

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ В ГОСУДАРСТВЕННОМ РЕЕСТРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Тарас Владимирович Герунов, к.б.н., доцент, vsed@mail.ru

Людмила Карповна Герунова, д.в.н., профессор
ФГБОУ ВО "Омский государственный аграрный университет
имени П.А. Столыпина"

Юрий Николаевич Фёдоров, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН
ФГБНУ "Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт
биологической промышленности"

В настоящее время ассортимент иммуномодуляторов ветеринарного назначения значительно расширился. Однако общепризнанная классификация их в ветеринарной медицине отсутствует. Цель настоящего исследования – систематизация и сравнительная оценка зарегистрированных на территории Российской Федерации иммуномодуляторов. В рамках работы проведен анализ Государственного реестра лекарственных средств для ветеринарного применения. К иммуномодуляторам авторы отнесли 47 препаратов, которые разделили на группы по происхождению: цитокины (интерлейкины и интерфероны), тканевые (препараты плаценты, селезенки и молозива), бактериальные (пептидогликаны и полисахариды бактерий, комбинированные препараты и иммунопробиотики), дрожжи, растительные, синтетические и гомеопатические. Авторы отмечают, что необходимо продолжение исследований в области клинической фармакологии иммуноактивных средств для получения достоверной научной информации об эффективности и безопасности отдельных из них. **Ключевые слова:** иммуномодулятор, классификация, иммуностимуляция, иммунофармакология, фармакодинамика, механизм действия, лекарственные средства для животных, государственный реестр.

Classification of the official immunomodulators listed in the state register of medicines for veterinary use

T.V. Gerunov, L.K. Gerunova, Yu.N. Fedorov

At present time the range of immunomodulators for veterinary use has been considerably diversified. However there is no common classification of immunomodulators in veterinary medicine. The objective of this research was both classification and a comparative assessment of immunomodulators registered in the territory of the Russian Federation. Thus, the analysis of the State register of medicines for veterinary use was carried out. Of all drugs authors graded 47 immunomodulators which were divided into groups by origin: cytokine-type medications (interleukins and interferons), tissue derived medications (preparations derived from a placenta, lien and colostrums), bacterial drugs (bacterial peptidoglykans and polysaccharides, combined drugs and immunoprototics), yeast products, herbal medicinal products, synthetic medicines and homeopathic medicines. Authors pointed the necessity of continuing researches in the field of clinical pharmacology of immunoactive agents to obtain reliable scientific information about efficiency and safety of certain medications. **Key words:** immunomodulator, classification, immunostimulation, immunopharmacology, pharmacodynamics, the action mechanism, medicines for animals, the state register.

Основными задачами ветеринарной медицины являются профилактика и диагностика болезней, а также лечение животных. При этом каждое из трех направлений деятельности ветеринарных специалистов предполагает использование фармакологических средств разных групп. И даже при самом успешном развитии всех отраслей животноводства применение лекарственных препаратов в обозримом будущем будет оставаться одним из основных способов защиты

животных и повышения их продуктивности.

Фармацевтический рынок постоянно расширяется, в последние годы стремительно увеличивается ассортимент иммуностимулирующих средств, активно внедряемых в клиническую практику. Опыт их применения отражен во многих научных статьях, представлен на интернет-форумах, в отзывах врачей и владельцев животных. При этом есть мнение и скептиков, критично оценивающих результативность использо-

вания иммуноактивных препаратов. Но, несмотря на сложности развития иммунологии, как науки, и клинической фармакологии иммуномодуляторов, этот класс лекарственных средств остается востребованным, а принципы и алгоритмы их применения еще будут совершенствоваться на основе накапливаемого опыта.

Базисом для будущего клинического переосмысления показаний и противопоказаний к использованию иммуностропных препаратов должна стать общепризнанная классификация.

Цель настоящей работы – систематизировать и провести сравнительную оценку зарегистрированных на территории Российской Федерации иммуномодуляторов ветеринарного назначения.

