

КАЗАНСКИЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА ВЕТЕРИНАРНЫЙ
ИНСТИТУТ ИМЕНИ Н.Э.БАУМАНА

На правах рукописи

НИКИТЕНКО АНАТОЛИЙ МЕФОДЬЕВИЧ

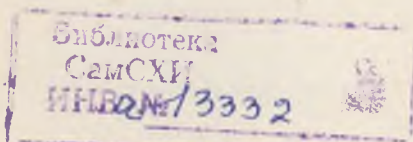
УДК 619:616-005.446/616-
074.

РОЛЬ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ
В КОРРЕКЦИИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОС-
ТИ И В ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ ЖИВОТНЫХ

16.00.03 Ветеринарная микробиология,
вирусология, эпизоотология,
микология и иммунология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени доктора
ветеринарных наук



Казань 1990

✓
Работа выполнена на кафедре зоогигиены и основ ветеринарии Белодерковского сельскохозяйственного института им. П.Л. Погребняка.

Официальные оппоненты:

Заслуженный деятель науки ТАССР, доктор ветеринарных наук, профессор Н.З. Хазипов.

Заслуженный деятель науки ТАССР, доктор ветеринарных наук, профессор Р.Х. Юсупов,
доктор ветеринарных наук, профессор Г.А. Симонян
Ведущая организация — Украинская ордена Трудового

Красного Знамени сельскохозяйственная академия

Защита состоится 17 12 1990 г. в 10 час.
на заседании специализированного совета Д-120.22.01 при
Казанском ордена Ленина ветеринарном институте имени Н.Э.
Баумана (420074, г. Казань, 74, Ветеринарный институт)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казанского ордена Ленина ветеринарного института имени Н.Э. Баумана.

Автореферат разослан 14 11 1990 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
доцент

В.И. Угрюмов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

1.1. Актуальность проблемы Реализация продовольственной программы возможна при условии увеличения животноводческой продукции. Однако решение этого вопроса только экстенсивным путем осуществить невозможно. Интенсивный путь ведения животноводства и повышение его продуктивности предусматривает прежде всего профилактику заболеваний, в том числе и гемобластозов крупного рогатого скота.

Для реализации этой обширной задачи необходимо интенсифицировать исследования по созданию высокоэффективных средств и методов диагностики, профилактики и лечения животных, в том числе с использованием достижений биотехнологии, разработать эффективную систему профилактических, санитарных и зоогигиенических мероприятий, позволяющих обеспечить ветеринарное благополучие хозяйств, защиту окружающей среды, получение высококачественной продукции (Урбан В.П., 1985).

Исключительно важное место в решении этих задач принадлежит иммунологии (Шишков В.П., 1979). Применение различных препаратов позволяет поддерживать иммунный гомеостаз в пределах физиологической нормы, что имеет решающее значение при профилактике заболеваний организма и прежде всего онкогенной природы, в том числе и гемобластозов (Гаврилов О.К., Шишков В.П., 1983, Лебедев Е.А. и др. 1984, Лозовой В.П., 1987).

Широкое распространение лейкозов среди крупного рогатого скота, а также отсутствие эффективных мер профилактики и ранней диагностики приводят к дальнейшему распространению болезни и наносит большой экономический ущерб (Васильев Н.Т., Румянцев Н.В., Черняк В.З., 1966, Кудрявцева Т.П., 1977, Шишков В.П., Бурба Л.Г., 1977, Салимов Х.С., 1982, Кукайн Р.А., Нагаева Л.И., 1982; Бусол В.А., 1982, Смирнов П.Н., 1983, Симонян Г.А., 1985, Томашюнас В.И., 1985, Нахмансон В.М., 1986 и др.) Учитывая, что существующие мероприятия, направленные на профилактику и лечение гемобластозов, не позволяют получить желаемого результата, ведутся поиски новых путей снижения заболеваемости животных.

Среди новых перспективных направлений работ по

бе с гемобластозами является использование естественных и искусственных иммуномодуляторов.

К естественным иммуномодуляторам относятся: гуморальные факторы тимуса (тимозины, тималин, Т-активин, тимопоэтин, лимфоцитозстимулирующее вещество, вилозен, гомотин и др.), костномозговой стимулятор антителопродуцентов, ряд биологически активных веществ тканевых препаратов, интерфероны, простагландины, липополисахариды бактериальных клеток: кишечной палочки, коринебактерий, ВДЖ и др. (Васильченко В.А., 1976, Валуева Т.К., Малежов В.А., 1976, Чеботарев В.Ф., 1979, Петров Р.В., 1980, Арион В.Я., 1981, Малежов В.А., 1982, Петров Р.В., Михайлова А.А., 1984, Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., 1984, Кузнецов В.П., Спивак Н.Я., 1987 и др.). К искусственным иммуномодуляторам относятся производные имидазола (лева мизол, камизол), пиримидины пурины, искусственные вакцины алкилизифосфолипиды и другие соединения (Пар А., 1980, Лазарева Д.И., Алексин Е.К., 1985, Гюллинг Э.В. и др., 1985, Verhaspen H. et al., 1973 и др.)

Иммуномодуляторы способны изменить иммунологический ответ путем прямого или косвенного воздействия на иммунокомпетентные клетки и продукты их жизнедеятельности. С помощью иммуномодуляторов можно целенаправленно влиять на разные этапы иммунологического ответа: пролиферацию клеток гемо- и лимфопоэза, дифференциацию и специализацию претимических и посттимических клеток Т-системы, соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, активацию функций макрофагов и естественных киллеров, подготовку соответствующих клеток организма к продукции интерферонов, индукции различных медиаторов и т.д. (Фомина В.Г., Давыдова Т.В., 1980, Валуева Т.К., Чеботарев В.Ф., 1982, Никольский И.С. и др., 1985, Ломакин М.С., Бочко Г.М., 1987, Кузник Б.И. и др., 1989, Matheson D.S., 1988, Siegel U.P., 1988).

Известно, что развитие гемобластозов характеризуется отклонениями многих показателей иммунного гомеостаза. Поэтому использование иммуномодуляторов для профилактики и лечения заболеваний онкогенной природы, в том числе и гемобластозов представляется весьма перспективными (Маркова Т.П. и др. 1987, Никольский И.С., 1988).

Вышеизложенные соображения послужили основанием для формулировки цели данной работы.

1.2. Цель работы. Разработка способов коррекции иммунобиологической реактивности сельскохозяйственных животных с помощью иммуномодуляторов, профилактики инфицирования ВЛКРС и развития гемобластозов крупного рогатого скота.

З а д а ч и :

1. Изучить иммунологический статус условно здоровых животных и отклонения иммунологических показателей при инфицировании ВЛКРС и заболевании гемобластозов крупного рогатого скота.

2. Выяснить влияние естественных (тимозина 5, ЛСВ, интерферона) и искусственных (камизол) иммуномодуляторов на иммунную систему лабораторных и сельскохозяйственных животных.

3. Установить действие иммуномодуляторов как средства профилактики инфицирования лабораторных животных и крупного рогатого скота вирусом лейкоза.

4. Определить влияние гомологичного интерферона на развитие лейкозного процесса крупного рогатого скота.

5. Разработать технологию получения гомотина и изучить его влияние на иммунную систему и продуктивность животных.

Исследования проводили в соответствии с планом решения научно-технической проблемы 0.69.05 "Разработать и внедрить в практику систему государственных мероприятий по эффективной профилактике, лечению и снижению заболеваемости и депрессиями кроветворения и лейкозами человека, сельскохозяйственных животных и птиц", частью которой и является настоящая работа.

1.3. Научная новизна результатов исследований. Впервые:

- разработана технология получения препарата гомотина с сингенным действием на метаболизм за счет содержания в нем биогенных стимуляторов и на состояние иммунной системы за счет гуморальных факторов вилочковой железы;
- установлено иммуномодулирующее действие отечественного препарата-камизола, в результате чего установлено его

преимущества перед импортным иммуномодулятором — левamisолом,

— определены иммуномодулирующие характеристики действия естественных (гомотина, тимозина 5, ЛСВ) и искусственных (камизола) иммуномодуляторов. Корректирующее действие изучаемых иммуномодуляторов проявляется в зависимости от состояния иммунной системы животного и дозы препарата, при этом отмечена прямая активация пролиферации и созревания лимфоцитов Т-системы и косвенное воздействие на В-систему. Установлено, что гомотин, не являясь сам индуктором интерферона, а способствует активации интерферонных систем организма сельскохозяйственных животных,

— выявлено профилактическое действие иммуномодуляторов на лабораторных и сельскохозяйственных животных при инфицировании их онкогенными вирусами. Активация клеточного иммунитета и особенно повышение уровня титра эндогенного интерферона в организме профилактирует развитие вирусной инфекции и трансформации нормальной клетки в онкогенную:

— изучено действие гамма-интерферона крупного рогатого скота на активацию иммунной системы молодняка сельскохозяйственных животных и большого гемобластозом крупного рогатого скота, В ходе исследований иммунной системы больных лимфолейкозом крупного рогатого скота при воздействии гамма-интерферона выявлена возможность нормализовать клеточный иммунитет, особенно соотношения теофиллинрезистентных и теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов, что позволяет достичь длительной ремиссии.

1.4. Теоретическая значимость работы. Выявления уровня отклонений в показателях клеточного и гуморального иммунитета послужило основой для коррекции иммунологической реактивности сельскохозяйственных животных, особенно молодняка, профилактики первичных и вторичных иммунодефицитов. Дано теоретическое обоснование применения гомотина как препарата, обладающего сингенным действием: активирует метаболизм организма за счет биогенных стимуляторов и иммунную систему за счет наличия гуморальных факторов вилочковой железы. Определение особенностей воздействия естественных (тимозин 5, ЛСВ, гомотин, гамма-интерферон) и ис-

куственных (камизол) иммуномодуляторов служат теоретической основой для разработки мероприятий, направленных на профилактику развития иммунодефицитных состояний животных, особенно молодняка, повышения устойчивости к инфицированию их микроорганизмами и вирусами в том числе и ВЛКРС и трансформации нормальной клетки в опухолевую.

