

УДК 619:615:636.087

**Коцюмбас І. Я.**, д. вет. н., проф., чл.-кор НААН, **Жила М. І.**, к. вет. н., доцент,  
**Шкодяк Н. В.**, к. вет. н., **П'ятничко О. М.**, к. с.-г. н. ©

*Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок*

### **МЕТОДИ КОНТРОЛЮ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СУЧАСНИХ ВЕТЕРИНАРНИХ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ**

*За імунодефіцитних станів тварин для підвищення ефективності етіотропної терапії, нормалізації процесів обміну речовин, функції імунної системи та стимуляції адаптаційних можливостей організму широко застосовують імуномодулятори. У статті проаналізовано наукові дані, що стосуються класифікації та характеристики основних груп імуномодуляторів різного походження. Розглянуто сучасні уявлення про механізми впливу цих препаратів на імунну систему організму тварин. Наведені дані вказують на те, що наявні фармакологічні засоби надзвичайно різноманітні за структурою, характером дії, активністю та спричиняють фармакологічну, біокорегуючу дію на різні ланки імунної системи організму.*

*Після розробки та впровадження нових імуотропних препаратів обов'язковим та важливим етапом є доклінічні випробування їх біологічної активності та нешкідливості. Оцінка активності препаратів з імуномодулюючої дією пов'язана з певними труднощами, оскільки більшість із них є комплексними препаратами та містять декілька біологічно активних речовин. Охарактеризовано основні методи дослідження біологічної активності ветеринарних імуномодуляторів. Ці тести ґрунтуються на здатності вказаних засобів активувати ріст і розмноження клітин, впливати на основні ланки імунної системи: фагоцитоз, систему комплементу, гуморальний і клітинний імунітет тощо.*

**Ключові слова:** фармакологія, імуномодулятори, імунна система.

УДК 619:615:636.087

**Коцюмбас І. Я., Жила Н. І., Шкодяк Н. В., Пятничко О. М.**

*Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок*

### **МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ВЕТЕРИНАРНЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ**

*При иммунодефицитных состояниях животных для повышения эффективности этиотропной терапии, нормализации процессов обмена веществ, функции иммунной системы и стимуляции адаптационных возможностей организма, широко применяют иммуномодуляторы. В статье проанализированы научные данные, которые касаются классификации и*

© Коцюмбас І. Я., Жила М. І., Шкодяк Н. В., П'ятничко О. М., 2014

*характеристики основных групп иммуномодуляторов разного происхождения. Рассмотрены современные данные о механизмах влияния этих препаратов на иммунную систему организма животных. Представленные данные свидетельствуют о том, что имеющиеся фармакологические средства чрезвычайно разнообразны по структуре, характеру действия, активности, и оказывают фармакологическое, биокоррекционное действие на разные звенья иммунной системы организма.*

*При разработке и внедрении новых иммуностропных препаратов обязательным и важным этапом являются доклинические испытания их биологической активности и безвредности. Оценка активности препаратов с иммуномодулирующим действием связана с определенными трудностями, поскольку большинство из них является комплексными препаратами, и содержат несколько биологически активных веществ. Охарактеризованы основные методы исследования биологической активности ветеринарных иммуномодуляторов, которые основываются на способности указанных средств активировать рост и размножение клеток, влиять на основные составляющие иммунной системы: фагоцитоз, систему комплемента, гуморальный и клеточный иммунитет.*

UDC 619:615:636.087

**I. Y. Kotcumbas, M. I. Zhyla, N. V. Shkodiak, O. M. Pyatnychko**  
*State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products  
and Feed Additives*

#### **THE CONTROL METHODS OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF MODERN VETERINARY IMMUNOMODULATORS**

*At the immunodeficient states of animals for enhancing of etiotropic therapy efficacy, normalization of metabolism processes of substances, functions of immune system and stimulation of adaptive peculiarities of organism immune modulators are widely used. The article analyses modern scientific data concerning the classification and characteristics of main groups of immune modulators of various origin. The modern considerations about influence mechanisms of these medicinal products on immune system of animal organism were viewed. The obtained data show that available pharmacological means different by structure, effect, activity and cause pharmacological, biocorrective effect on different links immune system of organism.*

