

Для цитирования: Санин, А.В. Повышение естественной резистентности и коррекция нарушений гемостаза у телят с помощью иммуномодулирующих и биостимулирующих лекарственных средств / А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, Т.Н. Кожевникова // Российский ветеринарный журнал. — 2020. — № 2(6) — С. 31–38. DOI:10.32416/2500-4379-2020-2-31-38

УДК 619:615: 616-084: 636.2.033

Повышение естественной резистентности и коррекция нарушений гемостаза у телят с помощью иммуномодулирующих и биостимулирующих лекарственных средств

А.В. Санин, доктор биологических наук, профессор, зав. лаб. клеточного иммунитета (saninalex@inbox.ru),
А.Н. Наровлянский, доктор биологических наук, профессор, зав. лаб. цитокинов (narovl@yandex.ru),
А.В. Пронин, доктор биологических наук, профессор, зам. директора по научной работе (proninalexander@yandex.ru),
Т.Н. Кожевникова, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаб. клеточного иммунитета (tatiana140663@gmail.com)

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18).

Врожденная иммунная система (ВИС) животных находится в тесной эволюционной взаимосвязи с системой гемостаза (СГ). В последние годы идет накопление знаний, доказывающих, что системы ВИС и СГ не только тесно взаимодействуют, но и связаны общими молекулярно-клеточными регуляторными механизмами. Изучение этих механизмов важно для разработки новых подходов к коррекции гемостатических расстройств, инфекционных заболеваний и других патологических состояний у продуктивных животных.

Данный обзор посвящен анализу результатов применения некоторых современных лекарственных средств, предназначенных для коррекции нарушений гемостаза и повышения неспецифической резистентности у телят. Основное внимание уделено препаратам гамавит (ГМ) и фоспренил (ФП), широко используемым в ветеринарии и животноводстве. Во многих работах показано положительное воздействие ГМ и ФП на состояние ВИС у новорожденных телят, как в норме, так и при различных патологических состояниях, включающих инфекционные заболевания, анемию и др. Наблюдали увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного числа, повышение бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови (БАСК и ЛАСК), снижение заболеваемости телят неспецифической бронхопневмонией, увеличение прироста живой массы в молочный период выращивания. Под действием ГМ и ФП у телят с железodefицитной анемией и/или с диспепсией повышается антиоксидантная защищенность и нормализуются основные показатели гемостаза, снижая до минимума риск тромботических осложнений. Также отмечена коррекция анемии и нормализация формулы крови. Наибольшую эффективность при коррекции гемостаза продемонстрировал ГМ, который нормализует многие нарушенные функции тромбоцитов. Учитывая то, что тромбоциты служат важным звеном врожденного иммунитета, можно предположить, что, по меньшей мере, частично иммуностимулирующее воздействие ГМ может быть опосредовано через эти клетки.

Ключевые слова: телята, гемостаз, анемия, коагуляция, врожденный иммунитет, тромбоциты, гамавит, фоспренил, кровь, нуклеиат натрия, толл-подобные рецепторы (TLRs), паттерн-распознающие рецепторы (PRRs).

Increase of the innate immunity and hemostasis correction in calves using medications with immunomodulating and biostimulating activity

A.V. Sanin, Grand PhD in Biology Sc., professor, head of the cellular immunity lab. (saninalex@inbox.ru),
A.N. Narovlyanskiy, Grand PhD in Biology Sc., professor, head of the cytokines lab. (narovl@yandex.ru),
A.V. Pronin, Grand PhD in Biology Sc., professor, deputy director for science (proninalexander@yandex.ru),
T.N. Kozhevnikova, Ph.D. in Medicine Sc., researcher of the cellular immunity lab. (tatiana140663@gmail.com)

The Gamaleya Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology (18, Gamaleya str., Moscow, 123098).

The innate immune system in mammals is closely related to the hemostatic system. In recent years, there has been an accumulation of knowledge proving that these two systems not only interact closely, but are also linked by common molecular and cellular regulatory mechanisms. The study of these mechanisms is important to develop new approaches to the correction of hemostatic disorders, infectious diseases and other pathological conditions in productive animals.

Analyzed in this review are results of the use of some modern medications for the correction of hemostatic disorders and increasing nonspecific resistance in calves. The main attention is devoted to gamavit (GM) and phosprenyl (PP), which are widely used in veterinary medicine and animal husbandry. Many studies have shown a positive effect of GM and PP on the innate immune system indices in newborn calves, both in normal state and in various pathological conditions, including infectious diseases, anemia, etc. There was an increase in the phagocytic activity of neutrophils and phagocytic number, an increase in bactericidal and lysozyme activity of blood serum, a decrease in the incidence of non-specific bronchopneumonia in calves, and an increase in live weight gain during the milk growing period. Under the influence of GM and AF, in calves with iron-deficient anemia and/or dyspepsia increase of antioxidant protection was observed as well as normalization of hemostasis, reducing the risk of thrombotic complications to a minimum. The correction of anemia and normalization of the blood formula were also noted. The most effective in correcting hemostasis was GM, which was shown to normalize many impaired platelet functions. Given the fact that platelets serve as an important link in innate immunity, it can be assumed that, at least partially, the immune-stimulating effect of GM may be mediated through these cells.

Keywords: calves, hemostasis, anemia, coagulation, innate immunity, platelets, gamavit, phosprenyl, blood, sodium nucleinate, toll-like receptors, pattern recognition receptors.

Сокращения: БАСК — бактерицидная активность сыворотки крови, в/м — внутримышечно, ВАТ — внутрисосудистая активность тромбоцитов, ВИС — врожденная иммунная система, ГМ — гамавит, ЕКК — естественные киллерные клетки, ЛАСК — лизоцимная активность сыворотки крови, НСТ — нитросиний тетразолий, ПДЭ — плаценты денатурированный экстракт, п/к — подкожно, ПОЛ — перекисное окисление липидов, СГ — система гемостаза, СМ — средние молекулы, ТБК — тиобарбитуровая кислота, ТАФ — тромбоцит-активирующий фактор, ТФ — тканевый фактор, ФГ — ферроглоукин, ФНО α — фактор некроза опухолей α , ФНП — функциональные нарушения пищеварения; ИЛ (ИЛ) — interleukin (интерлейкин, ИЛ), ИЛС — innate lymphoid cells (врожденные лимфоидные клетки), PAMPs — pathogen-associated molecular patterns (ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны), PRRs — pattern recognition receptors (рецепторы распознавания патогенов), РТХ3 — пентраксин-3, TGF- β — transforming growth factor β (трансформирующий фактор роста β), TLRs — Toll like receptors (Toll-подобные рецепторы), TSP-1 — thrombospondin 1 (тромбоспондин-1).

