

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

На правах рукописи

Сайфутдинов Руслан Фавадисович

**ПОВЫШЕНИЕ КОЛОСТРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ТЕЛЯТ К
КОЛИБАКТЕРИОЗУ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ «СТИМУЛИНА»**

06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук, профессор,
заслуженный деятель науки РТ, лауреат
премии Правительства РФ в области
науки и техники Алимов Азат
Миргасимович

Казань-2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Эшерихиозная диарея телят	9
1.2 Особенности формирования и развития иммунитета у телят	19
1.3 Средства для коррекции резистентности и иммуногенеза	27
2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Материалы и методы исследований	30
2.2 Результаты исследований	33
2.2.1 Общая характеристика скотоводческих хозяйств Бугульминского района, заболеваемости, этиологии и падежа новорожденных телят	33
2.2.2 Биологические свойства выделенных культур <i>Escherichia coli</i>	37
2.2.3 Оценка состояния сухостойных коров и новорожденных телят	39
2.2.4 Изучение влияния «Стимулина» на показатели естественной резистентности животных и иммуногенез	43
2.2.4.1 Воспроизведение вторичного иммунодефицита у крыс и оценка иммунокорригирующей активности «Стимулина»	43
2.2.4.2 Влияние «Стимулина» на физиологическое состояние и резистентность беременных коров и новорожденных телят	48
2.2.4.3 Влияние «Стимулина» на иммуногенез у коров и резистентность телят при вакцинации ОКЗ	54
2.2.4.4 Изучение влияния «Стимулина» и тимогена на показатели неспецифической резистентности и рост телят	57
2.2.4.5 Влияние тимогена и «Стимулина» на иммуногенез и показатели колострального иммунитета при вакцинации коров вакциной ОКЗ	60
2.2.4.6 Оценка эффективности сочетанного применения вакцины ОКЗ и «Стимулина» в условиях производства	64
2.2.5 Оценка эффективности комплексных препаратов для улучшения воспроизводства стада крупного рогатого скота	65

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	68
4 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ	78
5 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	79
6 СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	80
7 СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	102
ПРИЛОЖЕНИЯ	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Дальнейшее увеличение производства животноводческой продукции во многом зависит от состояния воспроизводства. Поэтому одной из важных проблем, стоящих перед ветеринарной наукой и практикой, является обеспечение благополучия новорожденных телят от желудочно-кишечных болезней инфекционной природы, которые имеют широкое распространение и наносят значительный урон скотоводству.

Ведущие позиции в этиологии инфекционной диареи телят и поросят занимают энтеропатогенные штаммы *E.coli* [57,36,131,135,148]. Однако в патогенезе эшерихиозов немаловажное значение имеет комплекс предрасполагающих и сопутствующих факторов, снижающих естественную резистентность и иммунную реактивность организма матерей и молодняка [7,47,48,115,140].

На физиологический статус новорожденных телят существенное влияние оказывает физиолого-биохимическое состояние коров-матерей в сухостойный период. Поэтому в настоящее время ведущим направлением борьбы с эшерихиозами молодняка является иммунизация беременных коров [86, 116, 135,140], но не всегда достигается выраженный колостральный иммунитет [147]. Это обусловлено выраженным антигенным разнообразием возбудителя колибактериоза, несовершенностью иммунной системы новорожденных, а также снижением резистентности и иммунной реактивности животных [116,119,113,115]. Недостаточность защитных механизмов организма способствует повышению заболеваемости животных, снижению адекватного ответа на чужеродные антигены [2,139,137,152]. Поэтому поддержание на высоком уровне защитно-приспособительных механизмов животных к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды в критические периоды онтогенеза, среди которых особое место отводится беременности и неонатальному периоду. Для стимуляции иммуногенеза и резистентности животных предложено множество препаратов,

среди которых преимущество имеют соединения природного происхождения [60,61], особенно пептиды, участвующие в процессах многоступенчатой системы регуляции и координации окислительно-восстановительного гомеостаза [109,111,112,164,165,171]. В связи с этим изыскание средств и способов повышения резистентности и иммунной реактивности животных остается актуальной проблемой.

Степень разработанности темы

Для профилактики эшерихиозов молодняка путем иммунизации беременных животных предложен ряд вакцинных препаратов на основе корпускулярных и субъединичных антигенов, а также в сочетании их с отдельными иммуностимуляторами [30,102,135,142,146,168].