Теоретическое значение проведенных исследований заключается также в расшифровке способа активации иммунологической реактивности организма, особенно противовирусного и противоопухолевого иммунитета.

1.5. Практическая ценность работы. На основании результатов исследований разработано:

1. Техническое условие ТУ 10.07.160 на "гомотин", утвержденное ГУВ при Государственной комиссии Совмина СССР по продовольствию и закупкам от 22.12.1989г.

2. "Наставление по применению гомотина в качестве иммуномодулятора и биостимулятора", утвержденное ГУВ при Государственной комиссии Совмина СССР по продовольствию и закупкам от 9.01.1990г.

3. Техническое условие ТУ 10.07.08-90 на "камизол", утвержденное ГУВ при Государственной комиссии Совмина СССР по продовольствию и закупкам от 22.02.1990г.

4. Наставление по применению камизола в качестве иммуномодулятора естественной резистентности сельскохозяйственных животных", утвержденное ГУВ при Государственной комиссии Совмина СССР по продовольствию и закупкам от 22.02.1990г.

5. "Способ повышения продуктивных качеств сельскохозяйственных животных и птиц" Заявка № 4068618/15. Положительное решение от 29 июня 1989г.

6. "Способ лечения трансмиссивного гастроэнтерита поросят-сосунов" Заявка № 4439024/15. Положительное решение от 18 июля 1989г.

7. "Способ лечения колибактериоза поросят и телят" Заявка № 4693491/13. Положительное решение от 27 октября 1989г.

7. Способ лечения колибактериоза поросят и телят" Заявка № 469349/13. Положительное решение от 27 октября 1989г.

8. "Способ выращивания поросят в условиях промышленной технологии". Авторское свидетельство № 1506638 от 8 мая 1989г.

9. Материалы исследований включены в лекционный курс по гигиене сельскохозяйственных животных и иммунологии для студентов очного и заочного обучения, а также слушателей факультета повышения квалификации Белоцерковского СХИ им. П.Л. Погребняка.

10. Предложенные способы повышения иммунобиологической реактивности и продуктивности сельскохозяйственных животных внедрены в хозяйствах Киевской и Черкасской областях на 11851 голове крупного рогатого скота и 54177 головах свиней. Фактическая экономическая эффективность на одно животное составило 32,61 руб. для крупного рогатого скота и 6,57 руб. для свиней. За период с 1981 по 1988гг. общая экономическая эффективность составила 836741 руб.

1.6. Основные положения, выносимые на защиту.

1. Теоретические основы использования иммуномодуляторов при профилактике инфицирования животных онкогенными вирусами и развития онкогенного процесса.

2. Иммунокорректирующая характеристика отечественного препарата-камизола при профилактике гемобластозов.

3. Схемы применения естественных (тимозин 5, ЛСВ, гомотин, гамма-интерферон) и искусственных (камизол) иммуномодуляторов для профилактики развития иммунодефицитных состояний сельскохозяйственных животных, особенно молодняка.

4. Технология получения комплексного препарата из вилочковой железы-гомотина.

5. Системы профилактических мероприятий, направленных на повышение устойчивости сельскохозяйственных животных к инфицированию их ВЛКРС.

1.7. Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

1. Второй Всесоюзной конференции молодых ученых по ветеринарии, Москва, 1971.

2. Всесоюзном симпозиуме по проблеме лейкозов сельскохозяйственных животных. Харьков, 1972.

3. Научных конференциях Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института (СКЗНИВИ). Новочеркасск, 1972-1978 г.г.

4. Всесоюзной конференции "Вирусологические аспекты изучения лейкозов". Рига, 1973.

5. Научно-производственном совещании по проблеме лейкозов сельскохозяйственных животных зоны Северного Кавказа. Новочеркасск, 1974.

6. Научно-методическом семинаре "Состояние научных исследований по проблеме лейкозов сельскохозяйственных животных". Москва, ВИЭВ, 1975.

7. У1 Всесоюзной научно-методической конференции патологической анатомии сельскохозяйственных животных. Таллин, 1975.

8. Научной конференции Волгоградского СХИ, Волгоград 1976.

9. Республиканской научно-производственной конференции "Меры борьбы с лейкозом крупного рогатого скота". Белая Церковь, 1976.

10. Всесоюзной научной конференции, посвященной 100-летию экспериментальной онкологии "Проблемы экспериментальной онкологии и лейкозов человека и животных". Москва, 1976.

11. Научной конференции Харьковского зооветеринарного института. Харьков, 1978

12. Научных конференциях Белоцерковского СХИ им. П.Л.Погребняка. Белая Церковь, 1978-1989г.г.

13. Всесоюзной конференции "Распознавание и меры борьбы с лейкозами человека и животных." Белая церковь, 1982

14. Научной конференции "Проблемы ветеринарной иммунологии". Москва, 1982.

15. Республиканской конференции "Ветеринарные проблемы индустриального животноводства". Тарту, 1983.

16. Расширенном заседании Совета по селекции и гибридизации сельскохозяйственных животных "Генетическая устойчивость сельскохозяйственных животных к заболеваниям". Куйбышев, 1983.

17. Научной конференции "Применение тканевых препаратов по В.П. Филатову", Одесса, 1983.

18. Всесоюзной научной конференции "Иммунология и иммунотерапия лейкозов человека и животных. Самарканд, 1984.

19. Межреспубликанской научно-практической конференции "Профилактика и лечение незаразных болезней в промышленном животноводстве". Рига, 1986.

20. Расширенном заседании Совета по селекции и гибридизации животных на устойчивость к болезням в условиях промышленной технологии". Липецк, 1986.

21. Всесоюзной научной конференции "Проблемы диагностики, терапии и профилактики незаразных болезней сельскохозяйственных животных в промышленном животноводстве". Воронеж, 1986.

22. Республиканской научно-производственной конференции "Повышение эффективности ветеринарного обслуживания промышленного свиноводства". Киев, 1987.

23. У Украинском биохимическом съезде. Ивано-Франковск, 1987.

24. Расширенном заседании Совета по селекции и гибридизации животных при Президиуме ВАСХНИЛ и Ученого совета Всероссийского научно-исследовательского института племенного дела "Селекция сельскохозяйственных животных на устойчивость к болезням и повышение резистентности в условиях промышленной технологии". Кострома, 1988.

25. Всесоюзной научно-технической конференции "Применение биотехнологии в животноводстве, растениеводстве и ветеринарной медицине." Москва-Ленинград, 1988.

26. Всесоюзной научной конференции "Актуальные вопросы диагностики заболеваний системы крови." Москва (Сухуми), 1988.

27. Всесоюзной научно-практической конференции "Интенсификация сельскохозяйственного производства в условиях радикальной экономической реформы". Сумы, 1989.

1.8. Реализация результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 105 работ, в том числе 54 статьи, 39 тезисов, 12 информационных листов. Получено 3 положительных решения на изобретения.

1.9. Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из "Введения", 6 глав, "Общего заключения", "Выводов" и "Списка литературы", изложена на 271 странице машинописного текста (без списка литературы), иллюстрирована 109 таблицами и 8 рисунками, список цитируемой литературы включает 525 источников.

2. Материалы и методы исследования

Исследования выполнены с 1976 по 1989 годы в условиях лаборатории по изучению лейкоза крупного рогатого скота Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института и лаборатории кафедры зоогигиены и основ ветеринарии Белоцерковского сельскохозяйственного института им. П.Л. Погребняка. Отдельные виды исследований проводили в лаборатории эндокринной регуляции иммуногенеза Киевского научно-исследовательского института эндокринологии и обмена веществ МЗ УССР, в отделе механизмов лейкогенеза Института проблем онкологии им. Р.Е. Кавецкого АН УССР, а также во Всесоюзном ордена Ленина научно-исследовательском институте экспериментальной ветеринарии им. Ч.Р. Коваленко.

При проведении опытов были использованы мыши инбредных линий и их гибридов первого поколения: СВА, ВА1В/с, с ЗН. Большинство мышей получено из вивария Киевского института эндокринологии и обмена веществ МЗ УССР.

Всего было использовано 251 мышь. Из сельскохозяйственных животных в опытах использовано: кроликов 363, поросят - 1068, телят - 596, коров - 3606 голов, принадлежащих хозяйствам Черкасской и Киевской областей.

Естественные иммуномодуляторы получали из ткани тимуса, тимозин 5 выделили по методу *Hooper* с соавт. (1975), лимфоцитостимулирующее вещество (ЛСВ) - по способу, разработанному И.А. Безвершенко с соавт. (1974), гомотин по методу В.П. Филатова (1949) согласно инструкции МСХ СССР от 21 июня 1980 года в нашей модификации (1988). Искусственный иммуномодулятор - камизол получали в Институте органической химии АН УССР.

При выполнении работы были использованы как классические, так и современные методы исследования: зоотехнические, зоогигиенические, клинико-гематологические, биохимические и иммунологические. Особое внимание уделено определению в периферической крови опытных и контрольных животных количество В-лимфоцитов (*Bianco dot* 1970), содержание Т-лимфоцитов (*Jondal et al*, 1972), а также число теофиллинрезистентных и теофиллинчувствительных Т-клеток (*Lima ti bul et al* 1978). О наличии в периферической крови периферических предшественников Т-лимфоцитов судили по приросту розеткообразующих клеток после инкубации лимфоцитов с тимозином 5 (*Warabel* 1975) функциональную активность Т-лимфоцитов изучали при помощи реакции бласттрансформации, индуцируемую фитогемагглютинином (ФГА) или конканавалином А (Кон-А). В работе использовали также реакцию трансплантат против хозяина (РТПХ), при помощи которой оценивали иммунологическую активность лимфоцитов мышей (А.С. Шевелев, 1976).