Введение

Врожденная иммунная система — филогенетически древнейшая часть иммунной системы, служащая передней линией защиты организма от инфекции. Несмотря на древность происхождения, эта система чрезвычайно сложна — она включает в себя анатомические барьеры для инфекции (эпителий кожи и других тканей), эндогенные антимикробные пептиды и белки, гуморальные (комплемент и опсонины) и клеточные (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки и врожденные лимфоидные клетки) компоненты [35, 47]. От правильного функционирования ВИС зависит последующее развитие адаптивных иммунных реакций. ВИС находится в тесной эволюционной взаимосвязи с СГ. Под СГ подразумевают комплекс реакций, отвечающих за циркуляцию и целостность крови, предотвращающих массивную кровопотерю и купирующих кровотечение после повреждения сосудов [42]. Эволюционное родство и практическую неразделимость этих двух систем впервые выявило изучение защитных механизмов «подковообразного» (horseshoe)

краба, «живого ископаемого», существовавшего еще миллионы лет назад [36, 38]. Но в последние годы появляется много публикаций, согласно которым, у млекопитающих ВИС и СГ не только тесно взаимодействуют, но и связаны общими молекулярно-клеточными механизмами [42]. Мы считаем, что изучение этих механизмов важно как для понимания патогенеза, так и для разработки новых подходов к коррекции целого ряда гемостатических расстройств, инфекционных заболеваний и других патологических состояний у продуктивных животных.

Данный обзор посвящен анализу результатов применения некоторых современных лекарственных средств, предназначенных для коррекции нарушений гемостаза и повышения неспецифической резистентности у телят. Много исследований на продуктивных животных было проведено с помощью ГМ и ФП — иммуномодулирующих лекарственных средств естественного происхождения, широко используемых в ветеринарии и животноводстве [7, 22, 23, 26, 27]. Действующими веществами ГМ являются нуклеинат натрия и денатурированный экстракт плаценты в сбалансированной питательной среде, содержащей набор аминокислот, витаминов и минеральных элементов, а активным началом ФП служат фосфорилированные полипиренолы из хвои пихты.

Влияние ГМ на показатели системы врожденного иммунитета телят

Во многих работах показано положительное воздействие ГМ на состояние ВИС у новорожденных телят и взрослых животных, как в норме, так и при определенных патологиях. Так, в ряде хозяйств Пермского края телятам черно-пестрой и голштинской породы вводили ГМ в/м в дозе 0,1 мл/кг на 1-й, 3-й и 5-й день жизни. Введение ГМ клинически здоровым телятам опытной группы сопровождалось увеличением фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного числа — на 21 и 18 %, соответственно, по сравнению с контролем. БАСК и ЛАСК у телят также достоверно повысились, превышая данные показатели в контроле, соответственно, в 2,8 и 1,8 раза. Важно отметить, что трехкратное введение ГМ по указанной схеме способствовало существенному снижению заболеваемости телят неспецифической бронхопневмонией — до 9 %, по сравнению с 34 % в контрольной группе [16].

В другой работе, выполненной на молочно-товарной ферме «Рассвет» в республике Марий Эл, изучали влияние ГМ у 16 новорожденных телят черно-пестрой породы на всасывание колостральных иммуноглобулинов и факторы естественной резистентности [30]. Телятам опытной группы ГМ инъецировали в/м двукратно по 100 мкг в первый час после рождения и через 4...5 часов. Телята контрольной группы получали физраствор по той же схеме. Показано, что через 1 и 10 суток после рождения ГМ повышал уровень лейкоцитов, белка и иммуноглобулинов в крови телят, также наблюдали увеличение показателей фагоцитарной активности и БАСК на 13,4 и 12,5 %, соответственно. Повышение показателей неспецифической резистентности телят сопровождалось увеличением прироста живой массы в молочный период выращивания [30].

В исследовании, проводившемся на базе сельскохозяйственного кооператива «Ветка» Чуйской области Кыргызской Республики на 20 новорожденных телятах, ГМ вводили экспериментальным животным в/м в дозе 0,1 мкг/кг на 25-й и 50-й день после рождения [1]. Через 5 суток у телят этой группы выявили повышение комплементарной активности по сравнению с контролем на 22 % и 42,4 %, то есть на 30-й и 55-й дни исследования, соответственно. Аналогичным образом повышались уровень ЛАСК и фагоцитарный индекс нейтрофилов. Кроме того, на 30-й день значительно усиливался показатель НСТ-теста, отражающего кислородзависимый метаболизм. Усиление кислородного метаболизма активных нейтрофилов сохранялось практически до конца наблюдений. Также у телят в возрасте 10 и 50 дней ГМ после в/м введения в дозе 0,1 мкг/кг способствует усилению иммунной защиты, повышению в крови содержания Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов, нормализации количества Т-супрессоров и повышению уровней иммуноглобулинов А и М. Авторы рекомендуют использовать ГМ для комплексного лечения при слабо сформированном иммунитете у новорожденных телят [1].

Применение ГМ в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением телятам-гипотрофикам месячного возраста с признаками антенатального недоразвития ускоряет дифференцировку тканей эпителиального пласта слизистой оболочки преджелудка [33]. Это положительно сказывается на морфофункциональном статусе организме, способствуя повышению его адаптационных способностей и естественной резистентности. Также установлено, что данное сочетание положительно влияет на общеклинические и биохимические показатели крови телят, нормализует показатели печеночных ферментов, снижает интоксикацию и нормализует функции печени телят при гастроэнтеральной патологии. Показано также, что ГМ стимулирует активность ЕКК у экспериментальных животных [6]. В опытах на крысах, а также на молодяке крупного рогатого скота выявлено снижение уровня естественной резистентности организма под влиянием экотоксикантов [17], проявляющееся в существенном снижении фагоцитарной активности нейтрофилов, БАСК, уровня γ -глобулинов и количества Т- и В-лимфоцитов. Парентеральное введение ГМ оказывало стимулирующее действие на ВИС, что приводило к восстановлению до уровня физиологической нормы основных показателей организма животных.

Влияние ФП на показатели системы врожденного иммунитета телят

В исследовании, посвященном изучению влияния ФП и ГМ на показатели естественной резистентности новорожденных телят красной степной породы, были получены следующие результаты [8]. Всего было сформировано три группы телят по 10 голов в каждой. Телята контрольной группы препараты не получали. Телятам первой опытной группы вводили ФП в/м в дозе 0,025 мл/кг в течение трех дней, животным второй опытной группы вводили ГМ в той же дозе. Кровь для исследований отбирали в суточном, 5-, 15- и 30-дневном возрасте. В 5-дневном возрасте наблюдали увеличение ЛАСК у телят, которым применяли ФП и ГМ, на 7,5 и 7,98 % ($p < 0,05$), соответственно. Бактерицидная и бета-литическая активность увеличились соответственно на 5,13...5,86 % и 2,49...4,16%. Кроме того, у 5-дневных телят опытных групп наблюдали усиление клеточных факторов естественной резистентности. Фагоцитарный индекс нейтрофилов крови увеличился на 6,19...8,22 % ($p < 0,05$), а фагоцитарная активность нейтрофилов возросла на 5,82...7,11 % ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность выявлена в отношении факторов естественной резистентности у телят в 15-дневном возрасте. У телят, получавших ФП, ЛАСК превысила соответствующий уровень контроля на 11,22 % ($p < 0,01$), а у животных, которым вводили ГМ, ЛАСК выросла на 8,16 % ($p < 0,01$). Соответствующие превышения показателя БАСК составили 6,27 и 5,97 %. Фагоцитарный индекс нейтрофилов под действием ФП увеличился на 9,18 % ($p < 0,01$), а под действием ГМ — на 10,46 % ($p < 0,01$); фагоцитарная активность возросла на 7,62 % ($p < 0,05$) и 8,31 % ($p < 0,05$), соответственно. К месячному возрасту иммуностимулирующее действие обоих препаратов сохранилось. Наряду с улучшением иммунного статуса под действием ФП и ГМ отмечено также существенное снижение заболеваемости и падежа телят [5].