Однако, несмотря на их разнообразие и сочетанное применение иммуномодуляторов с вакцинами, они еще не получили широкого практического применения. Недостаточная эффективность колострального иммунитета у новорожденных телят, полученных и от вакцинированных коров, обусловлена влиянием различных факторов, снижающих резистентность и иммунную реактивность организма. В связи с этим отмечается целесообразность коррекции естественной резистентности и иммуногенеза [142, 107, 112, 92]. В этом аспекте предпочтение отдают препаратам на основе природных соединений [60,92,111,164]. Поэтому актуальны исследования по изысканию доступных и эффективных средств для коррекции иммуногенеза и повышения естественной резистентности животных.

Цель и задачи

Целью исследований явилось изучение эффективности комплексного препарата «Стимулин» для повышения резистентности и иммунной реактивности организма беременных коров и телят к колибактериозу.

Для достижения поставленной цели были выдвинуты следующие задачи:

- провести анализ состояния скотоводческих хозяйств Бугульминского района РТ по желудочно-кишечным заболеваниям телят;
- изучить биологические свойства выделенных культур *E.coli*;

- оценить состояние сухостойных коров и новорожденных телят;
- изучить влияние «Стимулина» на показатели естественной резистентности подопытных животных (белых крыс), коров и телят;
- определить влияние тимогена и «Стимулина» на иммуногенез беременных коров и эффективность колострального иммунитета против эшерихиоза телят.

Научная новизна

Впервые проведено исследование влияния комплексного препарата «Стимулин» на показатели естественной резистентности белых крыс, беременных коров и телят, а также на иммуногенез при эшерихиозе. Установлено, что «Стимулин» оказывает положительное влияние на естественную резистентность белых крыс, беременных коров и телят, усиливает иммунный ответ у коров на вакцину ОКЗ и повышают колостральный иммунитет у новорожденных телят. По эффективности влияния на иммуногенез и резистентность «Стимулин» превосходит тимоген.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные расширяют существующие представления по иммунодефицитным состоянием, патогенезу и иммуногенезу при эшерихиозе телят, а также по стимуляции естественной резистентности и колострального иммунитета у телят.

Сочетанная иммунизация беременных коров с вакциной ОКЗ со «Стимулином» способствует повышению показателей естественной резистентности коров и колострального иммунитета у телят, что обеспечивает эффективную профилактику эшерихиоза у телят и повышение их сохранности.

Результаты исследований используются в учебном процессе в КГАВМ, использованы при подготовке «Временных ветеринарных правил по применению Стимулина» и «Системы мероприятий по улучшению воспроизводства крупного рогатого скота», утвержденных Главным управлением ветеринарии Кабинета министров Республики Татарстан (12.09.2016г).

Результаты исследований внедрены в практику и применяются в хозяйствах Бугульминского района РТ, и они способствуют повышению эффективности профилактики инфекционных болезней и сохранности молодняка.

Методология и методы исследований

Методологической основой исследований явилось обоснование возможности устранения иммунодефицитных состояний и эффективности иммунного ответа и естественной резистентности коров и телят и повышение колострального иммунитета у телят сочетанным применением вакцины ассоциированной инактивированной против колибактериоза, сальмонеллеза, клебсиеллеза и протейной инфекции молодняка сельскохозяйственных животных и пушных зверей (ОКЗ) с комплексным препаратом «Стимулин». Для этого объектами исследований являлись коровы, новорожденные телята, лабораторные животные, кровь, сыворотки крови и молозива, патологический материал, выделенные культуры. Использованы адекватные поставленной цели и задачам современные методы исследований, а также сравнительный анализ опытных и контрольных групп животных.

Обоснование методологических подходов проведено с учетом актуальности цели и задач исследований, анализа данных литературы по теме и полученных данных. Полученный цифровой материал подвергнут статистической обработке с выводением критерия достоверности.

Основные положения, выносимые на защиту

- «Стимулин» эффективно предотвращает вторичное иммунодефицитное состояние у белых крыс;
- «Стимулин» повышает показатели естественной резистентности у сухостойных коров и полученных от них новорожденных телят;
- сочетанное применение вакцины ОКЗ со «Стимулином» способствует усилению иммунного ответа, показателей естественной резистентности у беременных коров, а также колострального иммунитета и резистентности новорожденных телят.