Гомотин готовили согласно метода академика В.П. Филатова (1949) в нашей модификации. Определение активности гуморальных факторов тимуса проводили согласно методики, предложенной В.А. Малыжевым, Т.К. Валуевой, Т.А. Самариной (1979).

Определение противолой козного действия иммуномодуляторов проводили с помощью тест-системы, предложенной Ин-

ститутом проблем онкологии им. Р.Е. Кавецкого АН УССР, сущность которой заключается в следующем: ДНК-зонд синтезировали в экзогенной обратнo-транскриптазной реакции в присутствии актиномина Д с использованием в качестве прeдшественника (ЗН) ТТР. Молекулярную гибридизацию проводили в буфере 5xSS (SSC-0,15M NaCl 0,015 M цитрат натрия, pH 7,0) в объеме 20 мкл, варьируя концентрацию нуклеиновых кислот или время инкубации. В каждую пробу вводили (ЗН) к ДНК (2000 имп/мин) в воде, содержащей 0,05% додецилсульфата натрия. Смесь инкубировали при 68°C. Тестирование гибридов проводили с помощью нуклеазы S₁.

На содержании процента гибридизации и уровня содержания 35S РНК в селезенке мышей опытных и контрольных групп проводили определения процента торможения развития онкологического процесса.

Оценку противолейкозного действия иммуномодуляторов на крупном рогатом скоте проводили на основании клинико-гематологических, серологических и иммунологических данных.

Результаты проведенных экспериментов в виде цифровых данных обрабатывали на микро-ЭВМ МК-61 с применением соответствующих программ. Результаты считали статистически достоверными при $P < 0,05$.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Гематологические и иммунологические показатели при развитии и течении гемобластозов крупного рогатого скота. Ведение животноводства на промышленной основе имеет как положительные так и отрицательные стороны. Эффективность интенсивного выращивания животных и достижения максимальной продуктивности во многом зависят от генетического потенциала и условий окружающей среды, которая включает рацион и соблюдение оптимальных параметров микроклимата. Однако у сельскохозяйственных животных, особенно у молодняка, во многих случаях наблюдается снижение иммунного статуса организма, что является предпосылкой к развитию иммунодефицитного состояния.

Среди факторов, отрицательно влияющих на иммунитет животных важное место занимают стресс-факторы (кормовые, температурные, технологические, транспортные, ранговые и др.), меняющиеся экологические условия (корма, вода, воздушная среда) отсутствие моциона, концентрация животных из разных биотопов. Большое значение в процессе снижения функциональной активности клеточного и гуморального иммунитета играют радиоактивные излучения, алкилирующие агенты, пестициды, глюкокортикостероиды, антимаетаболиты, канцерогены эндогенного и экзогенного происхождения, некоторые лекарственные препараты в т.ч. антибиотики, ряд удобрений и другие химические соединения. С другой стороны, животные со сниженными защитными функциями имеют повышенную восприимчивость к заболеваниям, особенно вирусным. Установлено, что большинство вирусов сами являются сильными иммунодепрессантами.

В результате проведенных гематологических и иммунологических исследований крови молодняка крупного рогатого скота установлены определенные отклонения в показателях. Так в периферической крови условно здоровых телят ($n=285$) содержание эритроцитов было $7,33 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$, гемоглобина — $85,0 \pm 0,4$ г/л, лейкоцитов — $8,13 \pm 0,1 \times 10^9/л$, то у животных с лейкомоидной реакцией ($n=24$), соответственно: $6,87 \pm 0,26 \times 10^{12}/л$, $88,1 \pm 2,6$ г/л, $11,78 \pm 0,75 \times 10^9/л$, у подозрительных в заболевании ($n=25$) — $6,72 \pm 0,10 \times 10^{12}/л$, $82,6 \pm 2,2$ г/л, $14,26 \pm 0,22 \times 10^9/л$, у больных гемобластозом ($n=4$) — $6,56 \pm 0,52 \times 10^{12}/л$, $80,2 \pm 3,99$ г/л, $17,72 \pm 1,43 \times 10^9/л$. При этом отмечены также отклонения в клеточном и гуморальном иммунитете. Проведены аналогичные исследования проб крови, полученных от условно здоровых, инфицированных ВЛКРС и больных гемобластозом коров. Полученные результаты свидетельствуют о значительных изменениях как среди гематологических, так и иммунологических показателей. Однако особое внимание было уделено изучению лимфоцитов Т-системы (табл. 1).

Результаты исследований клеточного иммунитета условно здоровых, инфицированных ВЛКРС и больных гемобластозом коров свидетельствуют о значительных изменениях в со-

держани и различных субпопуляций клеток, особенно Т-системы. После инкубации Т-клеток с тимузидом их количество у инфицированных ВЛКРС и больных гемобластозом животных увеличивается. Это свидетельствует, что в популяции Т-клеток имеются предшественники — функционально неактивные клетки. Обработка лимфоцитов теофиллином позволила обнаружить значительные изменения в соотношении теофиллинрезистентных (ТФР) и теофиллинчувствительных (ТФЧ) Т-клеток. Соотношение ТФР/ТФЧ клеток у инфицированных ВЛКРС животных составляло 1:2,1, у больных гемобластозом — 1:3,9 (в условно здоровых — 1:1,6). Интересно отметить, что среди инфицированных ВЛКРС животных у 28,6% коров соотношение ТФР/ТФЧ составило 1:6,01. Аналогичная картина была установлена среди больных гемобластозом коров. Так из 12 животных у семи (58,3%) показатели Т-системы имели значительные отклонения, характерные для иммунодефицитного состояния (табл. 2).

Таким образом, при инфицировании животных ВЛКРС и развитии лейкозного процесса отмечаются значительные отклонения в абсолютном и процентном содержании клеток Т-системы и ее субпопуляции в периферической крови. Так у инфицированных и больных лейкозом коров нарастало абсолютное количество Т-клеток, снижалось процентное их содержание, появлялись предшественники Т-лимфоцитов, значительно увеличивалось абсолютное количество ТФЧ Т-клеток при относительном постоянстве содержания ТФР клеток. При анализе соотношения ТФР/ТФЧ Т-лимфоцитам в группе 14 животных, инфицированных ВЛКРС, не установлено значительных отклонений от контроля. Однако среди них выявили 28,6% коров с соотношением ТФР/ТФЧ, равным 1:6,0 характерным для иммунодефицитного состояния организма, то есть этих животных можно отнести к группе коров повышенного риска заболеть гемобластозом. Аналогично, при анализе соотношения ТФР/ТФЧ Т-клеток у коров с показателями крови, свойственными лейкозному состоянию и положительными результатами в РИД, у 58,3% животных отмечены значительные отклонения (1:7,3), характерные для глубоких иммунодефицитных состояний при гемобластозах. Полученные данные позволяют глубже взглянуть в патологию иммунной системы, эффективно контролировать и прогнозировать состояние

Таблица 1

Содержание иммунокомпетентных клеток в пробах периферической крови от условно здоровых, инфицированных ВЛРС и больных гемобластозом ко-ров после обработки лимфоцитов тимозином и теофилином

Имунокомпетентные клетки	Группы животных				Разница (к услов. здоров.)
	Ед. изменения	условно здоровые (n=15)	инфицированные ВЛРС (n=14)	Больные гемобластоз. (n=12)	
Т-лимфоциты	%	44,2±1,61	29,2±1,95	-15 24,2±1,86	-20,0
" "	10 ⁶ /л	1913±137	2872±163	+959 6104±557	+4191
Тимозинчувствительные	%	43,5±1,89	29,5±1,20	-14 27,2±1,44	-16,3
Т-клетки	10 ⁶ /л	1896±121	2999±189	+1103 6621±491	+4725
Теофилинрезистентные	%	38,4±1,61	31,6±3,15	-6,8 20,8±3,58	-17,6
Т-клетки (ТФЧ)	10 ⁶ /л	728±53	931±139	+203 1191±220	+463
Теофилинчувствительные	%	61,6±1,40	68,4±3,15	+6,8 79,2±3,59	+17,6
Т-клетки (ТФЧ)	10 ⁶ /л	1184±86	1940±156	+756 4662±496	+3478
Соотношение ТФР/ТФЧ	соотношение	1:1,6	1:2,1	-	1:3,9

Таблица 2

Результаты иммунологических исследований Т-лимфоцитов периферической крови и условно здоровых и больных лимфолейкозом коров с развитой стадией заболевания

Имунокомпетентные клетки	Един. измерения	Группы животных		Разница
		условно здоровые (n=15)	больные геобластозом (n=7)	
Т-лимфоциты	%	44,2 [±] 1,61	21,8 [±] 2,77	-2,44
— —	10 ⁶ /л	1913 [±] 137	574 [±] 758	+3828
Тимозинчувствительные Т-клетки	%	43,5 [±] 1,89	26,4 [±] 2,39	-17,1
— —	10 ⁶ /л	1896 [±] 121	6954 [±] 741	+5058
Теофиллинрезистентные Т-клетки	%	36,4 [±] 1,61	12,6 [±] 3,55	-23,8
— —	10 ⁶ /л	728 [±] 53	692 [±] 203	-36
Теофиллинчувствительные Т-клетки	%	61,6 [±] 1,40	67,4 [±] 2,87	+5,8
— —	10 ⁶ /л	1184 [±] 86	5048 [±] 767	+3864
ТФР/ ТФЧ	соотношение	1:1,6	1:7,3	

клеточного иммунитета при применении профилактических и терапевтических средств.