*Under the development and implementation of new immunotropic medicinal products compulsory and important stage are preclinical trials of their biological activity and harmlessness. Activity assessment of medicinal products with immune modulating effect is connected with certain difficulties since most of them are complex medicinal products and contain a few biologically active substances. The main methods of biological activity tests of veterinary immune modulators were characterized. These tests are based on capability of the very means to activate the growth and reproduction of cells, to influence on main links of immune system: phagocytosis, complement system, cellular and humoral immunity.*

Вплив несприятливих екологічних та стресових чинників на стан здоров'я та продуктивність сільськогосподарських тварин зумовлюють гостру необхідність створення ефективних ветеринарних лікарських засобів. Після впровадження у практику ветеринарних препаратів, особливу увагу, надають тим, що здійснюють суттєвий вплив на фізіологічний статус тварин, і зокрема, на імунний захист організму, оскільки підтримка захисних сил організму є складовою частиною процесу контролю здоров'я тварин. Для нормалізації процесів обміну речовин, функції імунної системи та стимуляції адаптаційних можливостей організму широко використовують імунотропні препарати [3, 19, 20]. Їх вплив на імунний статус характеризується стимуляцією імунної відповіді організму на численні пошкоджуючі фактори, посиленням імунологічної пам'яті, інтерферон-індукуючими властивостями тощо [23, 28, 37].

Після розробки та впровадження нових біологічно активних препаратів, зокрема імунотропних, обов'язковим та важливим етапом, на рівні до клінічних досліджень, є оцінка їх біологічної активності та нешкідливості [2, 6]. Створення в Україні ефективної системи доклінічних та клінічних випробувань ветеринарних лікарських засобів, яка б повною мірою відповідала міжнародним вимогам, є основною запорукою розробки безпечних, конкурентоспроможних препаратів та недопущення на внутрішній ринок малоефективних засобів [14, 25]. Комплексне вивчення та встановлення імунотропної дії препаратів названої групи повинно здійснюватись за певними критеріями, адже крайнім проявом такої дії біологічно активних речовин може бути імуносупресія (пригнічення імунної відповіді) [1, 18, 31]. Окрім цього, проведення оцінки активності і нешкідливості препаратів імуномодуючої дії пов'язане з певними труднощами, оскільки більшість із них є комплексними препаратами та містять декілька біологічно активних речовин, які спричиняють фармакологічну та біокорегуючу дію на різні ланки імунної системи організму [6, 10, 16].

#### **Загальна характеристика імуномодуляторів**

Зниження функціональної активності основних компонентів імунної системи на сьогоднішній день розглядається як імунодефіцитний стан. Залежно від наявності або відсутності генетичного дефекту одного або декількох компонентів імунної системи (фагоцитозу, клітинного, гуморального імунітету) імунодефіцити класифікують на первинні і вторинні [3, 21]. Останні є результатом впливу на імунну систему багатьох чинників, серед яких: збудники вірусних й бактеріальних інфекцій, мікотоксини, гельмінти, процес старіння організму, стрес, множинні травми, іонізуюче випромінювання, антибіотики та сульфаніламідні, отрутохімікати тощо. Клінічно вторинні імунодефіцити у тварин проявляються частими рецидивами захворювань різної етіології. Часто застосування класичних схем профілактики і лікування у таких тварин не спричиняє очікуваного позитивного ефекту [20, 23, 28].