Степень достоверности и апробация результатов исследований

Достоверность результатов исследований подтверждается использованием значительного количества животных, подобранных по принципу аналогов, статистической обработкой цифрового материала, полученного с использованием современных методов и приборов, и выведением критериев достоверности и воспроизводимостью результатов.

Материалы диссертации доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Ветеринарная медицина и зоотехния, образование, производство, актуальные проблемы» 28-30 мая, Казань-2014г.; Международной научно-практической конференции «Инновационные решения в ветеринарной медицине, зоотехнии и биотехнологии в интересах развития агропромышленного комплекса» 25-26 мая, Казань-2017г.; Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию В.А. Киршина «Актуальные проблемы ветеринарной медицины», 5-6 апреля 2018 г. ФГБ НУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», г. Казань 2018г., Всероссийской научно-практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК», посвященной 145-летию Академии. – Казань: Казанская ГАВМ, 2018.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в т.ч. 4 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 112 страницах компьютерного текста и состоит из: введения, обзора литературы, собственных исследований, включающих материалы и методы, результатов исследований, заключения, списка использованной литературы и приложений.

Список использованной литературы включает 225 источников, в т.ч. 44 иностранных. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эшерихиозная диарея телят

Колибактериоз (колиэнтерит, колисепсис, эшерихиоз) – остропротекающая инфекционная болезнь молодняка, проявляющаяся септициемией, токсемией и энтеритом, сопровождающаяся диареей, обезвоживанием, поражением центральной нервной системы, угнетением и слабостью [57,81,115].

Впервые возбудителя колибактериоза выделил и описал Escherich в 1885 году из испражнений больных диареей детей, в честь которого микроб был назван *Escherichia coli*. В нашей стране в изучение этой болезни внесли большой вклад Вышелесский С.Н., Цион Р.А., Малявин А.Г., Сидоров М.А. и др. [36]

Коляков Я.Е. [81] выявил роль отдельных серотипов кишечной палочки в патологии молодняка, описал этиологию, патогенез и иммунитет при этой инфекции.

К роду *Escherichia* относится большая группа неспорообразующих, подвижных, грамотрицательных бактерий, обитающих в кишечнике людей, многочисленных позвоночных и беспозвоночных животных и в объектах внешней среды [57,81,125,138]. Многие культуры образуют капсулу.

Бактерии *Escherichia coli* имеют форму палочек различной величины от мелких коккобактерий с размером 0,2-0,5 микрометра до крупных палочек, достигающих 10-12 микрометра [81,153]. Известны две разновидности кишечных палочек: подвижные, имеющие жгутики и неподвижные. У последних с помощью электронной микроскопии обнаружено наличие коротких перитрихально расположенных отростков, проходящих через клеточную стенку и напоминающие жгутики.

Кишечная палочка – аэроб или факультативный анаэроб, способна утилизировать сложные органические соединения, хорошо растет на многих известных питательных средах, оптимальной является температура 37⁰С, рН 7,1-7,4 [81,153,155]. При культивировании в жидких питательных средах рост

эшерихий проявляется в виде равномерного помутнения с образованием легко разбивающегося осадка. На плотных питательных средах через 16-20 часов вырастают колонии круглые с ровными краями и гладкой поверхностью, сероватого цвета. На среде Эндо бактерии образуют малиново-красные (реже розовые) с металлическим блеском колонии, на среде Левина – темно-фиолетовые или черные колонии [50,57,81,125,138]. Однако встречаются мутанты кишечной палочки, получившие название *Escherichia coli mutabile*, не разлагающие лактозу. Поэтому на среде Эндо они образуют неокрашенные колонии [155].

На средах Гисса, содержащих различные углеводы, кишечная палочка выделяет кислоту и газ. Кишечная палочка продуцирует ферменты, разлагающие арабинозу, лактозу, маннит, ксилозу, рамнозу, глюкозу, сахарозу, мальтозу и др. с образованием уксусной, пропионовой, молочной кислот, а также протеолитические ферменты, расщепляющие пептоны с образованием аминов, аммиака и сероводорода. Кишечная палочка содержит термостабильный эндотоксин (полный антиген), которому присуще энтеротропное действие. У свежевыделенных культур обнаруживается наличие термолабильного экзотоксина, быстро разрушающегося при доступе кислорода [58,81,155].