При анализе и систематизации препаратов, прошедших государственную регистрацию, выявили 42 из них, фармакотерапевтическая группа которых обозначена как "иммуномодуляторы". Дополнительно в предлагаемую классификацию включили еще 5 препаратов, у которых не обозначена в реестре фармакотерапевтическая группа (стоит прочерк или слово "прочие"), но в описании фармакодинамики содержится информация об их иммуностимулирующих свойствах. Все указанные выше лекарственные средства были разделены на группы по происхождению (см. таблицу).

Группа препаратов интерферонов немногочисленна, она включает 5 иммуномодуляторов, 3 из них – это естественные интерфероны (средства 1-го поколения) и 2 – рекомбинантные (2-го поколения), по фармакодинамическим эффектам они во многом схожи. По масштабам применения в медицине рекомбинантные интерфероны составляют примерно 90 % [6], в ветеринарии такую оценку провести трудно из-за отсутствия необходимых статистических данных и соответ-

ствующих фармакоэпидемиологических исследований. Для интерферонов характерны противовирусный и иммунорегуляторный эффекты [31, 34]. Однако не для всех препаратов данной группы соотношение этих эффектов одинаково [3].

Стремительное развитие биотехнологии и фармацевтической промышленности способствует появлению новых форм рекомбинантных препаратов (фелиферона, рекоферона гамма). Сырье для них легче стандартизировать, чем естественные интерфероны, получаемые из клеток доноров. Рекомбинантные интерфероны синтезируют бактерии, в генетический аппарат которых встроены соответствующие гены, поэтому при их производстве снижается риск попадания вирусных контаминантов в конечный продукт [6].

В отдельную группу синтетических иммуномодуляторов нами выделены препараты, которые стимулируют образование эндогенного интерферона. В определенных клинических ситуациях их применение более предпочтительно. Считается, что у индукторов интерферонов меньше нежелательных эффектов, так как образующийся при их введении эндогенный интерферон не обладает антигенностью, вероятность развития гиперинтерферонемии очень низкая, однако они обеспечивают длительную циркуляцию разных классов интерферонов в крови на высоком уровне [10, 20, 27]. Следует учитывать, что у индукторов интерфероногенеза разная способность инициировать образование эндогенного интерферона в определенных органах и тканях [6].

Раздел классификации "Препараты цитокинов" представлен только одним средством – ронколейкином (рекомбинантным интерлейкином-2 человека), который широко применяют в гуманитарной медицине при различ-

Классификация иммуномодуляторов, представленных в Государственном реестре лекарственных средств для ветеринарного применения