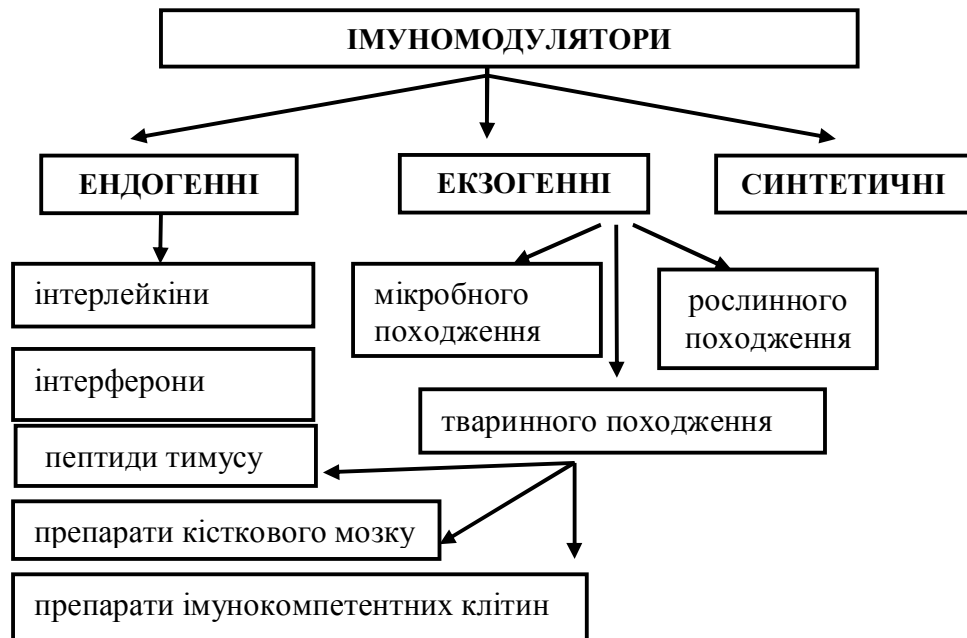
За імунодефіцитних станів тварин для підвищення ефективності етіотропної терапії, нормалізації процесів обміну речовин, функції імунної системи та стимуляції адаптаційних можливостей організму широко використовують біологічно активні препарати, здатні стимулювати або

гальмувати імунну відповідь організму [3, 5, 16, 19, 20]. Їх об'єднують в одну велику групу імуномодуляторів (ІМ) — лікарських засобів різного походження, що мають різнонаправлену дію на імунну систему тварини, залежно від її початкового стану. Серед ІМ виділяють імуностимулятори, імунокоректори та імунодепресанти [13, 28].

Імуностимулятори утворюють групу лікарських засобів, дія яких спрямована на посилення імунної відповіді. До них можуть належати не лише фармакологічні форми, але й кормові добавки, які прискорюють або збільшують інтенсивність імунних процесів [12, 21, 32].

Групу імунокоректорів складають ті фармакологічні імуотропні препарати, які нормалізують конкретне порушення в імунній системі: компоненти Т-клітинної ланки імунітету, В-системи, фагоцитозу або комплементу, тобто збільшують низькі та зменшують надмірно підвищені показники. Натомість, імунодепресанти — імуномодулятори, що гальмують імунну відповідь [3, 16, 19, 28].

Існують дві класифікації ІМ: за походженням та за механізмом їх дії. За походженням, ІМ розподіляють на 3 групи: екзогенні, ендогенні та хімічно чисті або синтетичні (рис. 1) [12, 13, 28, 31].



**Рис. 1. Класифікація імуномодуляторів за їх походженням.**

Ендогенні ІМ — імунорегуляторні пептиди (тимусного й кістково-мозкового походження) і цитокіни (інтерлейкіни, інтерферони).

Екзогенні ІМ:

— мікробного походження (імунобак, імудон, рузам, лікопід, пірогенал, продигіозан)

— тваринного походження (імунофан, гамавіт, суїглобулін, регенеративний біостимулятор (РБС), плацента денатурована емульгована (ПДЕ), препарат тканинний за В. П. Філатовим, зимозан, пірогенал, байпамун, рінал, імуноглобуліни, ліпополісахариди);

— рослинного походження (настойки: прополісу, ехінацеї, елеутерококу, апілак, перга).

