выращивании /Ю.В. Катаржнова, Н.В. Безбородов//Известия Оренбургского ГАУ. - №4. - 2010.- С.251-253.
67. Кашкин, Н.П. Иммунная реактивность организма и антибиотическая терапия / К.П. Кашкин, З.О. Караев. - Л.: Медицина. - 1984. – 200 с.
68. Квиткин, Ю.П. Показатели желудочного пищеварения у больных диспепсией телят / Ю.П. Квиткин, А.П. Смирнов, М.С. Ефимова // Труды Саратовского зооветеринарного института. - 1970. - Т. 17. - С. 70-73.
69. Кетлинский С.П. Эндогенные иммуномодуляторы / С.П. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьева. – СПб. - 1992. - 256 с.

70. Климов, А.Ф. Анатомия домашних животных / А.Ф. Климов, А.И. Акаевский. - М.: Наука. - 1951. - 365 с.
71. Клос, Ю.С. Динамика содержания общего белка и его фракций в сыворотке крови холостых, суягных и лактирующих овцематок / Ю.С. Клос // С.-х. биология. - 1990. - Т. 4. – С. 48 – 51.
72. Ковалев, И.Е. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным соединениям / И.Е. Ковалев, О.Ю. Полевая. - М. - 1987. - 190с.
73. Коваленко, Я.Р. Передача иммунитета от матери потомству у животных / Я.Р. Коваленко, Ю.Н. Федоров, Н.А. Лихотина // Сельскохозяйственная биология - 1975. – Т. 10. - № 3. - С. 424-428.
74. Коваленко, Я.Р. Формирование иммунологического статуса у молодняка сельскохозяйственных животных / Я.Р. Коваленко // Вестник с/х науки. - 1979. – №2. – 53 с.
75. Козинец, Г.Н. Атлас клеток крови и костного мозга / Г.Н. Козинец, Т.Г. Сорычева, Г.Д. Ашуров, Ю.С. Арустамян, О.А. Дягилева, Ю.К. Новодержкина, Е.А. Стрелецкая. – М.: Триада-Х. - 1998. – С. 24.
76. Козлов, В.К. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным интерлейкином-2 / В.К. Козлов // Пос. для врачей. - СПб: Изд. СПбГУ. - 2001. – 24 с.
77. Козлов, В.К. Ронколейкин®: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение / В. К. Козлов. - СПб: Изд-во СПб ун-та. - 2002. - 86 с.
78. Кондрахин, И.П. Диагностика и терапия внутренних болезней животных / И.П. Кондрахин, В.И. Левченко. – М.: Аквариум – Принт. - 2005. – 830с.
79. Кондрахин, И.П. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии / И.П. Кондрахин [и др.] // Справочное изд. – М., Агропромиздат. - 1985. – 287 с.
80. Коннов, М.Г. Развитие преджелудков у плодов крупного рогатого скота / М.Г. Коннов // Труды ТСХА. - 1944. – Вып. 31. – С. 205-229.

81. Конопаткин, А.А. Развитие плазматической реакции в онтогенезе поросят / А.А. Конопаткин // Индивидуальное развитие с.-х. животных и формирование их продуктивности. – Киев. - 1966. - С. 24-33.
82. Корнева, Е.А. Гормоны и иммунная система / Е.А. Корнева, Э.К. Шкинек. – Л.: Наука. - 1988. – 180 с.
83. Кравец, А.И. Современные методы повышения неспецифической резистентности / И.А. Кравец, С.Н. Антюганов, В.А. Балчугов // Материалы 35-й научно-практической конференции слушателей военно-медицинского института ФПС РФ при НГМА. – Н.Новгород. - 2001. – С.58-59.
84. Красочко П.А. Болезни крупного рогатого скота и свиней / П.А. Красочко, О.Г. Новиков, А.И. Ятусевич. - Минск: Технопринт. - 2003. - 462 с.
85. Криштофорова, Б.В. Особенности тканевых взаимоотношений в некоторых иммунокомпетентных органах неонатальных телят / Б.В. Криштофорова, В.В. Смоляк// Науковий вюник НАУ. - 1999. - №16. - С.113 - 117.
86. Криштофорова, Б.В. Статус организма и жизнеспособность новорожденных телят / Б.В. Криштофорова, Т.Р. Короблёва, П.Н. Гаврилин// Ветеринария. - 1994. - С.17 – 21.
87. Кузник, Б.И. Вилочковая железа как регулятор синтеза периферических пептидов, влияющих на иммунитет / Б.И. Кузник, В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон// Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1982. - N 3329. - Деп. в ВИНТИ 03.05.88. - 11 с.
88. Кузник, Б.И. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований / Б.И. Кузник, В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон. - СПб.: Наука. - 1998. - 310 с.
89. Кузник, Б.И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма / Б.И. Кузник, В.Н. Васильев, Н.Н. Цыбиков. - М.: Медицина. - 1989. - 320 с.