Иммуномодуляторы		Производители препаратов
1.	Препараты цитокинов	
1.1.	Препараты интерлейкинов	
1.1.1	Рекомбинантные интерлейкины Ронколейкин	ООО "НПК "Биотех" (Россия)
1.2.	Препараты интерферонов	
1.2.1	Природные интерфероны Кинорон	ЗАО "Мосагроген" (Россия)
	Миксоферон раствор для инъекций	ЗАО "Мосагроген" (Россия)
	Миксоферон	ЗАО "Мосагроген" (Россия)
1.2.2	Рекомбинантные интерфероны Рекоферон Гамма	ООО "Фарма Ген" (Россия)
	Фелиферон	ООО "НТЦ "БиоИнвест" (Россия)
2.	Тканевые препараты	
2.1.	Препараты плаценты Липотон 500	ЗАО НПП "Агрофарм" (Россия)
	Плацента денатурированная эмульгированная	ООО "МНПК Биотехиндустрия" (Россия)
2.2.	Препараты селезенки Нуклеопептид	ООО "Экохимтех" (Россия)
2.3.	Препараты молозива Полиферрин-А	ООО "Ветбиохим" (Россия)
3.	Бактериальные препараты	
3.1.	Пептидогликаны бактерий Гликопин	АО "Пептек" (Россия)
3.2.	Полисахариды бактерий Сальмозан	ЗАО "Микро-плюс" (Россия)
3.3.	Комбинированные препараты Инмодулен	"Laboratorios Calier, S.A." (Испания)
3.4.	Иммунопробиотики Иммунобак	ООО "ВЕДА" (Россия)
	Споровит (жидкий)	ООО "Экохимтех" (Россия)
	Споровит (сухой)	ООО "Экохимтех" (Россия)
	Лактобифадол	ООО БФ "Компонент" (Россия)
	Ветом 3	ООО НПФ "Исследовательский центр" (Россия)
	Субтилис-С	ООО "НИИ Пробиотиков" (Россия)
	Субтилис-Ж	ООО "НИИ Пробиотиков" (Россия)
	Энтероспорин	ФГБУ "Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности" (Россия)
4.	Препараты дрожжей	
	Биовер	ПУП "Гомельский завод ветеринарных препаратов" (Республика Беларусь); организация-разработчик "Биномед-Гмбх" (Германия)
	Альбикан	ПУП "Гомельский завод ветеринарных препаратов" (Республика Беларусь); организация-разработчик "Биномед-Гмбх" (Германия)
	Натрия нуклеинат	ЗАО "Биоамид" (Россия)
	Риботан	ЗАО "НПВиЗЦ "Ветзвероцентр" (Россия)
5.	Растительные препараты	
	Форвет капли глазные	ООО "АВЗ С-П" (Россия)
	Форвет	ООО "АВЗ С-П" (Россия)
	Гамапрен	ООО "ГамаВетФарм" (Россия)
	Фоспренил	ООО "ГамаВетФарм" (Россия); организация-разработчик ЗАО "Микро-плюс" (Россия)
	Фитодок-Иммуностим	ООО "АВЗ С-П" (Россия)
	Лигфол	ООО "Лигфарм" (Россия)
6.	Синтетические препараты	
6.1.	Синтетические пептиды Иммунофан	ООО "Научно-производственное предприятие "Бионокс" (Россия)
6.2.	Индукторы интерферонотенеза	

	Капли ушные Отоферонол	ЗАО "Топ-Вет" (Россия)
	Карданон	ООО "НИО "Медитэр" (Россия)
	Мазь Анандин	ООО "НИО "Медитэр" (Россия)
	Капли глазные и интраназальные Анандин	ООО "НИО "Медитэр" (Россия)
	Анандин 10% раствор для инъекций	ООО "НИО "Медитэр" (Россия)
	Максидин 0,4	ЗАО "Микро-плюс" (Россия)
	Максидин 0,15	ЗАО "Микро-плюс" (Россия)
6.3.	Синтетические препараты разных групп	
	Азоксивет	ООО "АВЗ С-П" (Россия)
	Гала-вет	ООО "Сэлвим" (Россия)
	Стелланин	ООО "Фармпрепарат" (Россия)
7.	Комплексные препараты	
	Гамавит	ООО "ГамаВетФарм" (Россия); организация-разработчик
		ЗАО "Микро-плюс" (Россия)
		ЗАО "Мосагроген" (Россия)
8.	Гомеопатические препараты	
	Эндометраг-Грин	
	Эвинтон раствор для перорального применения	ООО "АлексАнн" (Россия)
	Эвинтон	ООО "АлексАнн" (Россия)
	Полиферон	ООО "НПФ "Материа Медика Холдинг" (Россия)

ных заболеваниях [7, 18]. В ветеринарии тоже накоплен опыт его использования, результаты некоторых исследований представлены на сайте производителя. Препарат рекомендован для лечения мелких домашних и сельскохозяйственных животных, а также птиц, экзотических животных и рыб. Основными мишенями действия ронколейкина являются активированные Т- и В-лимфоциты и НК-клетки, для которых он выступает фактором роста и дифференцировки. Он действует и на моноциты, несущие рецепторы для IL-2, что усиливает образование активных форм кислорода и перекисей [22]. Ронколейкин относится к немногим иммуномодуляторам с изученными не только фармакодинамическими свойствами, но и механизмом действия.