Синтетичні ІМ — низькомолекулярні (левамізол, левавет, левафарм, галавіт, алоферон, імуномакс, гепон) та високомолекулярні (поліоксидоній, полінуклеотиди).

За механізмом дії можна виділити ІМ з переважною дією на Т-, В-системи імунітету і фагоцитоз. Проте, ці лікарські засоби також впливають на інші компоненти імунної системи (рис. 2) [3, 8, 10, 16, 24].

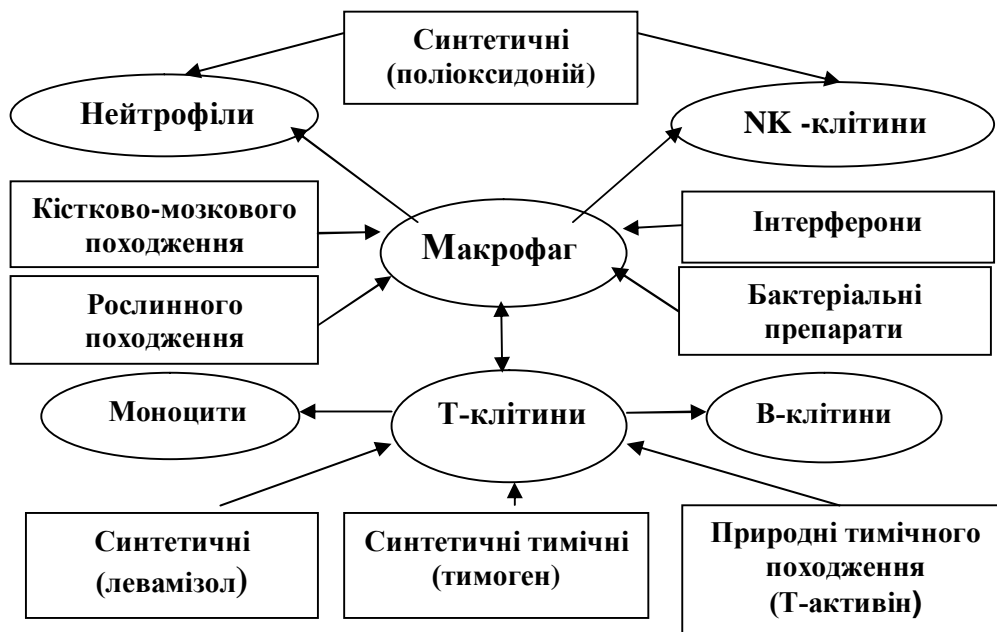


Рис. 2. Вплив імуномодуляторів на імунну систему.

Сьогодні вчені виділяють два напрямки реакції імунної системи на вплив препаратів: “відцентровий” та “доцентровий” [21, 23]. “Відцентровий тип” стимуляції (від центру до периферії) характеризується поступовими змінами в імунній системі, що відповідають природному типу активації, який відбувається при розвитку імунної відповіді. Наприклад, за умов застосування препарату поліоксидоній відбувається підвищення продукції антитіл і функціональної активності природних кілерів, активація клітин моноцитарно-макрофагальної ланки, посилення синтезу цитокінів, що продукуються даними клітинами, та, в кінцевому результаті, загальна активація як клітинної, так і гуморальної відповіді (рис. 2) [24]. Як відомо, стимуляція моноцитарно-макрофагальної ланки має велике значення, оскільки, від функціональної активності фагоцитів,

їх кілерної здатності, активності продукції цитокінів залежить дія фібробластів, гістіоцитів та інших елементів сполучної тканини. Макрофаги задіяні практично у всіх процесах, що направлені на збереження сталості внутрішнього середовища організму [1, 16, 18].