В работе, выполненной на 10-суточных телятах красной украинской породы, содержащихся в условиях МТФ УНПК ЮФ НУБиП Украины «КАТУ», ФП вводили п/к однократно в дозе 0,05 мл/кг. Показано, что через 5 суток после введения ФП 10-суточным телятам показатель резерва бактерицидной активности и функциональная активность нейтрофилов периферической крови у них достоверно повышается [31].

Влияние ГМ и ФП на систему гемостаза телят

Помимо иммунодефицитов, нарушения функций желудочно-кишечного тракта, бронхопневмонии, серьезную угрозу для новорожденных телят представляют также анемии [12]. У новорожденных телят часто выявляют железодефицитную анемию, приводящую к снижению резистентности, росту инфекционной заболеваемости и увеличению падежа. При этом возникают нарушения в СГ, включая тромботические осложнения, вызванные ослаблением функций сосудистой стенки на фоне гипоксии и усиления ПОЛ тромбоцитов [9]. Сосудистые нарушения приводят к снижению транспорта кислорода, способствуя микротромбозу; состояние сосудистой стенки и тромбоцитарного гемостаза нарушается, что ухудшает трофику тканей [9]. В работе, выполненной на 38 новорожденных телятах с железодефицитной анемией, показано, что у них активируется ПОЛ плазмы крови на фоне ослабления

ее антиоксидантной защиты и подавления гемостатически значимой активности сосудистой стенки. Применение ферроглюкина (75 мг, в/м, однократно), ФП (0,1 мл/кг в/м, 6 дней) и ГМ (0,1 мл/кг в/м, 6 дней) способствует усилению антиоксидантной защищенности и ослаблению ПОЛ при полной нормализации активности плазменного гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза [10].

Назначение ФП телятам с диспепсией улучшало пероксидацию липидов и оптимизировало показатели первичного гемостаза, снижая до минимума риск тромботических осложнений. На фоне ФП увеличивалось время агрегации тромбоцитов под влиянием различных индукторов. Понижение ВАТ под действием ФП позволяет снижать до минимума риск тромботических осложнений [15].

У телят с диспепсией, развившейся в период новорожденности, агрегационная способность тромбоцитов усиливается как *in vitro*, так и *in vivo*. Нарушения в СГ способствуют интрасосудистому тромбообразованию. В работе, выполненной на 29 телятах с ФНП, у которых отмечали диспепсию с яркой интоксикацией, назначение ФП (0,8 мл/кг в/м на протяжении 10 суток) снижало повышенный показатель ПОЛ, достоверно уменьшало количество ТБК-продуктов в крови и улучшало показатели ВАТ. Сделан вывод, что назначение ФП телятам с ФНП улучшает пероксидацию липидов и содержание СМ в плазме крови и ресуспендированных тромбоцитах телят с ФНП свидетельствует о снижении антиоксидантной системы их организма — действие ФП может в частности объясняться его антиоксидантными свойствами [24].

Применение ГМ (0,03 мл/кг, в/м) у 35 ослабленных новорожденных телят на 11-е, 20-е и 30-е сутки жизни способствовало увеличению продукции эндотелиоцитами антитромбина III и повышению интенсивности секреции тканевых активаторов плазминогена и, как следствие, снижению напряженности функционирования тромбоцитарного, сосудистого и коагуляционного гемостаза [13]. Под действием ГМ наблюдали постепенное физиологически допустимое ослабление активности компонентов тромбоцитарного и плазменного гемостаза при функционально сбалансированном повышении гемостатических свойств стенок сосудов. Применение ГМ устраняло имеющиеся нарушения в системе гемостаза у ослабленных телят в течение фазы новорожденности, тем самым повышая уровень их адаптации к условиям существования и реализуя их рост и развитие [14].

Также показано, что для профилактики анемии и нормализации функций печени телятам в возрасте 7 и 30 суток вводят железосодержащие препараты, а в возрасте 1, 14, 30 и 45 дней назначают ГМ [2]. Применение ГМ телятам раннего возраста способствует улучшению морфологического состава крови за счет увеличения количества эритроцитов и гемоглобина [34].

Важно отметить, что способность ГМ корректировать анемию разного происхождения выявлена и в других исследованиях у различных животных [18, 25]. Многочисленными исследованиями показано, что ГМ способствует коррекции анемии и восстановлению эритроидного ростка гемопоэза при отравлениях и пере-

дозировке наркоза [19], токсической гемолитической анемии, вызванной клеточными ядами [17], кровепаразитарных заболеваниях животных [21], при экспериментальном токсикозе, вызванном альфа-токсином [11]. Детоксикационные свойства ГМ проявляются также в способности корректировать патологию, вызванную отравлением радионуклидами, солями тяжелых металлов и другими экотоксикантами [17], опасными для здоровья молодняка. Применение ГМ телятам раннего возраста способствует нормализации белкового, углеводного, минерального обменов веществ [32].

Возможные взаимосвязи и взаимодействия гемостаза и ВИС

В качестве одного из ключевых связующих звеньев между гемостазом и врожденным иммунитетом может выступать сосудистая стенка. Клетки эндотелия синтезируют ряд провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 и ФНО α [39]. Продукция этих факторов значительно усиливается под влиянием тромбина. В свою очередь, ИЛ-1, действуя на эндотелиоциты, повышает продукцию тромбопластина и ингибитора активатора плазминогена, одновременно уменьшая образование антикоагулянта — тромбомодулина [44]. Процесс коагуляции и гиперфибринолиз находятся в сложном взаимодействии с воспалением и иммунитетом. Активация комплемента оказывает сильное влияние на гемостаз, изменяет функцию тромбоцитов, увеличивая их агрегацию. Такие антикоагулянты, как варфарин и гепарин, активируют макрофаги и ЕКК, повышают синтез ФНО α и интерферона [44]. В свою очередь, ИЛ-1, ФНО α , а также фрагмент комплемента C5a являются физиологическими стимуляторами синтеза ТФ, то есть трансмембранного белка, локализованного на клетках субэндотелия (фибробластах, макрофагах). Роль ТФ в процессе свертывания крови очень велика. При связывании фактора VIIa с ТФ формируется активный комплекс, который в присутствии ионов Ca²⁺ активирует фактор X. По современным представлениям этот процесс является основным физиологическим путем запуска процесса свертывания крови. ТФ обладает очень большой тромбогенной активностью [40]. Кроме того, IL-1 β и ФНО α , а также некоторые PAMPs индуцируют синтез острофазного белка РТХ3 миелоидными (макрофаги, дендритные клетки) и эпителиальными клетками, а также фибробластами. Белок РТХ3 играет двойную роль в регуляции врожденного иммунитета. С-концевой пептидазиновый домен иммобилизованного РТХ3 связывается с компонентом комплемента C1q, что индуцирует активацию классического пути комплемента. Однако РТХ3, находящийся в жидкой фазе, ингибирует классический путь активации комплемента. Будучи компонентом врожденного гуморального иммунитета, РТХ3 способствует репарации поврежденных тканей путем взаимодействия с плазминогеном и фибрином, а, взаимодействуя с белками внеклеточного матрикса (коллагены, фибриногены), РТХ3 усиливает эффекторные функции иммунной системы [37].