Еще одна группа иммуномодуляторов – препараты, полученные из тканей животных [37]. Они разделены нами на 3 подгруппы в зависимости от источников получения. Однако исследование их механизма действия представляет большие трудности по причине их многокомпонентного состава. Например, что скрывается за описанием нуклеопептида, как "очищенного

экстракта селезенки крупного рогатого скота"? Безусловно, у лекарственных средств, полученных из тканей органов иммунной системы, есть прямое иммуностропное действие, однако для нуклеопептида преимущественно описан эффект повышения продуктивности животных [5, 8]. У других препаратов этой группы отмечены иммуностимулирующие свойства. Например, липотон увеличивает количество лейкоцитов и долю лимфоцитов при лечении крупного рогатого скота от фасциоза [28], плацента денатурированная эмульгированная способствует повышению числа лейкоцитов и фагоцитарной активности крови у телят, которым ее вводили для профилактики бронхопневмонии [17]. Оценить эффективность лактоферрина (полиферрина-А) сложно из-за наличия лишь единичных публикаций о результатах его клинического испытания (при поиске на сайте eLIBRARY.RU по слову "полиферрин"). На сайте производителя размещены лишь отзывы врачей. В Научной электронной библиотеке преимущественно представлены данные об использовании лактоферрина в пищевой промышленности при изготовлении функциональ-

ных продуктов питания [13], а также он упоминается как один из критериев оценки патологических состояний [14, 16, 24]. Полифункциональность белка лактоферрина и его участие в реализации некоторых иммунных процессов обуславливают интерес к изучению его эффективности как лекарственного средства.

Препараты бактериального происхождения, как самостоятельная группа иммуномодуляторов, появились раньше других, поэтому их фармакодинамические эффекты наиболее изучены. Основными мишенями их действия являются фагоцитарные клетки [26], изменение функциональной активности последних вызывает ответную реакцию уже других элементов иммунной системы. Препараты подгрупп, представленных в классификации, весьма разнообразны, но механизм их действия чаще всего реализуется за счет взаимодействия с PRRs (Pattern recognition receptors), которые распознают антигены микроорганизмов (патоген-ассоциированные молекулярные образы – Pathogen-associated molecular patterns, PAMP), в результате чего активизируется врожденный иммунитет. Это позволяет макроорганизму оперативно включать защитные механизмы при детекции высококонсервативных структур микроорганизмов (пептидогликанов, липополисахаридов, липотейхоевых кислот и др.), что способствует развитию реакций адаптивного иммунитета, тонко настроенного на любой проникший в организм антиген [11]. Вероятно, этот же механизм осуществляется при использовании иммунопробиотиков, когда происходит взаимодействие PAMP с PRRs клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [2, 15, 30]. Однако не все имеющиеся в реестре пробиотические препараты обозначены как иммуномодуляторы, а только 8 из них. Между тем пробиоти-

ки имеют большое значение в нормализации повышенной кишечной проницаемости и улучшении иммунологического барьера кишечника [35, 36], им свойственны высокая антагонистическая активность по отношению к патогенным микроорганизмам желудочно-кишечного тракта, способность вырабатывать разнообразные биологически активные вещества и активизировать обменные процессы [32, 33]. Эти факторы во многом способствуют использованию пробиотиков, как компонентов рационального кормления животного [19].

Препараты дрожжей тоже известны давно, как и их влияние на реактивность иммунной системы. Ассортимент этой группы с течением времени существенно изменился. В настоящее время зарегистрированы альбикан и биновер (разработчик "Биномед-Гмбх", Германия), и отечественный – риботан. В соответствии с информацией, представленной в реестре, показания к применению первых двух лекарственных средств ограничиваются только некоторыми видами аллергических заболеваний у кошек и собак. На сайтах производителя, которым является ПУП "Гомельский завод ветеринарных препаратов", и организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя (ООО "БиоМедВетСервис"), а также в Научной электронной библиотеке сведения о данных препаратах отсутствуют. Отечественный препарат риботан изучен в большей степени. Продемонстрирована его эффективность при лечении заболеваний кожи [4], применении для повышения сохранности молодняка крупного рогатого скота [21] и профилактики вирусных заболеваний [23], что обусловлено его иммуностимулирующим действием за счет активации лейкопоза, коопера-