90. Кулаков, В.В. Влияние некоторых иммуномодуляторов на функциональную активность нейтрофилов здоровых доноров / В.В. Кулаков, Б.В. Пинегин // Иммунология. - 1997. – №5. – С. 44-47.
91. Кульберг, А.Я. Регуляция иммунного ответа / А.Я. Кульберг. – М.: Медицина. - 1986. – 223 с.
92. Курилов, Н.В. Изучение пищеварения у жвачных / Н.В. Курилов, Н.А. Севастьянов, В.Н. Коршунов // Методические указания. – Боровск. - 1975. - С. 17-18.
93. Кутиков, Е.С. Интегральная оценка статуса естественной резистентности в контексте многомерной статистики / Е.С. Кутиков, В.В. Захаров, И.В. Наумейко // Актуальные проблемы биологии в животноводстве: материалы четвертой Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика РАСХН Н.А. Шманенкова. – Боровск. - 2006. – С. 179-180.
94. Лебедев, К.А. Иммунограмма в клинической практике / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Наука. - 1990. – 224 с.
95. Лебенгарц, Я.З. Продуктивность, иммунологическая реактивность крупного рогатого скота в зависимости от фактора кормления / Я.З. Лебенгарц // С.-х. биология. - 1992. - №6. - С. 96 – 106.
96. Литвинова, Л.С. Морфометрические характеристики эозинофилов при описторхозной инвазии / Л.С. Литвинова, Ю.В. Колобовникова, Б.В. Шилов, Н.П. Чернышова, Е.С. Григорьева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2007. – №10. – С.6-9.
97. Лумбунов, С.Г., Игнатъев Р.Р. Изменения морфологического и биохимического состава крови телок с возрастом / С.Г. Лумбунов, Р.Р. Игнатъев // Аграрная наука. - 1999. - №4. - С. 24-25.
98. Лютинский, С.И. Патологическая физиология сельскохозяйственных животных / С.И. Лютинский. - М.: Колос. - 2001. - 496 с.
99. Малашко, В.В. Молозиво. Иммуноглобулины молозива / В.В. Малашко, Н.А. Кузнецов// Учеб. для вузов. - Гродно: ГГАУ. - 2010. - 98 с.

100. Малинин, В.В. Механизмы действия синтетических пептидных тимомиметиков: автореф. дис.... докт. мед. Наук / В.В. Малинин. - СПб. - 2001. - 40 с.
101. Маянский, А.Н. Очерки о нейтрофиле и о макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние. - 1989. – 344 с.
102. Маянский, А.Н. Реактивность нейтрофилов / А.Н. Маянский, А.Н. Галлиулин. – Казань: Издательство Казанского университета. - 1984. – 158с.
103. Меженин, Р.П. Иммуно-гормональный статус у поросят-гипотрофиков при лечении синтетическим тимогеном / Р.П. Меженин, Н.В. Безбородов // Зоотехния. - 2010.- №4. - С.27-28
104. Мейл, Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройтт. - М.: «Логосфера». - 2007. – 568с. - ISBN 978-5-98657-010-5; 978-0-323-03399-2.
105. Мечников, И.И. Лекции по сравнительной патологии воспаления / И.И. Мечников. – СПб. - 1892. – 148 с.
106. Митюшин, В.В. Диспепсия новорожденных телят / В.В. Митюшин. - М.: Агропромиздат. - 1989. - С. 89-90.
107. Михальцов, К.П. Физиологические особенности преджелудков у телят в связи с возрастом: автореферат/ К.П. Михальцов. – Оренбург. - 1971. – 26 с.
108. Мишанин, Ю.Ф. Иммунобиологические показатели крови коров и телят при нормировании селена в рационе / Ю.Ф. Мишанин // Вестник с.-х. науки. - 1992. – №2. – С. 86-91.
109. Мозжерин, В.И. Влияние биостимуляторов на естественную резистентность организма телят / В.И. Мозжерин, Р.Г. Камимулина, Ф.Ф. Асадулина [и др.] // Ветеринария. - 2000. № 6. – С. 38 – 41.
110. Морозов, В.Г. Выделение из костного мозга, лимфоцитов и тимуса полипептидов, регулирующих процессы межклеточной кооперации в системе иммунитета / В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон // Докл. АН СССР. - 1981. - Т. 261. - № 1. - С. 235 – 239.