Концепция врожденного иммунитета существенно преобразовалась в последние десятилетия, благодаря открытию PRRs, таких как TLRs, Nod-подобные рецепторы и RIG-I-подобные рецепторы, которые распознают PAMPs [42, 45, 47]. Свообразными сен-

сорами ВИС являются тромбоциты. Они синтезируют многие иммуномодулирующие молекулы (например, Р-селектин, TLRs, CD40L, циклооксигеназу-1) и цитокины (например, ИЛ-1 β , TGF- β) и обладают способностью взаимодействовать с различными клетками иммунной системы. Р-селектин (CD62P), в свою очередь, играет важную роль в развитии иммунного ответа Th-1 [29]. Как и другие клетки врожденной иммунной системы, тромбоциты экспрессируют несколько PRR, включая TLR (TLR-2, TLR-4 и TLR-9) и рецепторы комплемента [35, 46], что позволяет им распознавать инфекционные патогены и бороться с ними [42]. Экспрессия TLR2 на тромбоцитах может быть активирована бактериями [45], что способствует адгезии/агрегации тромбоцитов с высвобождением активных видов кислорода и экспрессии Р-селектина. Пока, правда, не вполне ясно, экспрессируют ли тромбоциты другие виды PRRs, такие как Nod-подобные и RIG-I-подобные рецепторы. Из других видов рецепторов, на поверхности тромбоцитов представлены многочисленные интегрины, тирозинкиназные рецепторы, рецепторы ФНО- α и др. [29, 44].

Тромбоциты способны к быстрой активации, например, после контакта с различными патогенными микроорганизмами. При этом из их α -гранул выделяются различные цитокины, хемокины и факторы роста [28]. Тромбоциты активируют моноциты и макрофаги, Т-клетки, В-лимфоциты, ЕКК, а также дендритные клетки, и, в свою очередь, могут быть активированы моноцитами, Т-клетками, В-клетками и дендритными клетками [41]. Тромбоциты участвуют в воспалении, взаимодействуя с базофилами и нейтрофилами — при этом продуцируется ТАФ, который не только активирует тромбоциты, особенно их агрегацию и секрецию ими антигепаринового фактора и серотонина, но также индуцирует в них синтез простагландинов [28].

Таким образом, тромбоциты являются провоспалительными клетками и важнейшим звеном ВИС [28, 29, 43]. Очень интересно, что тромбоциты также содержат несколько противовоспалительных цитокинов (например, трансформирующий ростовой фактор- β , TGF- β и тромбоспондин-1). TGF- β играет важную иммунорегуляторную роль. Через белок Foxp3 он влияет на регуляторные Т-клетки и Т-хелперы, а также способен блокировать активацию лимфоцитов и макрофагов [33]. Тромбоспондин-1 (TSP-1) является белком внеклеточного матрикса и способен регулировать адгезию, миграцию, пролиферацию и выживаемость различных типов клеток, включая клетки иммунной системы [28]. Также является лигандом TGF- β .

Заключение

У новорожденных телят часто развивается анемия, для которой характерны дисфункция тромбоцитов, гипоксия, интоксикация и снижение естественной резистентности организма. Это обосновывает актуальность оценки эффективности коррекции данных нарушений с помощью современных метаболически активных иммуномодулирующих и биостимулирующих лекарственных средств, применяемых в ветеринарии. Внимание к этим препаратам объясняется их высокой биологической активностью в отношении многих тканей и органов. Так, ГМ применяют для коррекции анемий различного происхождения [18, 25],

снижения последствий отравления экотоксикантами, микотоксинами и другими токсическими веществами [17], для повышения сохранности, стимуляции роста и развития (за счет стимуляции выработки соматотропного гормона) [3, 7, 23] и т. д. ФП является эффективным иммуномодулятором и антиоксидантом [24], способствует повышению естественной резистентности [20]. В настоящем обзоре проанализировано влияние ГМ и ФП на показатели ВИС и гемостаза у новорожденных телят с анемией и/или иными патологиями.

Наибольшую эффективность при коррекции гемостаза продемонстрировал ГМ, который корректирует многие нарушенные функции тромбоцитов. Учитывая то, что тромбоциты служат важным звеном врожденного иммунитета, можно предположить, что, по меньшей мере, частично иммуностимулирующее воздействие ГМ может быть опосредовано через эти клетки. Одним из действующих компонентов ГМ является нуклеинат натрия, эффективный иммуномодулятор, который может регулировать иммунный ответ после взаимодействия с TLR и RIG1-подобными рецепторами. Кроме того, он ускоряет процессы регенерации тканей и стимулирует костномозговое кроветворение. Входящий в состав ПДЭ (второго действующего вещества ГМ) трофобластный бета-1 гликопротеин стимулирует макрофаги и дендритные клетки, которые за счет продукции ряда цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, TGF- β) контролируют активность Th1-клеток и активируют Th2-клетки. Коэнзим Q10, также присутствующий в ПДЭ, является сильным антиоксидантом.

Конфликт интересов

А.В. Санин, А.Н. Наровлянский и А.В. Пронин являются разработчиками лекарственного препарата Гамавит®.

Библиография

1. Абрамова, И.А. Повышение иммунологической защиты организма новорожденных телят / И.А. Абрамова, Э.К. Акматова, К.А. Собуров // Известия ВУЗов. — 2011. — № 5. — С. 124-126.
2. Алехин, Ю.Р. Влияние современных технологий на развитие и здоровье телят / Ю.Р. Алехин, С.Р. Ужахов // Молочная промышленность. — 2015. — № 10. — С. 67-68.
3. Анников, В.В. Продукция соматотропного гормона у подсосных поросят под влиянием гамавита / В.В. Анников, Д.И. Тимохин, А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий». — Саратов, 27–28 февраля, 2018 г. — С. 26-29.
4. Белова, Т.А. Воздействие экстракта хвои на активность гемостаза у новорожденных телят с функциональными нарушениями пищеварения / Т.А. Белова // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2015. — № 4. — С. 40-45.
5. Гашков, Н.А. Влияние препаратов природного происхождения на морфологический и биохимический состав крови телят раннего возраста / Н.А. Гашков // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Научное обеспечение безопасности и качества продукции животноводства». — Курган, 17 мая 2018 г. — С. 27-30.
6. Григорьева, Е.А. Воздействие препарата Гамавит на активность естественных киллерных клеток / Е.А. Григорьева, А.В. Пронин, А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, Т.Н. Кожевникова, Т.Ю. Тимофеева, В.Ю. Санина, Т.Н. Степанова, Е.В. Герасимова, А.М. Иванова // Ветеринария Кубани. — 2016. — № 4. — С. 27-28.
7. Гулюкин, М.И. Ветеринарная наука на страже продовольственной безопасности России / М.И. Гулюкин, А.В. Санин, А.В. Деева, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, Т.Н. Кожевникова, М.Н. Равилов, В.Д. Кабанов, Р.В. Белоусова // Аграрная наука. — 2016. — № 4. — С. 21-23.
8. Дисюк, Е.А. Влияние иммуностимуляторов на организм телят / Е.А. Дисюк // Материалы Всероссийской научно-практической кон-