3.2. Иммуномодуляторы как средство коррекции иммунной системы животных

Проблема управления иммунологической реактивностью организма животных — одна из основных для многих отраслей теоретической и практической ветеринарии. Все большее внимание исследователей привлекают препараты, обладающие иммуномодулирующим эффектом. Предпочтение отдается существующим в организме и обладающим избирательным действием веществам, которые корректируют нарушение иммунологического гомеостаза. Этим критериям полностью отвечают препараты тимуса, практически не обладающие видовой спе-

цифичностью и оказывающие иммуномодулирующее влияние при введении их в организм.

В качестве естественных иммуномодуляторов изучали тимозин 5 и лимфоцитостимулирующее вещество (ЛСВ).

Опыты по изучению действия тимозина 5 и ЛСВ на селезенке и тимусе мышей показали, что тимозин 5 не способен стимулировать реакцию бластообразования, тогда как ЛСВ в таких же условиях проявило выраженную митогенную активность. При изучении действия этих иммуномодуляторов на процессы созревания иммунного аппарата животных оказалось, что оба препарата обладают своим ускоряющим иммунитетом созревание мышей и молодняка сельскохозяйственных животных. Так, проведенные опыты на новорожденных мышках свидетельствуют, что введение тимозина 5 усиливает ответ Т-лимфоцитов на фитогемагглютинин на 38% по сравнению с таковым клеток интактных мышей. При введении ЛСВ интенсивность бластообразования лимфоцитов увеличивалась лишь на 15%. Но, с другой стороны, ЛСВ оказалось более эффективным в отношении развития у новорожденных мышей гуморального иммунного ответа. Иммунизация животных эритроцитами барана в этом случае сопровождалась 9-кратным усилением формирования антителообразующих клеток в селезенке. Тимозин 5 стимулирует ответ лишь в 3 раза. В этом же опыте выявлена и прямая зависимость стимулирующего эффекта препаратов от их лимфоцитотропной активности. При введении ЛСВ количество лимфоидных клеток в селезенке, по сравнению с нормой, увеличивалось в 3 раза, тогда как при использовании тимозина 5 — в 1,8 раза. Несколько активнее было ЛСВ и при определении функциональной активности лимфоцитов селезенки в реакции "трансплантат против хозяина".

Таким образом, эти эксперименты подтвердили возможность использования тимозина 5 и ЛСВ для стимуляции процессов созревания иммунной системы организма. Исходя из результатов, можно предположить, что иммунологическая несостоятельность новорожденных мышей связана с недостаточной продукцией гуморальных факторов тимуса.

При проведении опытов по изучению иммунологического действия тимозина 5 и ЛСВ на телятах установлены аналогичные результаты. Применение оптимальной дозы ЛСВ.

(0,01 мг/кг живой массы) для телят после их доставки

на комплекс способствовало более быстрому созреванию клеток Т-системы. У опытных телят значительно улучшилось соотношение ТФР и ТФЧ Т-лимфоцитов, а также произошли положительные сдвиги в показателях лизоцимной активности и титра естественных антител к О-сальмонеллезному диагностикуму.

Гуморальные факторы тимуса, в частности тимозин Б и ЛСВ, будучи естественными иммуномодуляторами, оказывают стимулирующее воздействие на становление иммунологической реактивности сельскохозяйственных животных, особенно молодняда. Однако получение этих гуморальных факторов тимуса в очищенном виде представляет определенные трудности, что сказывается, на их себестоимости. В связи с этим была поставлена задача по проведению поиска препарата, идентичного или близкого по действию гуморальным факторам вилочковой железы. Такой препарат был получен из тимуса.

Гомогин готовили из вилочковой железы по методу В.П. Филатова в нашей модификации. (нормативно-техническая документация утверждена Ветеринарным фармсоветом и ГУВ Госагропрома СССР.) Себестоимость препарата никакая, что удовлетворяет потребности сельскохозяйственного производства, снижает при его применении себестоимость продукции сельского хозяйства и повышает продуктивность животных.

Учитывая, что гомогин содержит биогенные стимуляторы, повышающие обменные процессы в клетке и комплекс гуморальных факторов тимуса, способствующий быстрейшему созреванию иммунной системы, одной из первых была задача выяснить содержание этих веществ в препарате. Экспериментами установлено, что в препарате содержатся биогенные стимуляторы, способные на 200-500% повысить активность метаболизма дрожжевых клеток и 80-120 е.д. гуморальных факторов тимуса в расчете на 1 мл.

Лучший эффект получили при введении препарата молодняку сельскохозяйственных животных в первые дни жизни. Однако при доращивании и откорме животных также отмечено стимулирующее действие гомитина. В специальных опытах

было выявлено, что наибольшая эффективность препарата проявляется при 2-3 кратном его введении с интервалом в 10-12 дней.

Применение гомотина способствует снижению заболеваемости, повышению сохранности и среднесуточного прироста живой массы животного. При этом у животных происходит активация гемопоэза (табл. 3): наблюдается выраженное повышение содержания гемоглобина и количества эритроцитов, что в свою очередь способствует более быстрому становлению гемопоэза молодого организма, отмечена оптимизация лейкоформулы: уменьшение процентного содержания лимфоцитов, увеличение процентного содержания клеток миелоидного ряда, моноцитов, нормализация соотношения ТФР/ТФЧ Т-лимфоцитов.

Таблица 3

Влияние гомотина на гематологические и иммунологические показатели телят

Показатели	Ед. изм.	Процентное содержание к контролю	
		на 2-е сутки	на 18 суток
1	2	3	4
Гемоглобин	г/л	118,5	112,6
Эритроциты	10^{12} /л	117,3	117,0
Лейкоциты	10^9 /л	140,8	106,5
Нейтрофилы	%	57,0	116,6
Моноциты	%	650,0	525,7
Лимфоциты	%	117,6	89,5
— "	10^9 /л	168,6	94,7
В-лимфоциты	%	100,8	101,5
— "	10^9 /л	165,2	95,7
Т-лимфоциты	%	129,3	126,6
— "	10^9 /л	207,3	120,3
Теофиллирезистентные Т-клетки	%	100,3	139,3
Теофилличувствительные Т-клетки	%	101,6	83,9

1	2	3	4
ТФР/ТФЧ	соот- ношен.	74,2	60,7
Содержание нормаль- ных антител	титр	113,3	380,0

Таким образом, полученные данные позволили высказать предположение о том, что стимуляция резистентности молодняка сельскохозяйственных животных при введении им гомотина обусловлена специфическим действием входящих в его состав гуморальных факторов вилочковой железы. Реальность этой точки зрения была предварительно проверена нами в экспериментах на мышах, которые, как известно, также рождаются с неполностью сформированным Т-клеточным аппаратом иммунитета.

На ряду с этим, гомотин обладает еще одной важной особенностью – повышать противовирусную защиту организма за счет активизации системы интерфероногенеза. Так, в опытах на мышах было установлено, что у животных, которым вводили препарат с последующей инъекцией индуктора интерферона (вируса ВВН), содержание интерферона в сыворотке крови было выше через 6 часов в 1,7 раза, через 12 часов – в 3,1 раза.

Аналогичные результаты были получены и при изучении действия гомотина на телятах (табл. 4). Титр лейкоцитарного интерферона у телят опытной группы достоверно увеличивается. Полученные результаты свидетельствуют о способности гуморальных факторов тимуса усиливать интерферонсинтезирующую активность лейкоцитов, что создает перспективу использования изучаемого препарата при профилактике вирусных заболеваний молодняка крупного рогатого скота при его выращивании в условиях промышленной технологии.

Таблица 4

Влияние гомотина на показатели интерфероновой реакции лейкоцитов ($M \pm m$)

Группа животных (n=5)	Титр интерферона, ед/мл		P
	исходные данные	через 10 дней	
Опытная	91,6 \pm 19,6	139,2 \pm 11,8	< 0,05
Контрольная	98,5 \pm 19,5	89,3 \pm 14,2	> 0,05

Совокупность вышеперечисленных характеристик препарата свидетельствует о том, что биологическое воздействие гомотина в основном связано с наличием в его составе тимозина, ЛСВ и других гуморальных факторов тимуса, а также биогенных стимуляторов тканевого препарата. Об этом: в частности, свидетельствуют данные об активирующем действии гомотина на образование сывороточных глобулинов. Подобным действием, по нашим данным, не обладают ни тимозин 5, ни ЛСВ.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить эффекты препаратов тимуса, требующие специального обсуждения. Среди них наше внимание привлекли следующие: ускорение иммунологического созревания и активация эритро- и лейкопоэза, повышение сохранности и продуктивности, особенно молодняка сельскохозяйственных животных.

Ускорение иммунного созревания молодняка под влиянием препарата тимуса не является неожиданным, поскольку входящие в их состав гуморальные факторы специфически индуцируют дифференцировку Т-клеток на разных ступенях их гистогенеза.

Введение препарата тимуса молодняку сельскохозяйственных животных оказывало стимулирующее действие не только на лимфопоэз, но и на проферацию эритроидного и миелоидного ростка гемопоэза. Это действие гуморальных факторов тимуса опосредовано, по видимому, их специфическим влиянием на образование различных субпопуляций Т-клеток, среди которых могут формироваться и „так называемые Т-дифференцирующие клетки, обладающие свойством сти-

мулировать пролиферацию стволовых полипотентных кроветворных клеток с преимущественной дифференцировкой их по пути образования эритроцитов и лейкоцитов. Стимуляция этих ростков кроветворения также может определять степень резистентности организма (Г.Т.Сухих, 1985), а увеличение числа эритроцитов и гемоглобина будет благоприятно сказываться на течение различных обменных процессов.