ции Т- и В-лимфоцитов, стимуляции макрофагов. Однако одним из первых иммуномодуляторов вообще и препаратов дрожжей в частности был натрия нуклеинат (натриевая соль нуклеиновой кислоты). Он содержит большое количество предшественников нуклеиновых кислот и способствует росту и размножению практически всех делящихся клеток, стимулирует факторы врожденного и приобретенного иммунитета, рост и размножение бактерий [26]. Натриевая соль дрожжевой РНК не обладает видовой специфичностью, поэтому ее вводят многим видам животных и птиц в разных клинических ситуациях, а нежелательные эффекты сведены к минимуму [25].

Синтетические иммуномодуляторы, о которых упоминалось выше, представляют группу иммуноактивных средств. Производство их в ближайшие годы будет развиваться интенсивно, поскольку доказана способность разных по химической природе соединений влиять на реактивность иммунокомпетентных клеток. Хотя токсические, антигенные, канцерогенные и другие свойства синтетиков будут выступать ограничителями при внедрении их в практику. Наиболее перспективными из них (кроме описанных ранее) являются иммунофан, азоксивет и гала-вет, представляющие аналоги препаратов, уже зарекомендовавших себя в гуманитарной медицине.

Азоксивет (полиоксидоний) повышает эффективность кооперации Т- и В-лимфоцитов, индуцирует образование интерферонов, а также обладает выраженным антитоксическим действием за счет наличия слабо заряженных N-оксидных групп полимерной цепи молекулы [9]. Иммунофан содержит в качестве действующего вещества гексапептид с аминокислотной последовательностью arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine, ока-

зывает иммунорегулирующее действие, усиливает реакции фагоцитоза, снижает синтез медиаторов воспаления, способствует более длительной циркуляции специфических антител, повышает резистентность организма [29]. Гала-вет (аналог галавит) временно ингибирует образование макрофагами провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, определяющих развитие воспалительных реакций и выраженность интоксикации [1, 9]. Эффективность указанных лекарственных средств в медицине подтверждена многочисленными исследованиями, однако в ветеринарии их терапевтические свойства во многих клинических ситуациях не испытаны.

Препараты растительного происхождения тоже представляют интерес как иммуномодуляторы. Анализ научных статей свидетельствует о предпочтении использования фоспренила и лигфола. Практикующие врачи все чаще проявляют интерес к форвету – аналогу панавира, применяемому в медицине. Панавир – это очищенный экстракт побегов *Solanum tuberosum*, его основным действующим веществом является гексозный гликозид, состоящий из глюкозы, галактозы, рамнозы, маннозы, ксилозы, уроновых кислот.

Комплексные иммуноактивные препараты, перечисленные в реестре, содержат иммуномодулирующие вещества и иные компоненты, обладающие тропностью к другим органам или тканям. Так, в состав эндометрамага-грин входят интерферон альфа-2b и пропранолол. Целесообразность комбинации определяется эффектами каждого из двух компонентов. Препарат вводят внутриматочно для лечения матки при инфекционных заболеваниях. Интерферон обеспечивает иммуностимулирующий и противоинфекционный эффекты, а пропранолол,

являясь неселективным бета-адрено-блокатором, вызывает сокращение матки, что способствует ее очищению.