111. Морозов, В.Г. Пептидные тимомиметики / В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон, В.В. Малинин. - СПб.- «Наука». - 2000. - 158 с.
112. Морозов, В.Г. Перспективы использования пептидных препаратов костного мозга и тимуса для регуляции защитных функций организма / В.Г. Морозов// Сб. Физиология и фармакология пептидов. – Чита. - 1985. - С. 58- 59.
113. Мотузко, Н.С. Неспецифическая резистентность овец в ранний постнатальный период / Н.С. Мотузко, Ю.И. Никитина// Физиология продуктивных животных решению продовольственной программы СССР: Материалы Всес. конф. – Тарту. - 1989. - Ч.1. – С.41-42.
114. Мушинский, Н.С. К вопросу о химических и ферментативных свойствах сычужного содержимого новорожденных телят в первые часы жизни / Н.С. Мушинский // Тезисы доклада научной конференции посвящённой 35-летию Оренбургского с.-х. института. - 1965.
115. Мушинский, Н.С. Секреторная функция сычуга у новорожденных телят / Н.С. Мушинский // Профилактика и лечение внутренних незаразных болезней с.-х. животных. – Рига. - 1966. - С. 211-221.
116. Мушинский, Н.С. Сычужное пищеварение в первые дни жизни / Н.С. Мушинский // Механизмы нейрогуморальной регуляции вегетативных функций. - 1970. – С. 112-113.
117. Найденов, Е.А. Применение синтетического тимогена для лечения свиноматок с острым послеродовым эндометритом / Е.А. Найденов, Н.В. Безбородов и др. // Животноводство России. - 2009.- С.53-54
118. Нейланд, Я.А. Изменение протеинограммы сыворотки крови у телят в молозивный период / Я.А. Нейланд, Р.Я. Беккере // Повышение резистентности животных в условиях их концентрации. – Рига. - 1982. – С. 27 – 31.
119. Никитин, В.Н. Труды Харьковского зоовет. института / В.Н. Никитин. – 1939. -Т.2. – С.62-69.

120. Никольский, В.В. Основы иммунитета сельскохозяйственных животных / В.В. Никольский. – М.: Колос. - 1968. – 224 с.
121. Никольский, И.С. Гормоны и другие биологически активные факторы тимуса / И.С. Никольский; под ред. Ю.А. Гриневича и В.Ф. Чеботарева // Иммунобиология гормонов тимуса. - Киев: Здоровье. - 1989. - С.7-28.
122. Овсянников, А.И. Основы опытного дела в животноводстве / А.И. Овсянников. – М.: Колос. - 1976. – 304 с.
123. Олейник, И.И. Экспериментальное и клиническое изучение иммунорегулирующего действия лизоцима / И.И. Олейник, А.Г. Пономарёва, В.Н. Царев, Н.В. Бородинов // Иммунология. - 1982. - № 3. – С. 78 – 81.
124. Пацула, Ю.И. Содержание Т- и В-лимфоцитов в крови телят после введения бруцелл / Ю.И. Пацула, Б.И. Кондауров // Ветеринария. - 1981. - №7. - С. 30-32.
125. Петров, Р.В. Полифункциональность пептидов костного мозга / Р.В. Петров, А.А. Михайлова, Л.А. Захарова // Пат.физиология и эксперимент.терапия. - 1986. - №1. - С.7-12.
126. Плященко, С.И. Естественная резистентность организма животных / С.И. Плященко, В.Т. Сидоров. – Л.: Колос. - 1979. – 184 с.
127. Плященко, С.И. Продолжительность подсосного выращивания телят на молочных фермах / С.И. Плященко, А.П. Голубицкий, А.М. Трофимов // Сб. тр. Белорусского НИИЖ. – Минск. - 1983. – Т. 24. – С. 136 – 141.
128. Придыбайло Н.Д. Иммунодефициты у сельскохозяйственных животных и птиц, профилактика и лечение их иммуномодуляторами / Н.Д. Придыбайло. - М. - 1991. - 45 с.
129. Проценко, В.А. Тканевые базофилы и базофильные гранулоциты крови / В.А. Проценко, С.И. Шпак, С.И. Лопенко. - М.: «Медицина». - 1987. - 128 с.
130. Пузик, В.И. Возрастное развитие зобной железы / В.И. Пузик // Возрастная морфология желез внутренней секреции. - М.: Наука. - 1951. - 17 с.

131. Решетников, И.С. Возрастная гистологическая структура вилочковой железы якутского помесного крупного рогатого скота / И.С. Решетников // Ученые записки ЯГУ. – Якутск. - 1967. - вып. 17. - С. 112-114.
132. Решетников, И.С. Морфологические исследования вилочковой железы северного оленя в онтогенезе: автореф. дис.... д-ра. вет. наук/ И.С. Решетников. - Московская вет. академия, 1979. - С. 17-20.
133. Рой, Дж. Х.Б. Выращивание телят / перевод с англ. Дж. Х. Б. Рой. – 1982. – 358 с.
134. Ройтт, А. Иммунология / пер. с англ. А. Ройтт, Дж. Бростофф, Д. Миел. – М.: МИР. - 2000. – 592 с.
135. Самбуров, Н.В. Физиологические и иммунологические аспекты применения иммуномодуляторов / Н.В. Самбуров // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. - 2006. - №1. - С. 41-43.
136. Сапов, И.А. Неспецифические механизмы адаптации человека / И.А. Сапов, В.С. Новиков. - Л.: Наука. - 1984. – С.116 - 198.
137. Свечин, К.Б. Возрастная физиология животных / К.Б. Свечин, И.А. Аршавский, А.В. Квасницкий [и др.]. - М.. - 1967. – 254 с.
138. Середа, А.Д. Иммуностимуляторы. Классификация, характеристика, область применения (обзор) / А.Д. Середа, В.С. Кропотов, М.М. Зубаиров // Сельскохозяйственная биология. - 2001. – №4. – С.83-86.
139. Сидоров, М.А. Профилактика колибактериоза телят / М.А. Сидоров, В.Н. Гущин // Ветеринария. - 1984. - №3. - С.41-43.
140. Сидоров, В.Т. Естественная резистентность телят при желудочно-кишечных заболеваниях / В.Т. Сидоров // Генетическая устойчивость с.-х. животных к заболеваниям. – 1983. – С. 30–31.
141. Сидоров, В.Т. Показатели неспецифической реактивности организма телят молочного периода в условиях комплекса / В.Т. Сидоров, А.П. Смелова, А. М. Романова [и др.] // Межвед. сб. трудов Белорусского НИИ ж-ва. – Минск. - 1982. - вып. 2. – С. 74–78.