Вышеизложенные механизмы повышения резистентности и молодняка сельскохозяйственных животных при ведении им препаратов тимуса не могли не оказать положительного влияния на рост и развитие животных. Объяснить это явление можно с нескольких позиций. Вызываемое гуморальными факторами тимуса повышение специфической и неспецифической резистентности приводило к снижению заболеваемости молодняка сельскохозяйственных животных и, по-видимому, к уменьшению персистенции патогенной микрофлоры, что не могло не отразиться положительно на развитии организма животных. Во-вторых, имеется много косвенных данных, свидетельствующих о существенной роли иммунной системы в обеспечении нормального развития организма.

Таким образом, применение препаратов тимуса (тимозин 5, ЛСВ, гомотина) способствует повышению продуктивных качеств молодняка сельскохозяйственных животных за счет активизации эритро-, миело- и лимфопоэза, более быстрому созреванию иммунной системы организма. Естественно, что величина эффективности во многом будет зависеть от условий, в которых выращивается молодняк. Там где продуктивность животных низкая, эффективность от применения препаратов в процентном отношении будет выше и наоборот. Нет, по-видимому, нужды в применении гормонов тимуса на животноводческих комплексах, в которых соблюдают технологию выращивания молодняка сельскохозяйственных животных и получают высокие приросты живой массы при хорошей сохранности. Какой из препаратов выбирать для повышения резистентности молодняка животных будет определяться, прежде всего, их доступностью. Однако уже сейчас становится ясной необходимость налаживания производства данных препаратов.

Наряду с изучением влияния естественных иммуномодуляторов на процесс ускорения созревания иммунной системы

молодняка сельскохозяйственных животных проводили аналогичные исследования и искусственных препаратов, к которым относится производное имидазола левамизол. Установлено, что препарат по действию имитирует тимусные гормоны (А.Пар.1980). Однако левамизол имеет ряд недостатков, среди которых можно назвать его высокую себестоимость, необходимость многократного введения, токсичность, а также то, что это — импортное средство.

Учитывая потребность подобных препаратов как в медицине так и в ветеринарии. Институтом органической химии АН УССР был синтезирован препарат бромид 2,3,5,6 тетрагидро-6-фенил-7-карбамилимидазо (2,1-в) тиазолий (лабораторное название В-38 или камизол).

Проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что камизол относится к группе практически безвредных соединений, не вызывающих паталогических изменений внутренних органов при длительном применении, не оказывающих отрицательного влияния на состав периферической крови, функциональное состояние центральной нервной, дыхательной и сердечнососудистой систем, кроме того, препарат не нарушает хромосомный аппарат соматических клеток взрослых животных, т.е. не обладает мутагенной активностью (Э.В.Гюллинг, А.И.Толмачев, Н.Н.Романов и др., 1985).

Однако основное внимание было уделено изучению влияния камизола на гематологические и иммунологические показатели животных, особенно при развитии иммунодефицитного состояния.

При изучении действия камизола на процессы созревания иммунного аппарата животных оказалось (табл.5), что этот препарат обладает свойством ускорять иммунное созревание. Это выражается в усилении реакции клеточного и гуморального иммунитета. В первые дни после введения препарата отмечено снижение количества клеток В-системы, а к 18-му дню наблюдения — незначительное их увеличение. Такие отклонения от физиологических норм, по-видимому, связаны с косвенным влиянием препарата в эту систему клеток. Более значительные изменения в содержании лимфоцитов выявлены среди клеток Т-системы. Введение малой дозы препарата (0,1 мг/кг) способствует увеличению сначала процентного содержания, а к 18-му дню наблюдения

Таблица 5
Влияние камизола на гематологические и имму-
нологические показатели телят

Показатели	Един. измер.	Процентное содержание к конт- ролю		
		На 2-й день после первого введения	на 2-й день после второго введения	на 18-й день после второго введения
1	2	3	4	5
Гемоглобин	г/л	111,4	117,4	98,9
Эритроциты	10^{12} /л	102,6	116,8	100,3
Лейкоциты	10^9 /л	85,5	93,8	91,1
Лимфоциты	10^9 /л	79,2	100,8	99,0
В-лимфоциты	%	87,9	119,2	106,2
—"	10^9 /л	67,0	118,6	103,4
Т-лимфоциты	%	126,5	130,0	124,2
—"	10^9 /л	101,8	126,5	122,4
Теофиллинрезис- тентные Т-клет- ки	%	120,8	113,3	163,8
—"	10^9 /л	112,4	147,2	194,3
Теофиллинчувствительные Т-клетки	%	89,9	92,5	73,9
—"	10^9 /л	94,3	107,4	91,5
ТФР/ТФЧ	соотно- шение	71,4	83,3	44,0
Нормальные антитела	титр	96,3	160,0	260,0

и абсолютного количества Т-клеток. Большая же доза (2,5 мг/кг) ведет к снижению процентного и абсолютного содержания этих клеток в первые дни, но к концу наблюдения процентное их содержание увеличивается. Эти данные указывают, что большая доза препарата является угнетающей.

Большое значение имеет выявление влияния камизола на соотношение субпопуляции клеток Т-системы. Известно, что у телят, поступивших для выращивания в условиях промышленного комплекса и подвергшихся влиянию длительного стресса, развивается иммунодефицитное состояние, основным приэ-

наком которого является увеличение количества теофиллинчувствительных Т-клеток. В эксперименте на телятах нами было выявлено нормализующее действие этого препарата при дозе 0,1 мг/кг. В этом случае соотношение теофиллинрезистентных к теофиллинчувствительным Т-клеткам составило 1:1,1-1:1,5 (в контрольной группе - 1:2,1-1:2,5). При введении камизола в дозе 2,5 мг/кг живой массы это соотношение ухудшалось (1:2,9), но через 18 дней было лучшим, чем у животных контрольной группы (1:2,0).

Наряду с активацией клеточного иммунитета, выявлено положительное влияние камизола и на гуморальный иммунитет. Титр естественных антител в сыворотке крови телят в первые дни после введения препарата не имел существенных отклонений, но к третьему исследованию (18-й день) было выявлено достоверное увеличение.

Таким образом, иммуномодулятор - камизол - способствует активации эритропоэза, повышает содержание гемоглобина, нормализует содержание клеток Т-системы и улучшает соотношение теофиллинрезистентных и теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов и, надо полагать, через клетки Т-системы в сыворотке крови повышает титр нормальных антител.

Полученная информация о свойствах иммуномодуляторов была использована в опытах с целью определения противоопухолевого их действия.

3.3. Иммуномодуляторы как средство профилактики гемобластозов животных

Развитие онкогенного процесса во многом зависит от состояния иммунобиологической реактивности организма. Снижение клеточного и гуморального иммунитета организма увеличивает риск активации онкогена и трансформации нормальной клетки в раковую. Поэтому изучение действия иммуномодуляторов как средства профилактики гемобластозов животных представляется нам важным шагом в лейкологии.

В связи с этим были проведены опыты по выявлению действия лимфоцитостимулирующего вещества (ЛСВ) и камизола на развитие гемобластоза у мышей при инфицировании их вирусом Раушера.

Результаты эксперимента по изучению действия ЛСВ на

лейкозный процесс при введении вируса мышам ВЛ1В (свидетельствуют о существенном увеличении средней продолжительности жизни опытных животных (табл. 6.). При этом оказалось, что лучший эффект получен при введении ЛСВ за 24 часа до инфицирования мышей вирусом Раушера. Можно полагать, что в это время под действием ЛСВ происходит активация клеточного, особенно Т-киллеров, и гуморального иммунитета, а также систем интерфероногенеза, что сдерживает развитие вирусной инфекции. Это подтверждается достоверным увеличением массы тимуса, что указывает на его функциональную активность. Помимо этого, проведенные исследования на молекулярном уровне с помощью тест-системы по определению уровня синтеза специфической РНК в лейкозных клетках позволили установить положительное влияние ЛСВ на противоопухолевую систему защиты (рис.1). Так, в селезенках мышей второй опытной группы, которым вводили ЛСВ за 24 часа до их инфицирования, процент гормоногенеза составил 86,7%, в группе контрольных мышей, которым вводили только вирус Раушера, показатель равен нулю, в группе интактных животных — 88,9%. Эти показатели свидетельствуют, что применение ЛСВ, помимо активации клеточного и гуморального иммунитета, проявляет эффективность профилактического или терапевтического действия на молекулярном уровне и способствует существенно снизить частоту возникновения, а в данном случае и предотвратить развитие опухолевого процесса.