Антигенная структура кишечной палочки может изменяться под влиянием внешних факторов, в частности, в процессе диссоциации. Различают соматический О-антиген, поверхностный (оболочечный, капсульный), К-антиген, жгутиковый Н-антиген и адгезии (фимбрии, пили) [19,37,56,118,155].

Возбудители эшерихиоза относятся к условно-патогенным бактериям, которые в обычных условиях обитают в организме человека или животных и не вызывают инфекционного процесса. Патогенность их может быть реализована среди животных с незавершенной системой иммунитета или (и) физиологическим развитием, а также при снижении естественной резистентности иммунной системы [36,120,138,140].

В ряде случаев кишечная палочка является этиологическим фактором заболевания, но чаще всего наслаивается на другие процессы, содержащие

благоприятные условия для ее парентерального внедрения и размножения [125,139,142].

Факторами вирулентности кишечной палочки являются: энтеротоксичность (способность продуцировать энтеротоксины, повреждающие эпителий кишечника); адгезивность – синтез антигенов адгезии, способствующих прикреплению бактерий к эпителиальным клеткам кишечника макроорганизма и реализации своего болезнетворного потенциала, инвазивность – проникновение в эпителиальные клетки кишечника с последующим внутриэпителиальным размножением или прохождением через него без размножения, с генерализацией или без нее. Указанные факторы вирулентности действуют не изолированно, а в комплексе, создавая в совокупности инфекционный процесс [158,176,177,183,186].

В зависимости от факторов патогенности, механизма патогенетического воздействия на макроорганизм эшерихии, вирулентные для животных и человека подразделяются на энтеротоксичные, энтеропатогенные, энтероинвазивные и септические [207,224]. Возбудители эшерихиоза не являются строго специфичными к одному хозяину. Энтеропатогенные штаммы *E. coli*, выделенные от телят больных эшерихиозом, могут вызвать заболевание поросят и наоборот [209].

Энтеропатогенные штаммы эшерихий имеют сложную антигенную структуру, содержат соматический О-антиген, поверхностный (капсульный, оболочечный) К-антиген и жгутиковый Н-антиген.

Известно более 170 серогрупп эшерихий, различающихся по О-антигену, более 100 разных вариантов по К-антигену и около 60 типов Н-антигенов [147,151,156,157,159,197].

К настоящему времени выявлено более 9000 серологических вариантов кишечной палочки по О-, К- и Н-антигенам [95,96,123,145].

Чаще всего при диарее у новорожденных телят и поросят выделяют энтеропатогенные штаммы эшерихий с адгезивными антигенами K88, K99, 987P, F41, F18, A20, AH25 [95,96,123,145,151].

Для адгезина К88 выявляются три серологические варианты – К88 ab, К88 ac, К88ad [155,156]. Наиболее часто при диарее у телят выделяют следующие серогруппы: 08,09,015,020,026,035,078,086,0101,0115,0119,0141, реже 02,033,041,055,0103,0127,0137. При этом четкой корреляции о взаимосвязи О-серогруппы с типом адгезина не установлено. Адгезивные антигены К88 часто выявляют у эшерихий серогрупп 08,09,033,0138, адгезин К-99 – у серогрупп 0101,0117,0119,0141 [39,40,155,156,187,188,198].

За последние годы установлено, что этиологическими факторами диареи с геморрагическим гастроэнтеритом могут вызывать штаммы 0157 (0157: Н7 и 0157:Н1), образующие шигоподобный вероцитотоксин [97,98,103,119,150,183,192,204,205,213,218].

Соматический О-антиген представляет собой полисахаридный протеино-липидный комплекс, в котором серологическую специфичность О-антигена определяет полисахарид, а протеин - антигенность. Для соматического О-антигена характерна термостабильность и устойчивость к химическим агентам. Этот антиген не разрушается при температуре 100⁰С в течение двух часов и при воздействии растворов хлористого водорода и этилового спирта.

Поверхностный (капсульный) К-антиген – полисахаридной природы и представляет антигенный комплекс, в состав которого входят термостабильные Ли В-антигены и термолабильный А-антиген, отличающиеся по серологическим и физико-химическим свойствам [154]. Эти антигены препятствуют агглютинации живой культуры в соответствующей О-антисыворотке.