142. Синещёков, А.Д. Биология питания с.-х. животных / А.Д. Синещёков. - М. - 1965. – 216 с.
143. Синичкин, А.А. Иммунология: основные понятия, термины и сокращения / А.А. Синичкин, А.Б. Сагакянц, Л.П. Лымарь – составители; под ред. В.В. Внукова// Словарь-справочник. – Ростов Н/Д: Издательство Ростовского университета. - 2006. – 256 с.
144. Сиротинин, Н. Н. Эволюция резистентности и реактивности организма / Н. Н. Сиротинин. - М.: Медицина. - 1981. - 236 с.
145. Скрипник, Э.П. Влияние некоторых цитомединов на естественную резистентность поросят разной степени физиологической зрелости: автореф....дисс.канд.вет.наук / Э.П. Скрипник. – Ленинград. - 1989. - 17 с.
146. Скрыбин, К.И. Ветеринарная энциклопедия / К.И. Скрыбин [и др.]. Советская энциклопедия. - 1976. - Т.6. - С. 141-148.
147. Смирнов, В.С. Клиническая фармакология тимогена / Монография; под ред. проф. В.С. Смирнова. – СПб. - 2004. – 106 с.
148. Смирнов, В.С. Тимоген в животноводстве и ветеринарии / В.С. Смирнов. – СПб. - 2005. – 36 с.
149. Смирнов, М.Н. Новое поколение иммуномодуляторов. Ронколейкин - интерлейкин-2 человеческий рекомбинантный дрожжевой / М.Н. Смирнов // СПб.. - 1998. - 45 с.
150. Солдатов, А.П. Биологические свойства и основы рационального использования молозива коров / А.П. Солдатов, Н.А. Эпштейн, К.Е. Эдель // Обзорная информация. – 1989. – С. 17-28.
151. Степаненко, Б.Н. Химия и биохимия углеводов / Б.Н Степаненко // Моносахариды. - М.: Высшая школа. - 1977. - 224 с.
152. Тимофеева, Г.А. Состояние неспецифической иммунологической реактивности при некоторых заболеваниях у детей / Г.А. Тимофеева, А.Д. Островский, Н.П. Журавлев // Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. – Омск. - 1976. – Вып. 4. – С. 80 – 81.

153. Урбан, В.П. Болезни молодняка в промышленном животноводстве / В.П. Урбан, И.А. Найматов. – М.. - 1984. – 207с.
154. Федоров, Ю.Н. Иммунологические основы и профилактические рекомендации по сохранению телят в первые дни жизни / Ю.Н. Федоров // Ветеринария. - 1988. - №1. - С.8.
155. Федоров, Ю.Н. Иммунопрофилактика болезней новорожденных телят / Ю.Н. Федоров // Ветеринария. - 1996. - №11. - С. 10 – 11.
156. Федоров, Ю.Н. Механизмы иммунологической защиты у новорожденных животных / Ю.Н. Федоров, М.Ю. Горбунова, В.Л. Солодовников, А.П. Головченко // Проблемы ветеринарной иммунологии. - 1983. - Т.57. - С. 61-65.
157. Федоров, Ю.Н. Иммунодефициты крупного рогатого скота: характеристика, диагностика и пути коррекции / Ю.Н. Федоров // Ветеринария сельскохозяйственных животных. - 2009. - №3. – С.4-8.
158. Федотова, Н.А. Адаптационно – иммунные процессы в патогенезе послеродовой патологии у коров и способы их коррекции: Дисс....канд. вет. наук / Н.А. Федотова, Кострома, 2004.
159. Филоненко, Л.С. Дифференциация и рост оболочек стенки сычуга у плодов и новорожденных телят / Л.С. Филоненко// Труды Алма-Атинского зоовет. института. - 1972. - Т.22. - С. 101 – 104.
160. Филоненко, Л.С. Многофункциональное развитие сычуга у крупного рогатого скота в течение утробной жизни: автореферат/ Л.С. Филоненко. – Омск. - 1968. – 25 с.
161. Фомина, Н.М. Возрастная анатомия лимфоидных органов птиц и млекопитающих в сравнительном аспекте / Н.М. Фомина, С.Б. Селезнев // Эколого-экспериментальные аспекты функционирования породной и возрастной морфологии домашних птиц. – Воронеж. - 1989. – С. 147 – 150.
162. Фриммель, Г. Иммунологические методы / Г. Фриммель. – Москва: Медицина. - 2007. – С.51-57.