Эксперимент на тимэктомированных мышах позволил выявить некоторые стороны механизма действия ЛСВ. После инфицирования тимэктомированных мышей вирусом Раушера с последующим введением ЛСВ их гибель наступила в среднем через $11,4 \pm 1,69$ дня, что значительно раньше, чем в группе контрольных животных. Известно, что после тимектомии гуморальные факторы вилочковой железы в организме проявляют свою активность до трех месяцев. Таким образом, к моменту начала опыта гуморальных факторов тимуса в организме тимэктомированных мышей, надо полагать, не было, прекратилась или снизилась регуляция процесса пролиферации и созревания лимфоцитов Т-системы, что способствовало снижению иммунологической реактивности, в том числе противовирусного иммунитета, на что косвенно ука-

Результаты опыта по выживанию и действиям ЛСВ на развитие лейкоза Раушера у мышей ВА1В/с (n=10)

Группы мышей	Дата выведения		ЛСВ	Количество мышей	Сохраненность (%)	Продолжительность жизни (дней)	Процент гибридных элли 35 SRIV	
	вируса Раушера	ра						
Опытная 1	13.08	12.08		10	8	80	146,5±19,7	20
Опытная 2	12.08	13.08		10	10	100	175(убой)	15
Опытная 3	12.08	15.08		10	7	70	139,0±18,8	17
Контрольная 1	12.08	13.08	левamisол	10	-	0	71,8 ± 6,1	-
Контроль наг 2	12.08	-	-	10	-	0	24,2±1,2	45
Контрольная 3	-	-	-	10	9	90	162,6±13,4	5

Процент торможения развития лейкоза

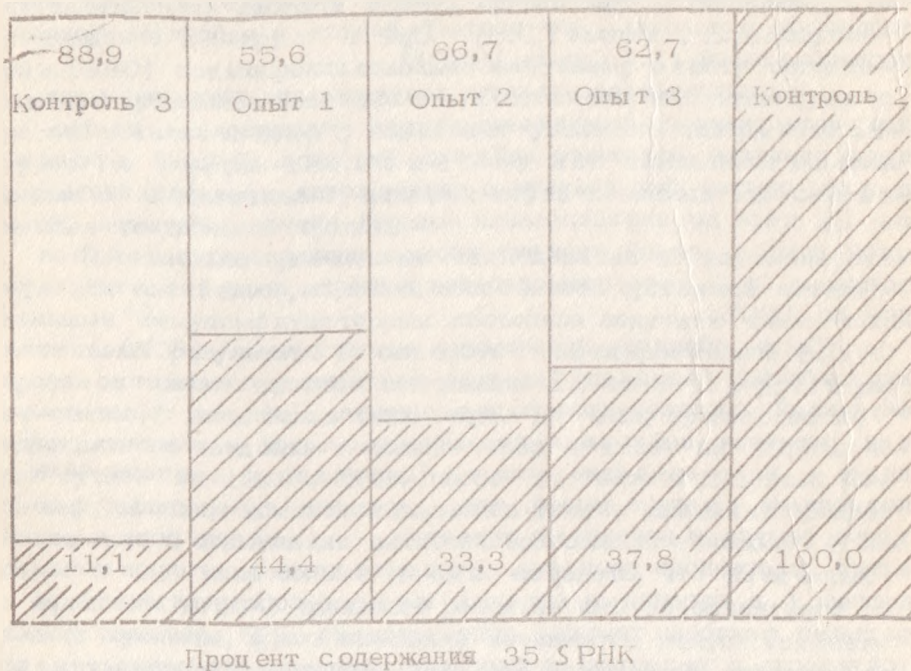


Рис. 1. Влияние ЛСВ на снижение процента содержания 35 SРНК и повышение процента торможения развития лейкоза у подопытных мышей

зывает снижение массы селезенки.

Гибель тимэктомированных мышей, которых инфицировали вирусом Раушера, в среднем произошла к 60-му дню. Это можно объяснить снижением противовирусного иммунитета и развития медленной вирусной инфекции без трансформации нормальных клеток в опухолевые.

Тимэктомированные мыши, которым вводили вирус Раушера и ЛСВ погибли значительно быстрее, чем животные контрольной группы. В данном случае ЛСВ активизирует пролиферацию лимфоидных клеток, количество малодифференцированных Т-клеток увеличилось, что создало благоприятные

условия для усиленного развития вируса. Созревание противовирусного иммунитета отстает, наступает быстрая летальность животных. Это подтверждается и работами других исследователей (Г.Т.Сухих, 1980).

Аналогичные результаты получены при изучении влияния естественного иммуномодулятора — камизола — на процесс развития мышинного лейкоза Раушера. Лучший эффект в этих опытах был получен в случае, когда препарат вводили за 24 часа до инфицирования мышей вирусом Раушера. В этой группе мышей процент торможения развития лейкоза составил 66,7, что повысило сохранность мышей в этой группе до 100%.

Таким образом, применение естественных (ЛСВ) и искусственных (камизол) иммуномодуляторов способствует активации противовирусного иммунитета. Процент торможения развития лейкоза и сохранность мышей в опытных группах — подтверждение этому. Проведенные эксперименты позволяют сделать вывод, что уровень гуморальных факторов тимуса в организме играет важную роль в развитии онкогенного процесса. Введение нетимэктомированными мышам (в организме которых имеются собственные гуморальные факторы тимуса) дополнительно ЛСВ повышает устойчивость к развитию лейкозного процесса, в случае тимэктомии летальность мышей была 100%-ной, но длилась дольше, чем у контрольных животных и в группе тимэктомированных мышей. Это указывает на неспособность организма противостоять не только трансформации нормальной клетки в опухолевую, но и процессу развития вирусной инфекции. Можно предположить, что аналогичная ситуация происходит и среди сельскохозяйственных животных, особенно у крупного рогатого скота. Эти предположения были проверены на лабораторных и сельскохозяйственных животных.

Проведенные эксперименты на кроликах позволили получить результаты, свидетельствующие о том, что инфицирование кроликов ВЛКРС снижает титр нормальных антител к сальмонеллам в 4-8 раз. Этот факт свидетельствует о иммунодепрессивном действии вируса лейкоза крупного рогатого скота на организм животных, и на этом фоне возможно развитие любого патологического процесса, в том числе и он-

когенного. Однако введение иммуномодуляторов позволяет активизировать систему защиты организма. Установлено, что содержание S_H-групп в IgG (В.С.Гевондян, В.А.Бадухарян, 1980) прямопропорционально иммунному ответу организма. Одновременное введение искусственного иммуномодулятора левамизола с ВЛКРС позволяет увеличить содержание S_H-групп в IgG на 184,6% к 10-му дню наблюдения по сравнению с аналогичными данными инфицированных вирусом животных контрольной группы.

Параллельно проведенные исследования по изучению стимуляции антителообразующей способности организма естественными иммуномодуляторами позволили получить также положительный результат. В сыворотке инфицированных ВЛКРС кроликов самое высокое содержание S_H-групп в IgG в расчете на 1 моль белка было через 24 часа, причем после однократного введения тимозина через 4 часа — на 30,2%, через сутки — на 15,1%, ЛСВ — через 24 часа в 2,3 раза больше. Действие комплекса гормонов тимуса занимает среднее положение в стимуляции антителообразования — через 24 часа — в 1,3 раза больше. Можно полагать, что введенный в организм ВЛКРС вызывает развитие иммунодефицитного состояния кроликов, функциональная активность тимуса снижается и иммунный ответ затухает. При введении в организм искусственного (левамизол) и естественных (тимозин, ЛСВ и комплекс гуморальных факторов тимуса) иммуномодуляторов происходит увеличение содержания S_H-групп в IgG, что указывает на активацию клеточного и гуморального иммунитета организма, в результате чего, повышается иммунный ответ. Это подтверждается также, тем, что после введения ЛСВ титр антител против сальмонеллезного антигена на 11-е сутки повышается более, чем в 129 раз. Выявленные свойства изучаемых естественных и искусственных иммуномодуляторов активировать клеточный и гуморальный иммунитет, что в свою очередь ведет к предотвращению развития вирусной инфекции и трансформации нормальной клетки в онкогенную, можно использовать и в условиях промышленного введения животноводства.

Проведенные исследования на молодняке крупного рогатого скота в условиях комплекса по выращиванию телят Верхнеячской опытно-селекционной станции Христиновского района

Черкассой области подтвердили эти результаты. Применение камизола в дозе 0,1 и 1,0 мг/кг и левамизола в дозе 2,5 мг/кг живой массы телят способствовало достоверному увеличению количества эритроцитов и гемоглобина, процентного содержания моноцитов и соотношения Ттфр/Ттфч лимфоцитов. Эти показатели не могли не отразиться на повышении устойчивости животных к инфицированию ВЛКРС. Анализ серологических исследований через 1,5 года после начала эксперимента свидетельствует о достоверном противовирусном эффекте камизола, особенно в дозе 1,0 мг/кг живой массы животного. Применение иммуномодулятора оказало положительное влияние и на зоотехнические показатели животных: так, из второй опытной группы 64,7% нетелей было введено в дойное стадо коров (в контрольной - 23,1%).

Аналогичные результаты получены при анализе данных опытов по изучению влияния гомотина и камизола как профилактических средств против инфицирования молодняка крупного рогатого скота вирусом типа С. Так в группе животных, которым вводили гомотин через 3,5 года в 13,3% случаев реагировали положительно в РИД, среди животных, которым вводили камизол - 5,6% (в контрольной группе - 10,7%).

Известно, что с возрастом иммунобиологическая реактивность животных в том числе и коров, снижается, а их инфицированность ВЛКРС увеличивается (В.П. Шишков, Л.Г. Бурба, 1977). Проведенные нами опыты по выяснению возможности профилактики инфицирования ВЛКРС коров дали положительные результаты. Можно полагать, что у взрослых животных, когда началась инволюция тимуса, активировать клеточный и гуморальный иммунитет можно с помощью естественных и искусственных иммуномодуляторов. Это подтверждается результатами гематологических и иммунологических исследований, а также наличием инфицированных ВЛКРС коров в группах и сроком их эксплуатации. Так, в первой группе животных, которым вводили гомотин, 10-летнего возраста достигли 10 коров (38,5%), во второй - которым вводили камизол - 9 (36,0%) и контрольной - 12,0%). Эти данные свидетельствуют о том, что наряду с повышением устойчивости животных к заболеваниям применением иммуномодуляторов способствует увеличению сроков эксплуатации коров, что имеет большое экономическое значение для их озяйства. Данные прове-

денных опытов при использовании гуморальных факторов тимуса и камизола объясняются тем, что эти препараты обладают сходным иммуномодулирующим свойством оказывать влияние на функциональную активность лимфоцитов, особенно Т-системы, макрофаги, естественные киллерные клетки и т.д. Но наряду с этим гуморальные факторы тимуса играют очень важную роль в повышении неспецифической резистентности и противоопухолевого иммунитета благодаря активации систем интерфероногенеза, не являясь при этом индуктором интерферона. Камизол, по своему механизму действия, отличается от гуморальных факторов тимуса тем, что он сам является индуктором интерферона.