“Доцентровий тип” стимуляції (від периферії до центру) починається зі змін, пов’язаних із Т-клітинною ланкою. Так впливають препарати, які передовсім діють на проліферацію та диференціювання Т-клітин, посилення продукції інтерлейкіну-2 і фактора некрозу пухлин. Вказані сполуки мають плейотропну дію, викликаючи у кінцевому наслідку зміни функціональної активності всіх компонентів імунітету [23, 28, 29]. Зокрема, виявлено, що такий тип активації мають препарати тимічного походження [5, 36].

Мішенню дії препаратів мікробного походження є клітини моноцитарно-макрофагальної системи, основна функція яких — виведення мікроорганізмів. Препарати даної групи підсилюють функціональну активність цих клітин, стимулюючи фагоцитоз і бактеріоцидність. Активовані моноцити й макрофаги синтезують цитокіни: інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-3) та інші, що спричиняють активацію як гуморальної, так і клітинної ланки імунітету [3, 5, 35].

ІМ ендогенного (фізіологічного або біологічного) походження — це група олігопептидів, що можуть активувати імунну систему шляхом посилення проліферації та функції імунокомпетентних клітин. Ендогенні ІМ поділяють на імунорегуляторні пептиди (тимусного й кістково-мозкового походження) і цитокіни. Найбільш відомі цитокіни — інтерлейкіни, інтерферони (ІФН). Мішенями для препаратів даної групи є: макрофаги і природні кілери, активація яких стимулює вроджений імунітет; Т- і В- лімфоцити, за допомогою яких стимулюється набутий імунітет; кістковий мозок, що продукує попередників лімфоцитів і мононуклеарних фагоцитів [22, 30, 37]. До цієї групи відносять синтетичні препарати (аміксин, циклоферон) і природні сполуки з універсально широким спектром противірусної активності. Індуктори ІФН мають неспецифічну дію, що полягає в пригніченні росту клітин, модуляції їх диференціювання та утворенні рецепторів мембран. Окрім неспецифічних, індуктори ІФН можуть модулювати також специфічну імунну відповідь організму. Непряма дія індукторів ІФН на клітини-мішені полягає в активації макрофагів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, плазмоцитів і натуральних кілерів (НК-клітин) [22, 27, 30].

До високомолекулярних хімічно чистих ІМ належить поліоксидоній. Під його впливом відбувається посилення продукції ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  і ІФН- $\alpha$ , тобто цитокінів, продукованих переважно клітинами моноцитарно-макрофагальної системи, та підсилює цитотоксичність природних кілерів — НК-клітин. Наслідком цієї активації є посилення функціональної активності клітинного і гуморального імунітету [20, 24, 28]. Левамизол, відомий антигельмінтний засіб з вираженими імунотропними властивостями, належить до синтетичних ІМ. Він активує Т-лімфоцити, моноцити, макрофаги і нейтрофіли. Препарат стимулює клітинні імунні реакції, потенціює розподіл і диференціювання Т-лімфоцитів, їх реакцію на антигени [4, 8, 10].

Таким чином, наявні фармакологічні засоби, що мають імунотропну активність, являють собою велику кількість сполук різного походження, різноманітних за структурою, характером дії та активністю. Але слід зауважити, що більшість із них не має вибіркової дії, впливаючи одночасно на функції макрофагів, гелперні і супресорні популяції Т- і В-лімфоцитів, ефекторні клітини. Відсутність селективності може призвести до непрогнозованих ефектів при використанні ІМ, особливо, якщо недостатньо даних про сумісне застосування цих препаратів із іншими засобами захисту тварин [3, 4, 14, 23].

На сьогодні перелік ветеринарних ІМ постійно збільшується, оскільки дослідження в цьому напрямку інтенсивно продовжуються [2, 8, 10, 16, 26, 28].

#### **Дослідження біологічної активності імуномодуляторів.**

В основі тестів з визначення рівня біологічної активності і лікувальної ефективності імуномодуляторів лежать властивості останніх активувати ріст і розмноження клітин, прискорювати процеси регенерації, поліпшувати перебіг і зменшувати наслідки кисневого голодування, впливати на основні ланки імунної системи тварин: фагоцитоз, систему комплементу, гуморальний і клітинний імунітет, систему цитокінів тощо [3, 5, 16, 19, 20].