163. Фурдуй, В.Ф. Становление иммунного статуса у телят в раннем постнатальном периоде / В.Ф. Фурдуй. - Институт физиологии АН Республики Молдова; Кишинёв, 1994 – 4с.
164. Хавинсон, В.Х. Влияние тималина и синтетического пептида тимуса на активность ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов в тимocyтах / В.Х. Хавинсон, А.В. Жуков, В.И. Дейгин, А.М. Коротков // Тез. докл. науч. конф. «Биохимия – медицине». - 1988. - С. 198-199.
165. Хавинсон В.Х. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения / В.Х. Хавинсон, В.Г. Морозов. - СПб.: Фолиант. - 2001. - 159 с.
166. Хавинсон В.Х. Тимоген. / В.Х. Хавинсон, Н.В. Синакевич, С.В. Серый. СПб. - 1991. - 46 с.
167. Хавинсон, В.Х. Пептидные биорегуляторы и старение / В.Х. Хавинсон, В.Н. Анисимов. – СПб.: Наука. - 2003. – 223 с.
168. Хаитов, Р.М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин Б.В.// Иммунология. - 2000. - № 5. - С. 4-7.
169. Хаитов, Р.М. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин Б.В. – М.: Фармарус Принт. - 2005. – 28с.
170. Харитонов, Л.В. Влияние препаратов аминокислот на функциональное состояние и неспецифическую резистентность организма телят / Л.В. Харитонов, И.Л. Кузнецов, Д.Е. Пронькин, В.И. Великанов // Труды ВНИИФБиП. – Боровск. - 2002. – Т.41. – С. 83-96.
171. Харитонов, Л.В. К вопросу об участии аминокислот в регуляции пищеварения, межклеточного обмена и резистентности молодняка крупного рогатого скота / Л.В. Харитонов, В.А. Матвеев, В.И. Великанов // Тезисы докладов 18-го съезда физиол. об-ва им. И.П. Павлова. – Казань. - 2001. – С. 447-448.
172. Харитонов, Л.В. Участие аминокислот в формировании естественной резистентности телят / Л.В. Харитонов, В.В. Ванюхин, В.И. Великанов,

- И.С. Шумов, М.А. Маслова // Актуальные проблемы биологии в животноводстве: материалы 4-ой Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика РАСХН Н.А. Шманенкова. – Боровск. - , 2006. – С. 348-349.
173. Храбустовский, И.Ф. Динамика показателей неспецифического иммунитета организма коров симментальской породы / И.Ф. Храбустовский// Проблемы иммунитета с.-х. животных. – 1996. – С. 450 – 464.
174. Хруцкий, Е.Т. Образование, развитие и функциональная деятельность желудка жвачных животных в эмбриональном периоде / Е.Т. Хруцкий // Труды Оренбургского отделения Всесоюзного физиологического общества им. И.П. Павлова. - 1964. - Вып. 3. – С. 28-33.
175. Чапанов, С.-Х. С. Особенности течения раневого процесса у крупного рогатого скота при различных состояниях иммунологического статуса: автореф. дис.... канд. вет. наук / С.-Х. С. Чапанов. - СПб. - 1991. - 17 с.
176. Чекишев, В.М. Количественное определение иммуноглобулинов в сыворотке крови животных / В.М. Чекишев // Метод. Рекомендации. – Новосибирск. - 1977. - 21 с.
177. Черешнев, В.А. Физиология иммунной системы и экология / В.А. Черешнев, Н.Н. Кеворков, Б.А. Бахметьев [и др.] // Иммунология. - 2001. – №3. – С. 12-16.
178. Чумаченко, В. Резистентність тварин і фактори що впливають на її стан. / В. Чумаченко// Ветеринарна медицина України. - 1997. – №3. – С. 23–25.
179. Шамберев, Ю.Н. Рост и обмен веществ у телят при разных методах введения гистидина / Ю.Н. Шамберев, И.С. Иванов, В.И. Гаврищук и др.// Известия ТСХА. - 1996. - Вып. 4. - С. 163-172.
180. Шарандак, В.И. Возрастная, видовая, адаптационная морфология животных / В.И. Шарандак, А.М. Никитенко, А.М. Суркина // Материалы II региональной конференции морфологов Сибири и Дальнего Востока. - Улан – Уде. - 1992. - С. 118.