- ференции «Научное обеспечение безопасности и качества продукции животноводства». — Курган, 17 мая 2018 г. — С. 34-37.
9. Завалишина, С.Ю. Сосудистый гемостаз у новорожденных телят при железодефицитной анемии / С.Ю. Завалишина // Ветеринария. — 2012. — № 5. — С. 43-45.
 10. Завалишина, С.Ю. Функциональные свойства коагуляционного гемостаза у новорожденных телят с дефицитом железа, получавших ферроглюкин, фоспренил и гамавит / С.Ю. Завалишина, И.Н. Медведев // Зоотехния. — 2016. — № 11. — С. 24-27.
 11. Зайцева, Л.Г. Коррекция функциональной активности перитонеальных макрофагов мышей фоспренилом и гамавитом при введении высоких доз альфа-токсина *Staphylococcus aureus* / Л.Г. Зайцева, В.А. Бехало, И.К. Васильев, Р.С. Годунов, И.В. Киреева, Т.Н. Кожевникова, Е.В. Нагурская, А.Н. Наровлянский, С.В. Ожерелков, А.В. Пронин, А.В. Санин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2005. — № 6. — С. 51-57.
 12. Инякина, К.А. Пути повышения воспроизводительной способности коров и сохранности новорожденных телят / К.А. Инякина, Г.М. Топурия // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. — 2008. — № 4 (20). — С. 56-57.
 13. Крапивина, Е.В. Физиологическая динамика гематологических и гемостатических показателей у ослабленных телят и поросят молочного питания, получавших «Гамавит» / Е.В. Крапивина, О.Н. Макурина // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2016. — № 6. — С. 50-55.
 14. Крапивина, Е.В. Нормализация активности системы гемостаза у ослабленных новорожденных поросят и телят при помощи биологического стимулятора / Е.В. Крапивина // Ученые записки Казанской ГАВМ им. Н.Э. Баумана. — 2019. — Т. 239. — № 3. — С. 150-157. DOI: 10.31588/2413-4201-1883-239-3-150-158.
 15. Медведев, И.Н. Влияние полипrenoлов хвоя на гемостаз у новорожденных телят при нарушении пищеварения / И.Н. Медведев, Т.А. Белова, С.Ю. Завалишина, Е.Г. Краснова // Ветеринария. — 2009. — № 8. — С. 49-51.
 16. Никулина, Н.Б. Научно-обоснованные методы лечения и профилактики неспецифической бронхопневмонии телят в пермском крае / Н.Б. Никулина: автореф. дисс. ... доктора ветеринарных наук. Защищена 7 декабря 2012 г. — Троицк, ФГБОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины». — г. Троицк 2012. — 48 с.
 17. Обрывин, В.Н. Влияние препаратов гамавит и галавет на токсический иммунодефицит у белых крыс / В.Н. Обрывин, Г.А. Жоров, П.Н. Рубченков // Ветеринарная патология. — 2008. — № 3. — С. 119-125.
 18. Переслегина, И.О. Коррекция анемии при гастроэнтероколите у собак, вызванным хроническим отравлением: клинический случай / И.О. Переслегина // Ветеринария. — 2019. — № 1. — С. 51-53.
 19. Переслегина, И.О. Коррекция полиорганной недостаточности у кошки после токсической передозировки наркотика / И.О. Переслегина, С.Э. Жавнис // Ветеринария. — 2019. — № 5. — С. 46-50.
 20. Пронин, А.В. Полипrenoлы как возможные факторы, определяющие инструктивную роль естественного иммунитета в развитии приобретенного иммунного ответа / А.В. Пронин, Е.А. Григорьева, А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, С.В. Ожерелков, А.В. Деева, Л.Л. Данилов, С.Д. Мальцев, А. Наджид // Росс. иммунол. Журнал. — 2002. — Т. 7. — № 2. — С. 135-142.
 21. Ростроса, П.А. Повышение естественной резистентности и выживаемости норок при неблагоприятии по алеутской болезни / П.А. Ростроса, А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, Т.Н. Кожевникова // Российский ветеринарный журнал. — 2019. — № 6 — С. 14-19.
 22. Санин, А.В. Современные иммуномодуляторы для крупного рогатого скота / А.В. Санин, А.А. Виденина, А.В. Деева, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин // Ветеринария. — 2012. — № 11. — С. 9-12.
 23. Санин, А.В. Применение гамавита для стимуляции продукции соматотропного гормона в животноводстве / А.В. Санин, А.В. Деева, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, А.В. Кудинов, Д.А. Широбокова, В.В. Анников // Ветеринария. — 2013. — № 11. — С. 19-21.
 24. Санин, А.В. Изучение антиоксидантных свойств Фоспренила в различных биологических тест-системах / А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, Т.Н. Кожевникова, В.Ю. Санина, А.Д. Агафонова // Российский ветеринарный журнал. МДЖ. — 2017. — № 6. — С. 28-31.
 25. Санин, А.В. Гамавит для коррекции токсической гемолитической анемии и стимуляции эритропоэза / А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, Т.Н. Кожевникова, О.Ю. Сосновская, С.Э. Жавнис, С.В. Ожерелков, Д.А. Климова // Ветеринария. — 2018. — № 10. — С. 54-59.
 26. Санин, А.В. Повышение сохранности, роста, развития и неспецифической резистентности телят с помощью современных иммуномодулирующих средств / А.В. Санин, С.Л. Савойская, Т.Н. Кожевникова, В.Ю. Санина, О.Ю. Сосновская // Ветеринария Кубани. — 2019. — № 2. — С. 11-14.
 27. Санин, А.В. Применение современных иммуномодулирующих и биостимулирующих средств для коррекции нарушений гемостаза и повышения неспецифической резистентности у поросят / А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, В.Ю. Санина, Т.Н. Кожевникова // Ветеринария Кубани. — 2019. — № 3. — С. 15-18.
 28. Свиридова, С.П. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете / С.П. Свиридова, О.В. Соколова, Ш.Р. Кашия, О.А. Обухова, А.В. Сотников // Исследования и практика в медицине. — 2018. — Т. 5. — № 3. — С. 40-52.
 29. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций / Н.Б. Серебряная, С.Н. Шанин, Е.Е. Фомичева, П.П. Якуцени // Медицинская иммунология. — 2019. — Т. 21. — № 1. — С. 9-20.
 30. Смоленцев, С.Ю. Резистентность у новорожденных телят под влиянием «гамавита» / С.Ю. Смоленцев // Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки». — 2017. — Т. 3. — № 1. — С. 70-74.
 31. Собещанская, Е.М. Влияние фитопрепарата Фоспренил на функциональную активность клеток крови телят новорожденного периода / Е.М. Собещанская // Сельскохозяйственные науки и агропромышленный комплекс на рубеже веков. — 2015. — № 10. — С. 155-159.
 32. Топурия, Л.Ю. Биохимический состав крови телят на фоне применения иммуностимулятора. / Л.Ю. Топурия, Л.Н. Трушина, Д.В. Уханова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы зооветеринарной науки», Ижевск, 15 мая 2019. — С. 85-89.
 33. Тумилович, Г.А. Структурная организация слизистой оболочки преджелудка телят на фоне применения низкоинтенсивного лазерного излучения и препарата «Гамавит» / Г.А. Тумилович, Д.Н. Харитоник, А.В. Башура // Животноводство и ветеринарная медицина. — 2014. — № 3. — С. 40-47.
 34. Уханова, Д.В. Морфологический состав крови телят при применении иммуностимулятора / Д.В. Уханова // Сборник научных статей по материалам 84-й научно-практической конференции. — Ставрополь, 17 мая 2019 г. — С. 229-232.
 35. Хаитов, Р.М. Иммунология: структура и функция иммунной системы / Р.М. Хаитов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 325с.
 36. Barnett, K.C. Lipids that directly regulate innate immune signal transduction / K.C. Barnett, J.C. Kagan // Innate Immun. — 2020. — Vol. 26. — No. 1. — pp. 4-14. doi: 10.1177/1753425919852695
 37. Cognasse, F. Evidence of Toll-like receptor molecules on human platelets / F. Cognasse, H. Hamzeh, P. Chavarin, S. Acquart, C. Genin, O. Garraud // Immunol. Cell. Biol. — 2005. — Vol. 83. — pp. 196-198.
 38. Delvaeye, M. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? / M. Delvaeye, E.M. Conway // Blood. — 2009. — No. 114. — pp. 2367-2374.
 39. Doni, A. Innate immunity, hemostasis and matrix remodeling: PTX3 as a link (Review) / A. Doni, C. Garlanda, A. Mantovani // Seminars in Immunology. — 2016 December. — Vol. 28. — Iss. 6. — No. 1. — pp. 570-577.
 40. Esmon, C.T. Innate Immunity and Coagulation / C.T. Esmon, J. Xu, F. Lupu // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2011. — Suppl 1(1). — pp. 182-188.
 41. Garraud, O. Are platelets cells? And if yes, are they immune cells? / O. Garraud, F. Cognasse // Front. Immunol. — 2015 February. — No. 20. | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00070>
 42. Gruber, E.J. Molecular regulation of TLR signaling in health and disease: mechano-regulation of macrophages and TLR signaling / E.J. Gruber, C.A. Leifer // Innate Immun. — 2020. — Vol. 26. — No. 1. — pp. 15-25 doi: 10.1177/1753425919838322
 43. Kehrel, B. Platelets at the Interface between Hemostasis and Innate Immunity / B. Kehrel, K. Jurk // Transfus Med Hemother. — 2004. — No. 31. — pp. 379-386.
 44. Keragala C.B., Haemostasis and innate immunity – a complementary relationship: a review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways / C.B. Keragala, D. F. Draxler, Z.K. McQuilten, R.L. Medcalf // Br. J. Haematol. — 2018. — Vol. 180. — Iss. 6. — pp. 782-798.
 45. Leifer, C.A. Molecular mechanisms of regulation of Toll-like receptor signaling / C.A. Leifer, A.E. Medvedev // J Leukoc Biol. — 2016. — No. 100. — pp. 927-941.
 46. Li, C. Crosstalk between Platelets and the Immune System: Old Systems with New Discoveries / C. Li, J. Li, Y. Li, S. Lang, I. Yougbare, G. Zhu, P. Chen, H. Ni // Advances in Hematology. — 2012. — Article ID 384685, 14 p.
 47. McDonald, D.R. Innate Immunity. In: Clinical Immunology (Fifth Edition) / D.R. McDonald, O. Levy // Principles and Practice. — 2019. — pp. 39-53. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00003-X>