Жгутиковые филаменты (Н-антигены) представляют собой тонкие нитевидные образования на поверхности клетки. Кроме того, на поверхности обнаружены перитрихиально расположенные отростки, проходящие через клеточную стенку, которые получили название адгезивные фимбрии или пили. Последние являются белковой природы, и их число может варьировать от 50 до 400 [95,123,145].

Антигены адгезии *E. coli* способствуют колонизации, в основном, слизистой оболочки тонкого, реже толстого отдела кишечника. Взаимодействие антигенов

адгезии эшерихий с чувствительными клетками макроорганизма обусловлено рецепторами, которые, как правило, прикрепляются к верхушкам микроворсинок, иногда по всей длине вплоть до основания, а также к сливающимся эпителиальным клеткам [211]. Показано, что бактериальные клетки, лишенные антигенов адгезии в основном остаются в содержимом просвета кишечника. Фимбрии обладают выраженными антигенными свойствами, и они лучше образуются при культивировании изолятов *E. Coli in vitro*, чем *in vivo* [117,118,119]. По данным Pearson G [210,211], после экспериментального заражения новорожденных телят через 6-43 часа после рождения штаммом *E.coli*, имеющим в своем составе пили-антиген закрепление их к слизистой оболочке тонкого отдела происходило у всех телят, независимо от их срока рождения. Через несколько часов после заражения появлялась диарея.

Установлено, что наличие фимбрий K99 коррелирует со способностью *E. coli* синтезировать термостабильный энтеротоксин и у бактерий, выделенных у телят она сильнее, чем у изолятов от поросят. Антитела против адгезина K99 в сыворотке крови новорожденных телят, полученных от неиммунизированных коров, обнаруживаются, но в молозиве они отсутствовали [188,189].

В зависимости от факторов вирулентности и механизма их патогенетического воздействия на макроорганизм *E. coli*, патогенные для человека и животных подразделяют на энтеротоксигенные, энтероинвазивные и септические [57,58]. Энтеротоксигенные эшерихии выделяют экзотоксин в окружающую бактерию среду или освобождаются при их лизисе. Они могут быть термостабильными (ТС) и термолабильными (ТЛ). Признак энтеротоксигенности у изолятов *E. coli* трансмиссивен и передается Ent-плазмидой. Энтеротоксины индуцируют диарею, фимбриальные антигены белковой природы обеспечивают адгезию и последующую колонизацию тонкого отдела кишечника восприимчивого организма.

Особенностью антигенов адгезии и термостабильного энтеротоксина является их высокая протективная активность, послужившая основой для создания вакцин против колидиареи молодняка. Однако в ряде случаев выделяют

изоляты эшерихий, продуцирующие энтеротоксины, но лишенные факторов адгезии [123,131].

Заболевание новорожденных телят вызывают только те энтеротоксигенные эшерихии, которые содержат адгезивные фимбрии, с помощью их они прикрепляются к эпителиальным клеткам кишечника. Последние являются белками [36,58,131].

У больных телят с признаками острой диареи энтеротоксигенные *E.coli* встречаются у 3,6-31% случаев.

В настоящее время основным критерием для отнесения *E.coli* к энтеропатогенным бактериям является продуцирование клеточно-связанного энтеротоксина и энтероадгезивного фактора. Различают пять разновидностей клеточно-связанного протеинового токсина: две из них термолабильно обратимы, три – термолабильно не обратимы [56,57,210].

Другим фактором патогенности энтеропатогенных штаммов кишечной палочки служит энтероадгезивный фактор, в котором отсутствуют фимбриальные антигены и мембранные белки. Синтез этих адгезинов кодируется соответственно хромосомной и плазмидной ДНК.

К факторам вирулентности септических *E.coli*, кроме эндотоксина относятся плазмиды, поверхностные К-антигены, гемолизины, устойчивость к бактерицидной активности сыворотки крови [36,153].

У новорожденных телят колибактериоз в зависимости от патогенности, локализации в макроорганизме и патогенеза может быть кишечным (местным), септическим (системным), моноинфекцией, смешанной, а по течению – сверхострым, подострым, легким и умеренным [36,58]. Эшерихиоз преимущественно поражает телят в возрасте 1-5 дней, часто с редицивами на 6-10 сутки. Инкубационный период от нескольких часов до 1-2 суток, что зависит от устойчивости телят, условий их содержания и коров-матерей, вирулентности и концентрации патогенных бактерий [47,48,81].