181. Шибалова, Т.А. Способы профилактики паразитарных болезней с использованием интерлейкина-1 / Т.А. Шибалова, С.А. Кетминский, А.С. Симбирцев, И.И. Бочкарев // Новые фармакологические средства в ветеринарии: тез. док. 2-ой Международной межвузовской научн. – практ. конф. – Ленинград. - 1992. – С. 96-97.
182. Шибалова, Т.А. Использование цитокинов в ветеринарной медицине / Т.А. Шибалова, С.А. Кетминский, А.С. Симбирцев, И.И. Бочкарев, Л.Н. Владимиров // Новые фармакологические средства в ветеринарии: тез. док. 2-ой Международной межвузовской научн. – практ. конф. - Ленинград.– 1990. – С. 81-82.
183. Шиндин, С.М. Возрастная инволюция зубной железы с.-х. животных: диссертация / С.М. Шиндин. - Саратов. - 1946.
184. Шпаков, А.О. Пептидная наностратегия – новое направление в молекулярной эндокринологии / А.О. Шпаков // Инновации. - 2008. - №6. – С. 80-83.
185. Щетинов, Л.А. Анатомические компоненты камер желудка крупного рогатого скота красной степной породы в онтогенезе / Л.А. Щетинов // Научные исследования по животноводству и птицеводству; научные труды Омского с.-х. института.– 1975. – Т.128. – С.15-22.
186. Яковлев, Г.М. Резистентность, стресс, регуляция / Г.М. Яковлев, В.С. Новиков, В.Х. Хавинсон. - Ленинград: Наука. - 1990. - 238 с.
187. Яковлева, В.И. Расшифровка структуры лизоцима / В.И. Яковлева // Природа. - 1966. – №5. – С. 58 – 63.
188. Ярилин, А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М.: «Медицина». - 1999 - 607 с.
189. Anderson, I.C. Cell Immunol / I.C. Anderson. – 1977. - №1. - P.145 – 155.
190. Berrige, N.S. Цитата по К. Хилл, 1964 / N.S. Berrige, J.G. Davis, S.K. Kon, F.R. Spartling. - 1943.
191. Bush, L.J. Absorbtion of colostr al immunoglobulins inn newborn calves / L.J. Bush, J.E. Stalei// J. Dairy Sci. - 1980. - V.63.- № 4. - P.672-680.

192. Carr, J. The biology of macrophages / J. Carr// Clin, and Invest. Med. - 1978. - V. 1. - № 2. - P. 59-69.
193. Chen, R.F. Fluorescence of triptophan dipeptides: correlations with the rotamer model / R.F. Chen, J.R. Knutson, H. Ziffer, O. Potter // Biochemistry. - 1991. - Vol.30. - № 21. - P.5184-5195.
194. Coomsa, J. The thymic hormones / J. Coomsa// Hormones. - 1971. - Vol. 2. - № 4. - P. 226-255.
195. DiCarlo, F.J. On the component of zymosan / F.J. DiCarlo, J.K. Fiore // Science. -, 1958. – Vol.127. – P. 756-757.
196. Elson, C., Bredley J. J-he immunocyto-adhearence of Rh (D) positive erithrocytes to mononucleated cells from the blood of rhesus isoimmunised individuelles / C. Elson, J. Bredley // Arch. Allergy and Ahhl Immunol. - 1977. – V. 40. – № 2. – P. 382-397.
197. Fabry, Z. Nervous tissue as an immune compartment: The dialect of the immune response in the CNS / Z. Fabry, C.S. Raine, M.N. Hart // Immunol. Today. - 1994. - Vol. 15. - № 5. - P. 218-224.
198. Gee, N.S. Proteins of the kidney microvillar membrane. Enzymic and molecular properties of aminopeptidase W / N.S. Gee, A.J. Kenny // Biochem J. - 1987. - Vol. 246. - № 1. - P. 97-102.
199. Geene, J.J. De kwaliteit van het colostrum in relatie tot neonatale diarree bij kalveren tengevolge van enteropathogene Escherichia coli / J.J. Geene // Tijdschr. Diergeneesk. - 1985. - T. 110. - №9. - P. 345-355.
200. Hardebo, J.E. Barrier mechanisms for neurotransmitter monoamines and their precursors atthe blood-brain interface / J.E. Hardebo, C. Owman // Ann Neurol 8 (1). - 1980. - P. 1–31.
201. Hilbe, M. Comparison of five diagnostic methods for detecting bovine viral diarrhea virus infection in calves / M. Hilbe, H. Stalder, E. Peterhans [et al.] // Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. - 2007. - Vol. 19. - P. 28-34.
202. Hill, K.S.Q. The glande of the mucous membrane of the goat abomasums / K.S.Q. Hill. – J. Anat. - 1951. – P. 85, 215.