References

1. Abramova I.A., Akmatova E.K., Soburov K.A., Povyshenie immunologicheskoy zashchity organizma novorozhdennykh telyat [Enhancing the immuno-

*Повышение естественной резистентности и коррекция нарушений гемостаза у телят
с помощью иммуномодулирующих и биостимулирующих лекарственных средств*

- logical protection of newborn calves], *Izvestiya VUZov [Proceedings of higher educational institutions]*, 2011, No. 5, pp.124-126.
2. Alekhin Yr.R., Uzahov S.R., Vliyaniye sovremennykh tekhnologiy na razvitiye i zdorov'e telyat [The impact of modern technologies on the growth and health of calves], *Molochnaya promyshlennost' [Dairy industry]*, 2015, No.10, pp. 67-68.
 3. Annikov V.V., Timohin D.I., Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V. Produkcija somatotropnogo gormona u podosnykh porosyat pod vliyaniem gamavita [Production of somatotrophic hormone in suckling piglets under the influence of gamavit], *Proceedings of International Scientific and Practical Conference « Vital problems of veterinary medicine, food and the biotechnology»*, 27–28 Feb, Saratov, 2018, pp. 26-29.
 4. Belova T.A. Vozdejstvie ekstrakta hvoi na aktivnost' gemostaza u novorozhdennykh telyat s funkcional'nymi narusheniyami pishchevareniya [Effect of pine needles extract on hemostatic activity in newborn calves with functional digestive disorders], *Veterinariya, zootekhnija i biotekhnologiya [Veterinary science, zootechny and the biotechnology]*, 2015, No. 4, pp.40-45.
 5. Gashkov N.A., Vliyaniye preparatov prirodnoho proiskhozhdeniya na morfologicheskij i biohimicheskij sostav krovi telyat rannego vozrasta [Effect of natural origin drugs on the morphological and biochemical composition of the blood of young calves], *Proceedings of the 5th All-Russian Scientific and Practical Conference «Scientific guarantee of safety and quality of the production of the stock raising»*, 17 May, Kurgan, 2018, pp. 27-30.
 6. Grigor'eva E.A., Pronin A.V., Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Kozhevnikova T.N., Timofeeva T.Yu., Sanina V.Yu., Stepanova T.N., Gerasimova E.V., Ivanova A.M., Vozdejstvie preparata Gamavit na aktivnost' estestvennykh killernykh kletok [Effect of Gamavit on the activity of natural killer cells], *Veterinariya [Veterinary medicine]*, 2016, No. 4, pp. 27-28.
 7. Gulyukin M.I., Sanin A.V., Deeva A.V., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Kozhevnikova T.N., Ravilov M.N., Kabanov V.D., Belousova R.V., Veterinarnaya nauka na strazhe prodovol'stvennoj bezopasnosti Rossii [Veterinary science on guard of Russia's food security], *Agrarnaya nauka [Agricultural science]*, 2016, No. 4, pp. 21-23.
 8. Disyuk E.A., Vliyaniye immunostimulyatorov na organizm telyat. Nauchnoe obespechenie bezopasnosti i kachestva produkcii zhivotnovodstva Kurgan [Effect of immunostimulants on the organism of calves. Scientific safety and quality assurance of livestock products], Kurgan, 17 May 2018, pp. 34-37.
 9. Zavalishina S.Yu., Sosudistyj gemostaz u novorozhdennykh telyat pri zhelezodeficitnoj anemii, [Vascular hemostasis in newborn calves with iron deficiency anemia], *Veterinariya [Veterinary medicine]*, 2012, No. 5, pp. 43-45.
 10. Zavalishina S.Yu., Medvedev I.N., Funkcional'nye svoystva koagulyacionnogo gemostaza u novorozhdennykh telyat s deficitom zheleza, poluchavshih ferroglyukin, fosprenil i gamavit [Functional properties of coagulation hemostasis in newborn calves with iron deficiency treated with ferroglyucin, phosprenyl and gamavit], *Zootekhnija [Zootechny]*, 2016, No. 11, pp. 24-27.
 11. Zajceva L.G., Bekhalo V.A., Vasil'ev I.K., Godunov R.S., Kireeva I.V., Kozhevnikova T.N., Nagurskaya E.V., Narovlyanskij A.N., Ozherelkov S.V., Pronin A.V., Sanin A.V., Korrekciya funkcional'noj aktivnosti peritoneal'nykh makrofagov myshey fosprenilom i gamavitom pri vvedenii vysokih doz al'fa-toksina Staphylococcus aureus [Correction of functional activity of peritoneal macrophages in mice with phosprenyl and gamavit after administration of high doses of Staphylococcus aureus alpha toxin], *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology]*, 2005, No. 6, pp. 51-57.
 12. Inyakina K.A., Topuriya G.M., Puti povysheniya vosproizvoditel'noj sposobnosti korov i sohrannosti novorozhdennykh telyat [Ways to increase the reproductive capacity of cows and the safety of newborn calves], *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta [Proceedings of Orenburg state agrarian university]*, 2008, No. 4 (20), pp. 56-57.
 13. Krapivina E.V., Makurina O.N., Fiziologicheskaya dinamika gematologicheskikh i gemostaticeskikh pokazatelej u oslablennykh telyat i porosyat molochnogo pitaniya, poluchavshih «Gamavit» [Physiological dynamics of hematological and hemostatic parameters in weakened calves and piglets of dairy nutrition treated with Gamavit], *Veterinariya, zootekhnija i biotekhnologiya [Veterinary science, zootechny and the biotechnology]*, 2016, No. 6, pp. 50-55.
 14. Krapivina E.V., Normalizaciya aktivnosti sistemy gemostaza u oslablennykh novorozhdennykh porosyat i telyat pri pomoshchi biologicheskogo stimulyatora [Normalization of hemostatic system activity in weakened newborn piglets and calves using a biological stimulator], *Uchenye zapiski Kazanskoy GAVM im. N.E. Baumana [Scientific notes of Kazan SAVM]*, 2019, Vol. 239, No. 3, pp. 150-157. DOI: 10.31588/2413-4201-1883-239-3-150-158