Таким образом, применение гуморальных факторов тимуса (гомотина, комплексов активирующих факторов тимуса, тимозина 5 и ЛСВ) и камизола позволяют корректировать иммунную систему как новорожденных, так и взрослых животных, особенно при прогнозе инфицирования их вирусными агентами, и в частности, ВЛКРС. Это позволяет повысить устойчивость крупного рогатого скота к поражению его вирусом типа С.

Наряду с изучением механизма действия на иммунную систему организма естественных и искусственных иммуномодуляторов проводили исследование по определению влияния одного из лимфокинов — гамма-интерферона крупного рогатого скота.

В настоящее время более глубоко изучен механизм действия интерферона против вирусной инфекции. Он рассмотрен на местном и клеточном уровнях, а также на уровне организма. Интерферон не действует на внеклеточный вирус, а противодействует вирусной инфекции путем усиления фагоцитоза, активации естественных киллерных клеток, стимулирует образование интерлейкина-2 и других лимфокинов, увеличивает синтез ферментов в клетках и т.д. Противоопухолевый иммунитет интерферона заключается преимущественно в его способности подавлять деление онкогенных клеток при сохранении функций активации всех звеньев иммунитета (В. П. Кузнецов, 1987).

При проведении опытов по изучению действия гомологичного гамма-интерферона на иммунную систему молодняка крупного рогатого скота установлено, что оптимальной дозой является доза 1,0 мл препарата на животное или 30-50 мг/кг

живой массы при дву- или трехкратном его введении с интервалом 48 часов. Применение в таком режиме гамма-интерферона в первую очередь способствует продуцированию эндогенного интерферона, содержание которого в сыворотке крови достигает 1,42-1,81 МЕ/мл. В свою очередь происходит усиление гемопоэза (эритроцитов и гемоглобина), активация клеточного иммунитета, особенно Т-системы, при этом особого внимания заслуживает увеличение количества Т-хелперных клеток, что в свою очередь способствует повышению функциональной активности лимфоцитов В-системы и продукции иммуноглобулинов, в том числе и нормальных антител. Параллельно с этим достоверно увеличивается количество макрофагов.

Таким образом, применение гамма-интерферона телятам способствует активации клеточного и гуморального иммунитета, а также продуцированию эндогенного интерферона. Ускорение созревания или активация иммунной системы новорожденных телят повышает их устойчивость к различным заболеваниям, в том числе и к вирусным, среди которых особое место занимает вирус типа С.

Спытывания по изучению терапевтического действия гамма-интерферона проводили на больных гемобластозом коровах. Препарат применяли в два курса по три введения в каждом в дозе 100МЕ/кг живой массы больных лейкозом коров с интервалом 48 часов. Данная схема в период ее осуществления позволила достичь ремиссии в 100% случаев (табл.7). Дальнейшее наблюдение за животными в течение 6 месяцев позволило установить, что у 75% животных гематологические и иммунологические показатели были в пределах физиологических норм и у 25% случаев произошло резкое обострение заболевания: количество лейкоцитов в периферической крови достигло $375,0 \times 10^9/\text{л}$, отмечено изменение в худшую сторону других гематологических и иммунологических показателей.

Таким образом, применение гамма-спленоферона в дозе 100МЕ/кг живой массы позволяет получить в 100% случаев ремиссию в развитии гемобластоза в период введения препарата, но с течением времени (6мес.) у некоторых животных заболевание резко прогрессирует. Это по-видимому, связано

с тем, что данная доза препарата является оптимальной не для всех животных. Анализ результатов опыта свидетельствует, что вероятность ответа организма на введение гамма-интерферона не всегда предсказуема. Такое положение складывается в результате не полного набора данных гомеостаза больного животного и подбора оптимальной дозы препарата.

Таблица 7

Результаты исследований крови коров опытных и контрольной группы

Показатели	Един. измерения	Процентное содержание к контролю		
		27.11.87г. до начала опыта	1.02.88г. после завершения цикла лечения	29.06.88 (конец наблюдения)
Гемоглобин	г/л	100,0	101,5	107,9
Эритроциты	10 ¹² /л	100,0	106,8	113,6
Лейкоциты	10 ⁹ /л	97,6	42,1	25,0
Лимфоциты	%	98,1	81,9	78,9
— " —	10 ⁹ /л	120,3	33,9	19,3
В-клетки	%	86,8	77,4	74,8
— " —	10 ⁹ /л	109,8	26,0	13,3
О-клетки	%	105,7	100,5	96,8
— " —	10 ⁹ /л	136,8	36,8	19,5
Т-клетки	%	88,9	189,4	217,8
— " —	10 ⁹ /л	96,2	69,2	44,4
Теофиллинрезистентные Т-клетки	%	88,2	180,8	173,3
Теофиллинчувствительные Т-клетки	%	104,8	80,1	80,4
ТФР/ТФЧ	соотношение	114,8	41,9	40,5
Макрофаги	%	130,0	380,0	500,0

На основании анализа результатов проведенных опытов установлено, что с помощью естественных иммуномодуляторов (тимозин 5, ЛСВ, гомогин) возможно нормализовать или активировать иммунологическую реактивность животных. Препараты из вилочковой железы усиливают пролиферацию кле-

ток гемопоэза, ускоряют созревание клеток лимфоидной системы, особенно Т-клеток, более быстро происходит специализация иммунокомпетентных Т-лимфоцитов, особенно Т-хелперов, Т-супрессоров, Т-киллеров, активируют функцию макрофагов и естественных киллерных клеток, повышают способность лимфоидных клеток продуцировать эндогенный интерферон. Наряду с этим повышается активность клеток В-системы, а следовательно и продукция иммуноглобулинов.

Искусственные иммуномодуляторы, являясь аналогами тимозина 5, также обладают широким спектром иммуномодулирующего действия. Вновь синтезированный отечественный иммуномодулятор-камизол-превосходит по своим свойствам импортный препарат левамизол, Камизол активирует макрофаги, естественные киллеры и лимфоциты Т-системы, стимулирует антитоксическую активность, обладает интерферогенной активностью и способствует синтезу интерлейкина-2 (Э.В.Гюллинг, А.И. Толмачев, Н.Н. Романов и др., 1985).

Исследованиями на животных установлено, что гамма-интерферон обладает широкой иммуномодулирующей и биологической активностью, он влияет на все фазы иммунного ответа, его противоопухолевый эффект в десятки раз превышает эффект альфа- и бета-интерферонов. Применение гамма-интерферона при профилактике развития лейкозного процесса у коров позволяет получить ремиссию, однако длительность этого состояния зависит от дозы препарата. Можно сказать, что важное значение в определении профилактического и терапевтического эффекта имеет как информация о глубине поражения иммунной системы, так и подбор оптимальной дозы интерферона.

Широкое применение иммуномодулирующих препаратов в животноводстве и ветеринарии позволит предотвратить развитие иммунодефицитных состояний животных, снизить инфицирование их ВЛКРС и развитие лейкозного процесса.

Таким образом, иммунокорекция с помощью естественных (гуморальные факторы тимуса) и искусственных (камизол) иммуномодуляторов в современных условиях ведения животноводства представляется перспективной и позволит повысить эффективность профилактических и лечебных мероприятий, снизить ущерб от заболеваемости сельскохозяйственных животных, обеспечить стойкое ветеринарное бла-

гополучие и значительно повысить экономическую эффективность народного хозяйства страны.

ВЫВОДЫ

1. Исследованиями установлено, что в условиях промышленной технологии выращивания молодняка крупного рогатого скота замедляется созревание иммунной системы, создаются условия для развития иммунодефицитного состояния организма. Задержка иммунного созревания телят способствует инфицированию их ВЛКРС, что проявляется в уменьшении количества лимфоцитов Т-системы с относительным преобладанием Т-супрессоров и увеличением числа В-лимфоцитов. У больных гемобластозом коров установлены отклонения показателей клеточного иммунитета, которые не всегда совпадают с данными гематологии.

2. Применение естественных (тимозина 5, ЛСВ и гомотина) и искусственных (камизола) иммуномодуляторов ускоряет созревание иммунной системы и профилактирует развитие иммунодефицитного состояния сельскохозяйственных животных, особенно молодняка, что сопровождается уменьшением заболеваемости и повышением их продуктивных качеств.

3. Гомотин-естественный препарат, полученный из вилочковой железы, содержит биогенные стимуляторы и комплекс гуморальных факторов тимуса. Введение в организм животного этого препарата увеличивает содержание гемоглобина и числа эритроцитов, нормализует количество Т-лимфоцитов: повышает функциональную активность системы интерфероногенеза, улучшает метаболизм.

4. Камизол-фенилимидазотиазол-бромид 2,3,5,6-тетрагидро-6фенил-7-карбамонл-метилинадазо (2,1-в) тиазолия представляет собой синтетический отечественный препарат, обладающий широким иммуномодулирующим действием: активизирует клеточный (особенно лимфоциты Т-системы, макрофаги, естественные киллеры и др.) и гуморальный иммунитет, является индуктором интерферонов и т.д.

5. Инфицирование мышей вирусом Раушера приводит к 100% их гибели в течение одного месяца. Результаты эк-

спериментальных исследований с использованием ЛСВ и камизола свидетельствуют о том, что данные иммуномодуляторы могут предотвращать и существенно снижать развитие вирусной инфекции и онкогенного процесса у мышей и повышая их сохранность до 70-100%. Применение ЛСВ на тимэктомированных и инфицированных вирусом Раушера мышах ускоряет их гибель.

6. Профилактическое действие гуморальных факторов тимуса проявляется при инфицировании кроликов ВЛКРС и выражается в усилении иммунного ответа на другие антигены, в увеличении содержания СН-групп в иммуноглобулине G и повышении устойчивости к развитию вирусной инфекции.