Гомеопатические ветеринарные препараты с иммуноактивными свойствами также разрешены к использованию на территории Российской Федерации. Однако чаще всего они не являются препаратами выбора при монотерапии заболеваний, а в свете недавно опубликованного Меморандума №2 Комиссии по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований при Президиуме Российской академии наук "О лженаучности гомеопатии" [12] возникает серьезная проблема поиска информативных критериев оценки их эффективности.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало тенденцию к расширению ассортимента иммуномодуляторов ветеринарного назначения. Зарегистрированы и разрешены к применению препараты отечественных и иностранных производителей, в том числе полученные с использованием принципиально новых технологий (например, рекомбинантные формы). На ветеринарном фармацевтическом рынке появились аналоги иммуномодуляторов, применяемых в гуманитарной медицине, увеличилась доля пробиотиков с иммуноактивными свойствами. Классифицировать их можно по-разному, в зависимости от критериев, положенных в основу деления на группы. Однако с клинической точки зрения необходимо понимать механизм действия каждого препарата, а не только его фармакодинамические эффекты. Анализ научных работ многих авторов убеждает в необходимости продолжения исследований в области клинической фармакологии иммуномодуляторов, что особенно актуально в условиях дефицита достоверной научной информации об эффективности и

безопасности отдельных лекарственных средств. Правильное критическое мышление ветеринарных специалистов должно быть обусловлено не только субъективными факторами, но и запросом на получение результатов качественных клинических испытаний новых иммуотропных средств при включении их в стандартные схемы терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асрутдинова Р.А., Резниченко Л.В. Влияние иммунокорректоров на естественную резистентность поросят. Достижения науки и техники АПК. 2008; 11:48 – 50.
2. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Роль Toll-подобных рецепторов в реализации терапевтического эффекта пробиотиков. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 3:78 – 82.
3. Васильев А.Н., Малиновская В.В., Парфенов В.В., Дмитриева Е.В. Интерфероны первого типа – индукция и механизмы противовирусного действия. Антибиотики и химиотерапия. 2009; 54(7 – 8):50 – 55.
4. Гаврилова Н.А. Комплексный подход к лечению собак, больных демодекозом. Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2016; 2(30):26, 27.
5. Герасимова Л.В., Кузнецова Т.Н., Денисов Е.Н., Гималова Л.Ф. Продуктивность норок при комплексном использовании биологически активных веществ: споровит, микровитам и нуклеопептид. Вестник Башкирского гос. аграрного ун-та. 2011; 1:18 – 23.
6. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Интерфероны и индукторы интерферонов. Иммунология: руководство под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллханова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 80 – 98.
7. Желтова О.И., Старостина Н.М., Останин А.А. Клиническая эффективность ронколейкина у пациентов с рецидивирующими инфекциями. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011; 2(2):20, 21.
8. Ибатова Г.Г., Вагапов Ф.Ф. Мясная продуктивность бычков при интенсивном выращивании с применением стимулятора роста нуклеопептид. Известия Самарской гос. с.-х. академии. 2015; 1:119 – 121.
9. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М.: Эксмо, 2008; 496 с.
10. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. Новосибирск: Наука, 2009; 274 с.