1. Визначення ступеня біологічної активності препаратів за здатністю впливати на фагоцитарну активність клітин різної локалізації. Тест базується на здатності ІМ препаратів підсилювати фагоцитарну активність клітин периферичної крові, клітин перитонеального ексудату [2, 8, 10, 14].

*Метод фагоцитозу нітросинього тетразолію клітинами перитонеального ексудату щурів* ґрунтується на здатності препарату впливати на інтенсивність реакції відновлення нітросинього тетразолію (НСТ) клітинами перитонеального ексудату щурів, у результаті якої утворюється нерозчинний формазан, який відрізняється темно-синім забарвленням.

*Метод піноцитозу нітросинього тетразолію нейтрофільними лейкоцитами* базується на здатності препарату активувати піноцитоз нейтрофілами розчину НСТ і накопичувати його в фагоцитарних вакуолях з наступним відновленням і перетворенням розчинного незабарвленого НСТ у нерозчинний темно-синій формазан [9, 12, 19].

2. Дослідження антивірусної активності імуномодуляторів

*Оцінка антивірусної активності за допомогою курячих ембріонів.* Антивірусну активність препаратів імунотропної дії оцінюють за їх властивістю знижувати реплікацію вірусу хвороби Ньюкасла штаму БОР ВДНКІ на 9–10-добових курячих ембріонах за методом Є. А. Щедрина зі співав. [7, 29, 30]. Відомо, що в ембріональній алантоїсній рідині ембріонів курей у 8–10-добовому віці відсутні материнські антитіла та продукти метаболізму білків. Це сприяє виявленню чутливості курячих ембріонів до екзогенних факторів, котрі можуть підвищувати або знижувати їх резистентність, а також максимальному утворенню вірусної маси при експериментальному зараженні.

*Оцінка антивірусної активності за допомогою культури клітин.* Контроль антивірусної активності препаратів можна здійснити на постійних культурах клітин СПЕВ, МДВК методом титрування на пластинах із рівним дном. Як тест-вірус використовують вірус везикулярного стоматиту з титром  $10^6$  ТЦД<sub>50</sub>/мл. За ступенем лізису культури клітин тест-вірусом визначають

активність досліджуваного препарату. Цитопатичну дію тест-віруса в культурі клітин контролюють візуально під інвертованим мікроскопом [6, 9, 14].

3. Мікрометод контролю спленоферонів, вірексів. Індикаторним вірусом служить вірус везикулярного стоматиту (штам Індіана). Інфекційна активність тест-віруса становить  $10^{-5}$  ОІД в 0,5 мл. Титром спленоферону чи вірекса вважають останнє його розведення, котре викликало 50 % пригнічення цитопатичної дії вірусу везикулярного стоматиту, порівняно до контролю [6, 7].

4. Виявлення цитотоксичності імуномодуляторів. Суть методу полягає у визначенні цитотоксичного впливу ІМ *in vitro* на паспортизовані перещеплювані культури клітин: СПЕВ (ембріональні клітини нирки свині), MDBK (епітеліальні клітини нирки телят), Vero (нирки африканської зеленої мавпи), HeLa (карциноми шийки матки мишей), Нер-2 (карциноми гортані) [6, 12, 23].

5. Визначення біологічної активності препаратів за індукцією інтерферону. Контроль біологічної активності препарату полягає у визначенні їх інтерферон-індукуючої активності з використанням мишей, або клітин крові, або перещеплюваних ліній клітин: Л41 (клональна лінія, одержана від хворого підгострим моноцитарним лейкозом), L929 (фібробласти мишей), MDCK (клітини нирки собаки), СПЕФ (ембріональні фібробласти нирки свині) та інші лінії клітин, здатні продукувати інтерферон [5, 17, 22, 27, 30, 33].