Источником энтеротоксигенных *E.coli* могут быть коровы, больные телята [115,138,140].

Энтеротоксигенная форма эшерихиоза относится к болезням с фекально-оральным способом передачи. Возбудители от источника инфекции передаются здоровому животному контактным, водным и оральным путем. Не исключается и внутриутробное заражение.

Заболевание возникает в первую очередь у телят с ослабленной системой защиты, гипотрофиков, при нарушениях условий гигиены и санитарии [57]. По мере пассажа вирулентность энтеропатогенных колибактерий усиливается, и заболевают и физиологически зрелые новорожденные.

Факторами, способствующими возникновению и распространению эшерихиоза телят, являются: неполноценное и несбалансированное кормление стельных коров, особенно в сухостойный период; несвоевременная выпойка молозива новорожденным телятам; нарушения зоотехнических, зоогигиенических и ветеринарно-санитарных правил содержания и кормления новорожденных телят; нарушение технологий в родильном отделении [36,63,79,115].

Возбудитель болезни, попадающий в ротовую полость, проникает в сычуг, двенадцатиперстную кишку, а затем в тощую и подвздошную, где находит благоприятные условия для существования и размножения. При этом важную роль играют адгезивные антигены (K88,K99,141,98P,A20), которые обуславливают прикрепление и интенсивное размножение эшерихий, колонизацию ими кишечника, продукцию энтеротоксигенов с последующим проникновением в региональные лимфатические узлы и кровоток [36,58,116].

При энтеритной форме болезни возбудитель локализуется в кишечнике и региональных брыжеечных лимфатических узлах. При септической – в крови, внутренних органах и тканях. У больных энтеротоксической формой эшерихиоза 80-90% энтеротоксигенных кишечных палочек связаны со слизистой оболочкой кишечника. При этом заселение слизистой кишечника происходит довольно быстро. Уже через 3 часа после инфицирования новорожденных телят на слизистой кишечника обнаруживаются возбудители в адгезированном состоянии

и через 16 часов они на 60% колонизируют слизистую оболочку тонкого кишечника, прикрепляясь с помощью адгезивных фимбрий к рецепторам эпителия [211].

В дальнейшем происходит нарушение функционирования слизистой кишечника, вызванное энтеротоксигенными *E.coli*. Повышение секреторной и снижение абсорбционной функций кишечного эпителия приводят к развитию диареи, угнетению диуреза и нарушению водно-солевого и кислотно-щелочного резерва в организме. Больное животное теряет с фекалиями воду, натрий и бикарбонаты, что приводит к обезвоживанию организма и наступлению ацидоза. Перед гибелью у телят отмечается понижение температуры тела и появляется нарушение сердечной деятельности [36,115]

Заболеванию телят, наряду с биологическими свойствами возбудителя, способствуют предрасположенность их организма: гипоглобулинемия и агаммаглобулинемия, дисфункция ферментных систем, низкая кислотность желудочного сока, повышенная проницаемость эпителия кишечной стенки в первые часы после рождения (до 24-36 часов), недостаточная барьерная функция печени, нарушение зоогигиенических условий содержания и кормления глубокостельных коров нетелей и новорожденных телят [136,137,138].

Наиболее часто на фермах крупного рогатого скота встречается энтеротоксическая форма эшерихиозной инфекции. Этой формой болезни болеют телята в возрасте до 10 дней, особенно часто первые 5 дней. Болезнь в отличие от септической формы развивается постепенно. Инкубационный период длится 12-18 часов. Болезнь проявляется понижением аппетита, малой подвижностью животного, повышением температуры тела на 1-2°C. С появлением диареи и по мере ее нарастания температура тела снижается до 36°C, фекалии становятся водянистыми, с примесью пузырьков газа и непереваренных хлопьев казеина молозива, зловонного запаха, цвет их меняется от желтого или серо-белого к зеленому, появляются очаги раздражения вокруг анального отверстия. Заболевшие телята не встают, и у них развивается дегидратация организма,

глазные яблоки западают в орбиты, наступает общее угнетение и гибель через 2-4 дня после появления клиники.