7. Применение гуморальных факторов тимуса и камизола на телятах ведет к снижению инфицированности их ВЛКРС, что указывает на возможность применения этих препаратов в качестве профилактических средств гемобластозов.

8. Показано, что гамма-интерферон активирует клеточный и гуморальный иммунитет и снижает инфицированность телят ВЛКРС, может быть рекомендован в качестве средства профилактики развития гемобластоза. Кроме того гамма-интерферон является лечебным средством при гемобластозе коров, поскольку его введение больным животным способствует ремиссии заболевания, проявляющиеся активацией Т-клеточной системы и одновременным снижением количества В-лимфоцитов в периферической крови.

9. Разработана промышленная технология получения гомотина, а также экспериментально обосновано парентеральное применение гомотина и камизола при профилактике и лечении гемобластозов крупного рогатого скота.

10. Экономическая эффективность от применения естественных и искусственных иммуномодуляторов состоит из снижения заболеваемости молодняка сельскохозяйственных животных, в том числе и инфицированности их ВЛКРС, повышения сохранности на 5,7% и среднесуточного прироста на 15-20%, экономии кормов и составляет 7-20 руб. на одно животное.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Для ускорения созревания иммунной системы молодняка сельскохозяйственных животных и профилактики развития иммунодефицитных состояний рекомендуется применять естественные и искусственные иммуномодуляторы согласно утвержденным ГУВ при Государственной комиссии Совмина СССР по продовольствию и закупкам "Наставления по применению гомотина в качестве иммуномодулятора и биостимулятора" от 9.01.1990г. "Наставления по применению камизола в качестве иммуномодулятора естественной резистентности сельскохозяйственных животных" от 22.02.1990г.

2. Разработаны, утверждены ГУВ при Государственной комиссии Совмина СССР по продовольствию и закупкам и внедрены в сельскохозяйственное производство: ТУ 10.07.160-89 на "Гомотин" от 22.12.1989г. и ТУ 10.07.08-90 на "Камизол" от 20.02.1990г.

3. С целью повышения устойчивости сельскохозяйственных животных, особенно молодняка, к инфицированию их вирусами и микроорганизмами, а также увеличения их продуктивности рекомендовано использовать материалы заявок на изобретения: №№ 4068618/15. Положительное решение от 29.06.1989г. 4439024/15. Положительное решение от 18.07.1989г. 4693349/13. Положительное решение от 27.10.1989г. и авторское свидетельство № 1506638 от 8.05.1989г.

4. Результаты экспериментальных разработок отражены в перечне планов научно-исследовательских работ для внедрения в сельскохозяйственное производство, они демонстрировались на ВДНХ СССР и УССР 1988-1989г.г.

5. Материалы экспериментальных исследований, изложенные в настоящей диссертации, целесообразно включить в программу повышения квалификации ветеринарных и зоотехнических специалистов и для студентов зооветеринарных институтов.

6. СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Никитенко А.М. Динамика гликогена в клетках лимфо-

идного и миелоидного ряда при лейкозе крупного рогатого скота // Ветеринария -1969.-№10.-С.37-38.

2. Никитенко А.М. Исследование нуклеиновых кислот в клетках миело- и лимфопоза при лимфолейкозе крупного рогатого скота // Ветеринария, 1970.-№6.-С.41-42.

3. Никитенко А.М. Исследование клеток миело- и лимфопоза при лимфолейкозе крупного рогатого скота цитохимическими методами // Тезисы докладов Второй Всесоюзной конференции молодых ученых по ветеринарии.-М.,1971.-С.42-43.

4. Никитенко А.М., Васильев Н.Т. Исследование нуклеиновых кислот цитохимическими методами в клетках крови телят, родившихся от больных лимфолейкозом коров // Всесоюзный симпозиум по проблеме лейкозов с/х животных:Тез. докл. -Харьков.-М.,1972.-С.53-54.

5. Никитенко А.М. Активность пероксидазы в клетках периферической крови телят, родившихся от коров, больных лимфолейкозом // Сб. научн. тр. ДСХИ.-Т.7. Вып.4. "Изучение лейкоза крупного рогатого скота".-Персиановка,1973. С. 23-27.

6. Никитенко А.М. Содержание гликогена в клетках периферической крови телят, родившихся от здоровых и больных лейкозом коров // Сб. научн. тр.-Т. 1X.-Вып.4.ДСХИ.-Персиановка,1974.-С. 27-29.

7. Никитенко А.М. Основные направления и перспективы научных исследований по проблеме лейкозов в зоне Северного Кавказа // Лейкозы крупного рогатого скота:Сб.СКЗНИВИ.-Новочеркасск.-1976.-С.5-8.

8. Никитенко А.М. Цитохимические исследования при гемобластозах // Лейкозы крупного рогатого скота: Сб.СКЗНИВИ.-Новочеркасск. 1976.-С.44-48.

9. Никитенко А.М., Ильин А.М. Экономический ущерб, наносимый лейкозом крупного рогатого скота товарному и племенному хозяйствам // Проблемы ветеринарии Северного Кавказа.-Вып. ХУШ.-Новочеркасск, 1976.-С.26-29.

10. Никитенко А.М. Ультрараспространенность лимфатических узлов здорового крупного рогатого скота // Проблемы ветеринарии Северного Кавказа.- Вып. ХУШ.- Новочеркасск, 1976.- С. 32-34.

11. Никитенко А.М., Кунаков А.А. Лейкозы сельскохозяйственных животных в Ставропольском крае // Проблемы ветеринарии Северного Кавказа.- Вып. ХІХ.- Новочеркасск, 1977.- С.69-73.

12. Никитенко А.М. О дифференциации гемобластозов у крупного рогатого скота с помощью некоторых цитохимических реакций // Теоретические и практические вопросы ветеринарии.- Тарту, 1978.- С. 138-140.

13. Никитенко А.М. Распространение и меры борьбы с гемобластозами крупного рогатого скота в зоне Северного Кавказа // Проблемы экспериментальной онкологии и лейкозов человека и животных.- М. Колос, 1979.- С. 345-346.

14. Никитенко А.М. ОРЛ при диагностике гемобластоза крупного рогатого скота // Ветеринария.- 1981.- № 7.- С.64-65.

15. Никитенко А.М. Сравнительный анализ гематологических и иммунохимических данных при диагностике гемобластозов крупного рогатого скота // Теоретические и практические вопросы ветеринарии.- Т.Ш. Лейкозы. Материалы республиканской конференции "Ветеринарные проблемы индустриального животноводства,- Тарту, 1983.- С.111-114.

16. Никитенко А.М., Малышев В.А., Заика Л.А. Использование гомогената тимуса для повышения естественной резистентности телят и поросят-отъемышей // Сельскохозяйственная биология.- 1984.- № 8.- С.31-32.

17. Никитенко А.М. Применение препарата тимуса для повышения общей резистентности молодняка // Ветеринария.- 1984.- № 8.- С. 35-36

18. Никитенко А.М., Марченко Н.Н., Заика Л.А. и др. Влияние тимозина и гомогената тимуса на некоторые показатели периферической крови и продуктивные качества поросят-сосунков // Тез. респ. конф. "Механизмы иммуностимуля -

ции". - Киев, 1985. - С. 151-152.

19. Никитенко А.М., Малыжев В.А., Заика Л.А., Гирявенко Е.Я. Об участии тимозина 5 в регуляции пролиферации Т-лимфоцитов // Сельхоз. биология. - 1986. - № 10. - С. 93-95.

20. Никитенко А.М. Роль тимуса в формировании иммунобиологической реактивности организма // Сельхоз. биология. - 1987. - № 10. - С. 115-119.

21. Никитенко А.М. Биологическая активность гормонов тимуса (обзор) // Сельскохозяйственная биология. - 1987. - № 3. - С. 79-84.

22. Никитенко А.М. Ультраструктура тимуса // Рекомендации "Морфологии Украины - сельскому хозяйству". - Киев. - 1988. - С. 89-90.

23. Никитенко А.М. Обоснование применения иммуномодуляторов при ведении животноводства на промышленной основе // Селекция с.-х животных на устойчивость к болезням и повышению резистентности в условиях промышленной технологии: Тез. конф. - Вып. 8. Костромской СХИ, 20-22 сентября 1988г. - М., 1988. - С. 23-24.

24. Никитенко А.М., Зоценко В.Н. Влияние гомогената тимуса на интерфероногенез // Селекция с.-х животных на устойчивость к болезням и повышение резистентности в условиях промышленной технологии: Тез. конф. - Вып. 8. Костромской СХИ, 20-22 сентября 1988г. - М., 1988. - С. 24.

25. Никитенко А.М. Особенности применения иммуномодуляторов при ведении животноводства на промышленной основе // Интенсификация с.-х. производства в условиях радикальной экономической реформы: Всес. науч. конф. - Сумы. - 1989. - С. 291-293.

26. Никитенко А.М. Клеточный иммунитет при гемобластозах крупного рогатого скота // Сельскохозяйственная биология. - 1989. - № 2. - С. 77-80.

27. Никитенко А.М., Малина В.В., Кишко Я.Г. Влияние суиферона на гематологические показатели здоровых и

больных колобактериозом поросят // Использование интер-
феронов в ветеринарии / Тез. докл. Респ. семинара, г. Киев
17-19 октября 1989г. - К., 1989. - С. - 19-20.

28. Никитенко А.М., Жириченко В. П., Кишко Я.Г.,
Бовиферон как средство профилактики колибактериоза // Ис-
пользование интерферонов в ветеринарии. Тез. докл. Респ. се-
минара, г. Киев 17-19 октября 1989 г. - К., - С. 20-21.

Выпуск 512. Подписано в печать 12.11.90. Формат 60 x 84 / 16
Листов пасп. Печать офсетная. 2 в. л. Тираж 100 экз.
Листок офсетной печати КВВ. Январь-1991г. Ветеринарият.