6. Оцінка біологічної активності препаратів за визначенням індексу чутливості Т-лімфоцитів. Метод ґрунтується на здатності рецепторів Т-лімфоцитів до реакції спонтанного розеткоутворення *in vitro*, яка змінюється залежно від функціонального стану клітин або дії різних препаратів. Внесення в суспензію лімфоцитів досліджуваного препарату викликає зміни кількості рецепторів до еритроцитів вівці, що характеризує чутливість Т-лімфоцитів до даного препарату [6, 11, 15].

Отже більшість імуномодуляторів є комплексними препаратами, що містять декілька біологічно активних речовин, які спричиняють фармакологічну та біокорегуючу дію на різні ланки імунної системи організму. Тому впровадження у практику ветеринарної медицини нових ветеринарних лікарських засобів з імуномодулюючими властивостями спонукає до пошуку і розробки нових та дієвих тестів для здійснення їх контролю.

#### Література

1. Ангельські С. Клінічна біохімія /С. Ангельські, З. Якубовські, М. Домінічак. — Сопот, 1998. — 451 с.
2. Арзамасцев Е. В. Современные требования к доклиническому изучению безопасности новых лекарственных препаратов / Е. В. Арзамасцев, Б. И. Любимов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1995. — Т. 58, № 3. — С. 7–12.
3. Біловал О. М. Сучасні імуномодулятори для клінічного застосування /О. Біловал, І. Князькова //Внутренняя медицина. — 2008. — № 2 (8). — С. 1-12.
4. Дейл М. М. Руководство по иммунофармакологии / М. М. Дейл, Дж. К. Формен // Пер. с англ. — М. : Медицина, 1998. — 332 с.
5. Довідник ветеринарних препаратів / кол. авт.: В. М. Горжеев та ін.; укладачі : О. С. Везденко та ін. — Львів: ТзОВ "ВФ «Афіша», 2013. — 1596 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. — К. : Авіцена, 2001. — 528 с.
7. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты / Ф. И. Ершов. — М.: Медицина, 1998. — 240 с.



8. Жила М. І. Основні підходи до вивчення ефективності ветеринарних препаратів імуномодуючої дії / М. І. Жила, І. Я. Коцюмбас, Ю. С. Стронський // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького. — 2013. — Т. 15, № 1 (55). — С. 53–59.
9. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. — М.: Мир, 1987. — 472 с.
10. Імунологічний контроль ветеринарних лікарських засобів / М. В. Косенко, І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, О. М. Дацьків та інші / Методичні рекомендації. — Львів, 2002. — 37 с.
11. Казимирчук В. Е. Способ определения чувствительности лимфоцитов к иммуномодуляторам группы фенилимидозотиазола / В. Е. Казимирчук, Г. Г. Бычкова, А. А. Андрущук // Лабораторное дело. — 1985. — № 5. — С. 169–171.
12. Коваленко Л. П. Особенности оценки иммунотоксичности препаратов разных групп фармакологических средств / Л. П. Коваленко // Токсикологический вестник. — 2004. — № 3. — С. 13–21.
13. Козлов В. Н. Возможные направления в решении проблемы классификации иммуномодулирующих препаратов // Аллергология и иммунология. — 2003. — Т. 4. — № 2. — С. 15–20.
14. Контроль впливу ветеринарних лікарських засобів на стан імунітету тварин / М. В. Косенко, І. Я. Коцюмбас, Ю. М. Косенко та ін. // Ветеринарна медицина України. — 2004. № 1. — С. 43–44.
15. Кравчук Г. П. Сравнительная оценка методов определения *in vitro* чувствительности лимфоцитов крови больных и здоровых людей к иммуномодулятору / Г. П. Кравчук, В. Е. Казимирчук, Н. Г. Бычкова // Иммунология и аллергия. — Киев, 1986. — Вып. 20. — С. 12–17.
16. Кресюн В. Й. Імунотропні лікарські засоби / В. Й. Кресюн // Лікування та діагностика. — 2003. — № 1. — С. 31–38.
17. Лебедев В. В. Иммунофан — синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения // Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 25–30.
18. Маслянюк Р. П. Основи імунобіології / Р. П. Маслянюк. — Львів, 1999. — 472 с.
19. Нестерова И. В. Иммуностимулирующие препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине / И. В. Нестерова, Р. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. — 2000. — Т. 1, № 3. — С. 18–28.
20. Никитенко А. М. Роль иммуномодуляторов в коррекции иммунобиологической реактивности и профилактике гемобластозов животных / А. М. Никитенко: Автореф. дис. ... д-ра вет. наук. — Казань, 1990. — 42 с.
21. Нікітенко А. М. Стимуляція природної резистентності та продуктивності свиней / А. Нікітенко, В. Малина, М. Козак — Львів, 2001. — 142 с.
22. Оспельникова Т. П. Применение препаратов интерферона в клинической практике / Т. П. Оспельникова, Е. М. Носейкина // Лечебное дело. — 2005. — № 1. — С. 25–29.
23. Пинегин Б. В. Современные представления о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью иммуномодулирующих препаратов / Б. В. Пинегин // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — № 12. — С. 3–8.
24. Полиоксидоний — иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения / Р. Петров, Р. Хаитов, А. Некрасов // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 1999. — № 3. — С. 3–6.

25. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP) / Ю. В. Буров, И. В. Березовская, Г. Н. Золотарева и др. — М.: Медицина, 1992. — 78 с.
26. Салига Н. О. Вплив імуномодуляторів риботану, тималіну та левамізолу на показники клітинного імунітету поросят раннього віку / Н. О. Салига, В. В. Снітинський // Біологія тварин. — 2003. — Т. 5, № 1–2. — С. 144–148.
27. Хаитов Р. М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р. Хаитов, Б. Пинегин // Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 14–17.
28. Хаитов Р. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // *Consilium-provizorum* — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 23–28.
29. Хаитов Р. М. Методические указания по испытанию новых иммуномодулирующих лекарственных средств / Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, Т. В. Латышева. — 2002. — № 1. — С. 11–21.
30. Чекиев С. Б. Препараты интерферона и спектр их противовирусного действия / С. Б. Чекиев // *Materia Medica*. — 1996. — № 2 (10). — С. 29–44.
31. Чумаченко В. Е. Определение естественной резистентности и обмена веществ сельскохозяйственных животных / В. Е. Чумаченко, А. М. Высоцкий, Е. А. Сердюк. — Киев : Урожай, 1990. — 200 с.
32. Щедрин Е. А. Прогнозирование активности стимуляторов резистентности / Е. Л. Щедрин, Ю. Х. Креймер, Л. Н. Тихонова. — Труды ВГНКИ ветпрепаратов. — 1989. — С. 1–43.
33. Щедрин Е. Л. Прогнозирование интерферонподобной активности стимуляторов резистентности / Е. Л. Щедрин, Ю. Х. Креймер, Л. Н. Тихонова // *Микробиология, вирусология, иммунология*. — 1989. — С. 28–29.
34. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н. У. Тица. — Москва: Лабинформ, 1997. — С. 277–278.
35. Giles J. Evaluation of Echinacea for Treatment of the Common Cold / J. Giles, C. Palat, S. Chien et al. // *Pharmacotherapy*. — Vol. 20 (6). — P. 690–697.
36. Res P. Development stages in the human thymus / P. Res, H. Fits // *Sem. Immunol.* — 1999. — Vol. 11. — P. 193–205.
37. Young K. R. Complement subcomponent C1q stimulates immunoglobulin production by human B lymphocytes / K. R. Young, J. L. Ambrus // *J. Immunol.* — 1991. — Vol. 146. — P. 3356–3360.

Рецензент – д.вет.н., професор Гуфрій Д.Ф.