 15. Medvedev I.N., Belova T.A., Zavalishina S.Yu., Krasnova E.G., Vliyaniye poliprenolov hvoi na gemostaz u novorozhdennykh telyat pri narushenii pishchevareniya [Effect of pine needle polyphenols on hemostasis in newborn calves with digestive disorders], *Veterinariya [Veterinary medicine]*, 2009, No. 8, pp. 49-51.
 16. Nikulina N.B., *Nauchno-obosnovannye metody lecheniya i profilaktiki nespecificheskoj bronhopnevmonii telyat v permskom krae [Scientific-based methods of treatment and prevention of non-specific bronchopneumonia of calves in the Perm region]*, Extended abstract of Doctor's thesis in Veterinary Sc., defended 7 Dec 2012., Troick, Ural SAVM, 2012, 48 p.
 17. Obryvin V.N., Zhorov G.A., Rubchenkov P.N., Vliyaniye preparatov gamavit i gala-vet na toksicheskij immunodeficit u belykh krysov [Effect of gamavit and galavet on toxic immunodeficiency in white rat], *Veterinarnaya patologiya [Veterinary pathology]*, 2008, No. 3, pp. 119-125.
 18. Pereslegina I.O., Korrekciya anemii pri gastroenterokolite u sobaki, vyzvannym hronicheskim otravleniem: klinicheskij sluchaj [Correction of anemia in gastroenterocolitis in dogs caused by chronic poisoning: a clinical case], *Veterinariya [Veterinary medicine]*, 2019, No. 1, pp. 51-53.
 19. Pereslegina I.O., Zhavnis S.E., Korrekciya poliorgannoj nedostatochnosti u koshki posle toksicheskoj peredozirovki narukoza [Correction of multiple organ failure in a cat after a toxic overdose of anesthesia], *Veterinariya [Veterinary medicine]*, 2019, No. 5, pp. 46-50.
 20. Pronin A.V., Grigor'eva E.A., Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Ozherelkov S.V., Deeva A.V., Danilov L.L., Mal'cev S.D., Nadzhid A., Poliprenoly kak vozmozhnye faktory, opredelyayushchie instruktivnyy rol' estestvennogo immuniteta v razvitiu priobretennogo immunnogo otveta [Polyphenols as possible factors determining the instructive role of innate immunity in the development of an acquired immune response]. *Ross. immunol. zh. [Russian immunology journal]*, 2002, Vol. 7, No. 2, pp. 135-142.
 21. Rostrosa P.A., Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Kozhevnikova T.N., Povyshenie estestvennoj rezistentnosti i vyzhivaemosti norok pri neblagopoluchii po aleutskoj bolezni [Increasing the natural resistance and survival of minks in case of unfavorable course of Aleutian disease], *Rossijskij veterinarnyj zhurnal [Russian veterinary journal]*, 2019, No. 6, pp. 14-19.
 22. Sanin A.V., Videnina A.A., Deeva A.V., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Sovremennye immunomodulyatory dlya krupnogo rogatogo skota [Modern immunomodulators for cattle], *Veterinariya [Veterinary medicine]*, 2012, No. 11, pp. 9-12.
 23. Sanin A.V., Deeva A.V., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Kudinov A.V., Shirobokova D.A., Annikov V.V., Primeneniye gamavita dlya stimulyacii produkcii somatotropnogo gormona v zhivotnovodstve [Usage of gamavit to stimulate the production of somatotrophic hormone in animal husbandry], *Veterinariya [Veterinary medicine]*, 2013, No. 11, pp. 19-21.
 24. Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Kozhevnikova T.N., Sanina V.Yu., Agafonova A.D. Izuchenie antioksidantnykh svoystv Fosprenila v razlichnykh biologicheskikh test-sistemah [Study of phosprenyl antioxidant activity in various biological test systems], *Rossijskij veterinarnyj zhurnal. MDZH [Russian veterinary journal. Small domestic and wild animals]*, 2017, No. 6, pp. 28-31.
 25. Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Kozhevnikova T.N., Sosnovskaya O.YU., Zhavnis S.E., Ozherelkov S.V., Klimova D.A., Gamavit dlya korrekcii toksicheskoj gemolicheskoy anemii i stimulyacii eritropoeza [Gamavit usage for correction of toxic hemolytic anemia and stimulation of erythropoiesis], *Veterinariya [Veterinary medicine]*, 2018, No. 10, pp. 54-59.
 26. Sanin A.V., Savojskaya S.L., Kozhevnikova T.N., Sanina V.Yu., Sosnovskaya O.Yu. Povyshenie sohrannosti, rosta, razvitiya i nespecificheskoj rezistentnosti telyat s pomoshch'yu sovremennykh immunomoduliruyushchih sredstv [Improving the safety, growth, development and non-specific resistance of calves using modern immunomodulatory agents], *Veterinariya Kubani [Kuban veterinary medicine]*, 2019, No. 2, pp. 11-14.
 27. Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Sanina V.Yu., Kozhevnikova T.N. Primeneniye sovremennykh immunomoduliruyushchih i biostimuliruyushchih sredstv dlya korrekcii narushenij gemostaza i povysheniya nespecificheskoj rezistentnosti u porosyat [Application of modern immunomodulating and biostimulating agents for correction of hemostatic disorders and increase of non-specific resistance in piglets] *Veterinariya [Veterinary medicine]*, 2019, No. 3, pp. 15-18.
 28. Sviridova S.P., Somonova O.V., Kashiya Sh.R., Obuhova O.A., Sotnikov A.V., Rol' trombocitov v vospalenii i immunitete [Role of platelets in inflammation and immunity], *Issledovaniya i praktika v medicine [Studies and practice in medicine]*, 2018, Vol. 5 (3), pp. 40-52.
 29. Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakukeni P.P., Trombocity kak aktivatory i regulatory vospalitel'nykh i immunnykh reakcij. Chast' 2. Trombocity kak uchastniki immunnykh reakcij [Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune responses. Part 2. Platelets as participants in immune responses], *Medicinskaya immunologiya. [Medical immunology]*, 2019, Vol. 21, No. 1, pp. 9-20.
 30. Smolencev S.Yu., Rezistentnost' u novorozhdennykh telyat pod vliyaniem «gamavita» [Resistance in newborn calves under the influence of gamavit], *Vestnik Marijskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya*