203. Homan, Al. Dg. The Babcock Institute for International Dairy Research and Development University of Wisconsin Madison / Al. Dg. Homan, M. Battio // Wisconsin. – USA. - 1994. – P.23-30.
204. Jacson, M.C. A fluorimetric assay for aminopeptidase W / M.C. Jacson, Y. Choudry, A. Burne [et al.] // Biochem J.- 1988. - Vol. 253. - № 1. - P. 299-302.
205. Kim, I. Colostral Milchaufnahme neugeborener Kalber in der MutterKuhhaltung / I. Kim, F. Schmidt, H. Langhols [et al.] // Geitshzizift. F. Tierzuchtungs Biologie. - 1983. - Bolf. 100. - №3. - S. 187-195.
206. Kornell, L. On the effects and mechanism of corticosteroids in normal and neoplastik target tissues findes and hypothesis with a review of information on intracellular steroid receptors in general / L. Kornell // Acta Endocrinol. - 1973. – Vol. 78. - №7. – P.45.
207. Kovacik, J. The effect of brea on interior milien in dairy cows / J. Kovacik, P. Cupka, Z. Salagova// Zivoc. Vyroba. - 1998. –Vol. 43. - № 9. - P. 407.
208. Lincoff, W.D. The bovine Kemplement System. In: The ruminant immuns system / W.D. Lincoff, R.P. Triglis. - Ed, by Butler I.E.- 1981. - №4. - P. 433.
209. Logan, E.F. Serum immunoglobulin levels in suckled but calves / E.F. Logan, T. Gibson// Vet. Ree. - 1975. - №12. - P. 229-230.
210. Logan, E.F. Studies on the calf to colibacillosis / E.F. Logan, W.J. Penhale// Veter. Ree. - 1971. - V.89. - №11. - P. 648-652.
211. Mc. Donald, J.W. Biochem / J.W. Mc. Donald. – 1952. – Vol. 51. – №6. – P. 86-90.
212. Mc Donald, J. W. Biochem / J.W. Mc. Donald. – 1948. – Vol.42. – №4. – P. 584-587.
213. Meyer, F. Der Einflubs einer restriktiven Fütterung auf Parameter des Blutserums wachsen der Rinder / F. Meyer, B. Senft, U. Manteuffel// Luchtungskunder, 1974. – Bd.46. - y.5. – P.339-349.
214. Rollinghoff, M. Interleuhin ihre rolle und Wirkuhg be der immunologischen Adwecherreaction / M. Rollinghoff// Allergologic. - 1983. – V.6. – № 11. – P. 397-400.

215. Sato, H. Plasma metabolite levels and relations to weight gain in young Japanese Shorthorn calves / H. Sato, Y. Nagamine, Hayashi // Japan. J. Zootechn. Sci. - 1989. – №.60, 7 - P. 644-647.
216. Skrzypczak, W. Circadian variations in biochemical indices of blood in calves in early postnatal period / W. Skrzypczak, E. Skotnica, M. Ozgo // Folia Univ. Agr. Stetin. Zootechn. - 1988. – №.36. - P.39-44.
217. Sommerville, R.S. (1956) Цит. по K.S. Hill (1961).
218. Stott, G.H. Selective absorption of immunoglobulin M in the newborn calf / G.H. Stott, B.E. Menefee // J. Dairy Sci. - 1978. - V. 61. - № 4. - P. 461-466.
219. Synge, R. L. M. Nutz / R. L. M. Synge, J.Brit. – 1952, – №6. – P. 100-104.
220. Szekerke, M. Investigation of the interaction of dipeptides with nucleic acids. III. Comparison of melting temperature, equilibration dialysis and spectrofluorimetric studies / M. Szekerke, J. Erchegyi// Acta chim.Acad.sci.Hung. - 1980. - Vol.105. - №4. - P.269-281.
221. Szekerke, M. Investigation of the interaction of triptophan-containing dipeptides with nucleic acids by fluorescence spectroscopy / M. Szekerke, J. Erchegyi// Acta chim.Acad.sci.Hung. - 1975. - Vol.87. - № 3. - P.293-300.
222. Tizard, J. Veterinary Immunology / J. Tizard. – Philadelphia, London, Toronto, 1987. – 483 p.
223. <http://www.reles.ru/> - РЕестр ЛЕкарственных Средств [Электронный ресурс].
224. <http://www.rlsnet.ru/> - Справочник лекарств РЛС [Электронный ресурс].

ПРИЛОЖЕНИЯ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор по учебно-методической
работе ФГБОУ ВО «Нижегородская
государственная академия»
сельскохозяйственная



к.э.н., доцент

Г.В. Жданкин

АКТ от 14 апреля 2016 года

об использовании результатов диссертационной работы

А.И. Мосеевой в учебном процессе академии

Мы, нижеподписавшиеся, начальник учебно-методического управления ФГБОУ ВО «НГСХА» Е.В. Медова, декан ветеринарного факультета ФГБОУ ВО «НГСХА» к.в.н., доцент Чвала А.В., зам. декана по учебно-методической работе ФГБОУ ВО «НГСХА», к.в.н., доцент Вавина О.В., составили настоящий акт о том, что полученные результаты, отраженные в диссертационной работе А.И. Мосеевой внедрены в учебный процесс по курсу «Ветеринарная фармакология с токсикологией» кафедры «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни» и по курсу «Физиология и биохимия животных» кафедры «Физиология и биохимия животных» с апреля 2016 года.

В диссертационной работе А.И. Мосеевой дается научное обоснование влияния препаратов тимогена, ронколейкина и нуклеиновых кислот на физиологическое состояние и неспецифическую резистентность организма телят в постнатальный период развития.

Впервые изучено сравнительное действие препарата ронколейкина и тимогена, сочетания тимогена с деринатом и солей ДНК и РНК на физиологическое состояние телят молочного периода выращивания и становление у них неспецифической резистентности.