11. Козлов И.Г., Андропова Т.М. Лекарственное взаимодействие через рецепторы врожденного иммунитета. Аллергология и иммунология. 2013; 14(4):254 – 259.
12. Комиссия по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований при Президиуме Российской академии наук [Электронный ресурс]: меморандум №2. – Режим доступа: <http://klnran.ru/wp-content/uploads/2017/02/m02.pdf>.
13. Комолова Г.С., Тихомирова Н.А., Ионова И.И., Комолов С.А. Лактоферрин коровьего молока. Молочная промышленность. 2011; 7:70, 71.
14. Кузнецов И.А., Расулов М.М., Климова Ю.В., Деманова И.Ф., Деманов А.В. Интегральный показатель экологического стресса на популяционном уровне. Успехи современного естествознания. 2012; 3:24 – 26.
15. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология). М.: Книжный дом "ЛИБРОКОМ", 2009; 256 с.
16. Лухолобов В.А., Федоров Ю.Н., Пьянова Л.Г., Герунова Л.К., Долгих Т.И., Герунов Т.В. Провоспалительные цитокины и лактоферрин в крови крыс при остром отравлении дельтаметрином и энтеросорбции. Сельскохозяйственная биология. 2013; 6:100 – 104.
17. Мельник В.В. Иммуностимулирование ПДЭ и иммунофаном в целях профилактики бронхопневмонии телят. Науч. труды Южного филиала Национального университета биоресурсов и природопользования Украины. Крымский агротехнологический ун-т. Серия. Ветеринарные науки. 2011; 139:116 – 120.
18. Молчанов О.Е., Карелин М.И., Жаринов Г.М. Современные тенденции применения препаратов рекомбинантного интерлейкина-2 в онкологии. Цитокины и воспаление. 2002; 1(3):38 – 47.
19. Панин А.Н., Малик Н.И. Пробиотики – неотъемлемый компонент рационального кормления животных. Ветеринария. 2006; 7:3 – 6.
20. Парахонский А.П. Индукторы интерферона в профилактике и лечении инфекционных заболеваний. Фундаментальные исследования. 2007; 11:77.
21. Пат. 2534898 Российская Федерация, А01К67/02, А61К31/7088, А23К1/16. Способ повышения сохранности молодняка крупного рогатого скота. Смоленцев С.Ю.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО Марийский гос. ун-т. Заявл. 18.06.2013; опубл. 10.12.2014.
22. Попович А.М. Интерлейкин-2 : опыт клинического применения в России. СПб: Скиф, 2005; 56 с.
23. Смирнов Ю.П., Суворова И.Л. Иммунокоррекция молодняка крупного рогатого скота для профилактики вирусного лейкозогенеза. Материалы междунар. агротехнологического симпозиума, посвященного 80-летию члена корреспондента РАН, заслуженного деятеля науки РФ Сочнева В.В. "150 инноваций совершенствования ветеринарного обеспечения сельских и городских территорий". Нижегородск, 2016; 175 – 182.
24. Сухарев А.Е., Ермолаева Т.Н., Беда Н.А., Тегза В.Ю. Организация иммунохимических исследований лактоферрина в слюне для оценки состояния здоровья. Профилактическая и клиническая медицина. 2008; 4:81 – 84.
25. Фёдоров Ю.Н., Ключкина В.И., Романенко М.Н., Богомолова О.А., Денисенко А.Н. Стратегия и принципы иммунокоррекции и иммуномодулирующей терапии. Вестник Новгородского гос. ун-та им. Ярослава Мудрого. 2015; 3 – 1(86):84 – 87.
26. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. Иммунология. 2003; 4:196 – 203.
27. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Синтетические индукторы интерферона в лечении и профилактике острых воспалительных заболеваний дыхательных путей. Поликлиника. 2015; 3:117 – 120.
28. Шелякин И.Д., Ческидова Л.В. Изменение показателей крови коров при экспериментальном лечении фасциоза. Вестник Воронежского гос. аграрного ун-та. 2016; 1(48):45 – 50.
29. Ярилин А.А. Пептиды тимуса как иммуномодулирующие препараты. Иммунология: руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 69 – 79.
30. Armant M.A., Matthew E.J. Toll-like receptors: a family pattern-recognition receptors in mammal. *Genom. Biol.* 2002; 3(8):3011 – 3020.
31. Baron S., Dianzani F. The interferons: a biological system with therapeutic potential in viral infections. *Antiviral. Res.* 1994; 24(2 – 3):97 – 110.
32. Chaucheyras-Durand F., Durand H. Probiotics in animal nutrition and health. *Benef Microbes.* 2010; 1(1):3 – 9.
33. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J. Appl. Bacteriol.* 1989; 66(5): 365 – 378.
34. Grandvaux N., tenOever B.R., Servant M.J., Hiscott J. The interferon antiviral response: from viral invasion to evasion. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2002; 15(3):259 – 267.
35. Isolauri E., Sutas Y., Kankaanpaa P., Arvilommi H., Salminen S. Probiotics: Effects on immunity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73(2):444s – 450s.
36. Otte J.M., Podolsky D.K. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2004; 286(4):G613 – G626.
37. Werner G.H., Jolles P. Immunostimulating agents. What next? A review of their present and potential medical applications. *Eur. J. Biochem.* 1996; 242 (1):1 – 19.