- «Sel'skohozyajstvennye nauki. Ekonomicheskie nauki» [Herald of Mariysk state university «Agricultural sciences. Economic sciences»], 2017, Vol. 3, No. 1, pp. 70-74.
31. Sobeshchanskaya E.M., Vliyaniye fitopreparata Fosprenil na funktsional'nuyu aktivnost' kletok krovi telyat novorozhdennogo perioda [Effect of Fosprenil phytopreparation on functional activity of blood cells in newborn calves], Sel'skohozyajstvennye nauki i agropromyshlennyj kompleks na rubezhe vekov [Agricultural sciences and the agribusiness at the turn of the century], 2015, No. 10, pp.155-159.
 32. Topuriya L.YU., Trushina L.N., Uhanova D.V., Biohimicheskij sostav krovi telyat na fone primeneniya immunostimulyatora [Biochemical composition of calves' blood after immunostimulator application], Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference «Vital problems of zooveterinary science», Izhevsk, 15 May, 2019, pp. 85-89.
 33. Tumilovich G.A., Haritonik D.N., Bashura A.V., Strukturnaya organizatsiya slizistoy obolochki predzheludka telyat na fone primeneniya nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya i preparata «Gamavit» [Structural organization of the mucous membrane of the pre-ventricle of calves against the background of low-intensity laser radiation and Gamavit], Zhivotnovodstvo i veterinarnaya medicina [Stock raising and veterinary medicine], 2014, No. 3, pp. 40-47.
 34. Uhanova D.V., Morfologicheskij sostav krovi telyat pri primenenii immunostimulyatora [Morphological composition of calves' blood after using an immunostimulator], Collection of the scientific articles based on proceedings of 84th scientific and practical conference, Stavropol', 17 May 2019, pp. 229-232.
 35. Haitov R.M., Immunologiya: struktura i funktsiya immunnoj sistemy [Immunology: structure and function of the immune system], Moscow, GEOTAR-Media, 2019, 325 p.
 36. Barnett K.C., Kagan J.C. Lipids that directly regulate innate immune signal transduction, *Innate Immun.*, 2020, Vol. 26, No. 1, pp.4-14. doi: 10.1177/1753425919852695
 37. Cognasse F., Hamzeh H., Chavarin P., Acquart S., Genin C., Garraud O., Evidence of Toll-like receptor molecules on human platelets, *Immunol. Cell Biol.*, 2005, Vol. 83, pp. 196-198.
 38. Delvaeye M., Conway E.M., Coagulation and innate immune responses: can we view them separately?, *Blood*, 2009, No. 114, pp. 2367-2374.
 39. Doni A., Garlanda C., Mantovani A., Innate immunity, hemostasis and matrix remodeling: PTX3 as a link (Review), *Seminars in Immunology*, 2016 December, Vol. 28, Is. 6, No. 1 pp. 570-577.
 40. Esmon C.T., Xu J., Lupu F., Innate Immunity and Coagulation, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011, Suppl 1(1), pp. 182-188.
 41. Garraud O., Cognasse F., Are platelets cells? And if yes, are they immune cells?, *Front. Immunol.*, 2015 February, No. 20 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00070>
 42. Gruber E.J., Leifer C.A., Molecular regulation of TLR signaling in health and disease: mechano-regulation of macrophages and TLR signaling, *Innate Immun.*, 2020, Vol. 26, No. 1, pp. 15-25. doi: 10.1177/1753425919838322
 43. Kehrel B., Jurk K., Platelets at the Interface between Hemostasis and Innate Immunity, *Transfus Med Hemother*, 2004, No. 31, pp. 379-386.
 44. Keragala C.B., Draxler D. F., McQuilten Z.K., Medcalf R.L., Haemostasis and innate immunity – a complementary relationship: a review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways, *Br. J. Haematol.*, 2018, Vol. 180, Is. 6, pp. 782-798.
 45. Leifer C.A., Medvedev A.E., Molecular mechanisms of regulation of Toll-like receptor signaling, *J Leukoc Biol.*, 2016, No. 100, pp. 927-941.
 46. Li C., Li J., Li Y., Lang S., Yougbare I., Zhu G., Chen P., Ni H., Crosstalk between Platelets and the Immune System: Old Systems with New Discoveries, *Advances in Hematology*, 2012, Article ID 384685, 14 p.
 47. McDonald D.R., Levy O., *Innate Immunity*. In: Clinical Immunology (Fifth Edition), Principles and Practice, 2019, pp. 39-53. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00003-X>.

НОВАЯ УПАКОВКА – ГАМАВИТ И ФОСПРЕНИЛ УДОБНО ДЛЯ ВСЕХ



ЗАО «Микро-плюс» начинает выпуск новой упаковки удобной для всех!

- ♦ Гамавит и Фоспренил в индивидуальной упаковке по 1 флакону 10 мл.
- ♦ Удобно для аптек и зоомагазинов, на каждой упаковке нанесен индивидуальный штрих-код
- ♦ Подходит, в первую очередь, для владельцев кошек, мелких собак, грызунов, а также всех, кому необходим малый объем препаратов
- ♦ Упаковки Гамавит и Фоспренил по 5 флаконов по-прежнему остаются в продаже!



Разработчик:
ЗАО "Микро-Плюс"
+7(495)234-59-31
info@micro-plus.ru
www.micro-plus.ru

Генеральный дистрибьютор:
ТД "Гама-Маркет"
8-800-700-12-10
info@gama-market.ru
www.gama-market.ru