Препарат тимоген повышает интенсивность всасывания колостральных иммуноглобулинов в кишечнике новорожденных телят, уровень Т- и В-

лимфоцитов в крови, увеличивает фагоцитарную, бактерицидную и лизоцимную активность крови, среднесуточный прирост живой массы.

Парентеральное введение тимогена и его сочетания с деринатом, а также препарата ронколейкина и смеси нуклеиновых кислот телятам 20-30 дневного возраста, стимулирует становление неспецифической резистентности телят, их рост и развитие.

В диссертационной работе изложены и апробированы данные экспериментальных исследований, которые позволяют расширить и углубить современные представления о влиянии этих препаратов на стимуляцию неспецифической резистентности телят, их рост и развитие.

Вышесказанное послужило основанием для внедрения результатов научных исследований А.И. Мосеевой в учебный процесс академии. Они используются в ходе чтения лекций и при проведении лабораторно-практических занятий со студентами по курсу «Ветеринарная фармакология с токсикологией» и «Физиология и биохимия животных».

Начальник учебно-методического
управления ФГБОУ ВО «НГСХА»
Е.В. Медова

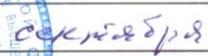
Декан ветеринарного факультета
ФГБОУ ВО «НГСХА» к.в.н., доцент
Чвала А.В.

Зам. декана по учебно-методической
работе ФГБОУ ВО «НГСХА», к.в.н.,
доцент Вавина О.В

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Утверждаю

Проректор по учебной и воспитательной
работе ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ
профессор  А.Х. Волков

« 01 »  2016 г.



Справка

выдана для представления в совет по защите докторских и кандидатских диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - Физиология о том, что научные положения кандидатской диссертации аспиранта кафедры: «Анатомия, хирургия и ВНБ» ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия» Мосеевой Алены Игоревны по теме: «Физиологическое состояние и неспецифическая резистентность у телят при применении тимогена, ронколейкина и нуклеиновых кислот», используются при проведении лабораторно-практических занятий и чтении лекций на кафедрах физиологии и патологической физиологии, фармакологии и токсикологии факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ.

Декан факультета ветеринарной медицины
ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ
профессор



А.К. Галиуллин

«Утверждаю»
Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»
П.В. Сенин
«27» сентября 2016 г.



КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Научные положения кандидатской диссертации Мосеевой Алены Игоревны на тему: «Физиологическое состояние и неспецифическая резистентность у телят при применении тимогена, ронколейкина и нуклеиновых кислот» рассмотрены на заседании кафедры морфологии, физиологии и ветеринарной патологии (протокол № 2 от «23» сентября 2016 г.) и приняты к использованию в учебном процессе и НИР в нашем ВУЗе.

Зав. кафедрой морфологии, физиологии
и ветеринарной патологии
доктор биол. наук, профессор



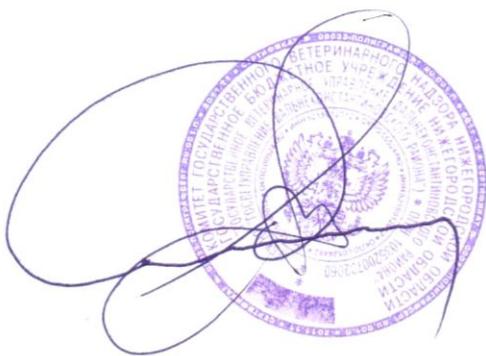
А.С. Зенкин

СПРАВКА

Дана аспиранту кафедры «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни» Нижегородской государственной сельскохозяйственной академии Мосеевой Алене Игоревне о том, что основные положения и выводы, изложенные в диссертации «Физиологическое состояние и неспецифическая резистентность у телят при применении препаратов тимогена, ронколейкина и нуклеиновых кислот», используются в практической деятельности ветеринарных специалистов Д-Константиновского района Нижегородской области.

Главный ветеринарный врач, кандидат ветеринарных наук, руководитель ГБУ НО "Государственное ветеринарное управление Дальнеконстантиновского района" Нижегородской области

Семьяшов Виктор Васильевич



07.09.16г

Утверждаю
Проректор по учебной и методической
работе ФГБОУ ВО Чувашская ГСХА
доцент _____ Корнилова Л.М.
«09» сентября 2016 г.



Справка

выдана для представления в совет по защите докторских и кандидатских диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - Физиология о том, что научные положения кандидатской диссертации аспиранта кафедры «Анатомия, хирургия и ВНБ» ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия» Мосеевой Алены Игоревны по теме: «Физиологическое состояние и неспецифическая резистентность у телят при применении тимогена, ронколейкина и нуклеиновых кислот» используются при проведении лабораторно-практических занятий и чтении лекций по дисциплине «Физиология и этология животных» на кафедре морфологии, акушерства и терапии факультета ветеринарной медицины и зоотехнии ФГБОУ ВО «Чувашская государственная сельскохозяйственная академия».

Декан факультета
ветеринарной медицины и зоотехнии
ФГБОУ ВО Чувашская ГСХА
доцент


Тобоев Г.М.