При легком течении болезнь продолжается 1-2 дня без видимых нарушений состояния здоровья, фекалии приобретают кашицеобразную консистенцию. В случае умеренного течения болезни кал у телят жидкий, аппетит пониженный. При тяжелом – развивается водянистая диарея с метеоризмом (масса выделений увеличивается до 1600-2000 г. в сутки), наступает быстрая дегидратация организма, глаза западают, иногда возникает лихорадка. Тяжелое течение болезни часто проявляется усиленной диареей, одышкой истечением из полостей [56,80,98,134].

У телят, больных энтеротоксической формой колибактериоза, отмечают пониженное содержание молозивных иммуноглобулинов и увеличение концентрации гемоглобина и лейкоцитов в крови.

Диагностика колибактериоза телят сложна из-за проявления болезни в разных формах, осложнений другими инфекциями или сочетания с неинфекционными заболеваниями. При диагностике колибактериоза учитывают эпизоотологические данные, клинические признаки болезни, патологоанатомические изменения и результаты бактериологических исследований материала от больных, павших или убитых телят для диагностики [116,210]. Все изоляты *E.coli*, выделенные из содержимого тощей или подвздошной кишок, а также фекалий исследуют на способность к синтезу адгезивных фимбрий. На энтеротоксигенность (наличие термолабильного и термостабильного энтеротоксина) обычно исследуют только адгезин положительные *E.coli*. На патогенность исследуют 3-10 бактериальных культур от каждого животного. Важным является учет количества возбудителя в пробах фекалий или в 1 г. содержимого тощей или подвздошной кишок.

При септической форме колибактериоза важно выделение чистой культуры возбудителя из крови, паренхиматозных органов синовия суставов, мозговой ткани трубчатых костей с последующим определением культурально-биохимических свойств и факторов вирулентности.

Серотипирование *E.coli* является малоэффективным при постановке диагноза на колибактериоз телят.

При бактериологической диагностике эшерихиоза необходимо комплексное исследование: выделение чистой культуры возбудителя болезни, изучение его морфологических, культуральных, тинкториальных, ферментативных, антигенных и др. свойств [1,32,36,56,149, Методические указания по бактериологической диагностике колибактериоза (эшерихиоза) животных утв. ГУВ МСХ СССР М.1981.-10с].

Поскольку энтеропатогенные штаммы эшерихий продуцируют фимбриальные антигены [49,114,210]. Выявление эшерихий с адгезивными антигенами проводят согласно «Временному наставлению по применению агглютинирующих сывороток к адгезивным антигенам K88,K99,987P,F41,A20», утвержденному ГУВ Госагропрома СССР 21.02.1989г.

Продолжаются исследования по разработке ускоренных тестов диагностики и идентификации энтеротоксигенных эшерихий [72,82,123,224,225].

Диагноз считают установленным при выделении и идентификации энтеротоксигенных эшерихий у погибших телят с признаками эшерихиоза, из содержимого тонкого отдела кишечника или лимфатических узлов, трубчатых костей, патогенных для лабораторных животных, продуцирующих фимбриальные адгезины.

Лечение больных эшерихиозом телят проводят этиотропными средствами, регидратационными растворами в сочетании с другими патогенетическими и симптоматическими средствами, а также соблюдением диеты [58,63,203].

Широко применяют антибиотики, сульфаниламидные и нитрофурановые препараты с учетом устойчивости выделенных изолятов эшерихий к ним.

Профилактика эшерихиозов проводится комплексными мероприятиями, направленными на создание оптимальных условий для телят и тормозящими накопление и пассирование возбудителей. Важными факторами в обеспечении благополучия по эшерихиозу являются: соблюдение ветеринарно-санитарного

режима в помещениях, полноценное кормление коров и телят, подготовка коров к отелу и др. [48,116,137,138,165,174].

Важнейшим фактором, обеспечивающим резистентность телят, является своевременная выпойка молозива [86,183], особенно от коров-матерей, иммунизированных соответствующими вакцинами.

1.2 Особенности формирования и развития иммунитета у телят

Под иммунной системой понимают разносторонний механизм защиты, формируемый в организме на клеточном и гуморальном уровнях [34,35]. Согласно другому определению, иммунная система – это совокупность всех лимфоидных органов и скоплений лимфоидных клеток организма [109,113]. Единство органов и структур иммунной системы основано на общности фило- и онтогенетического развития и морфофункционального обеспечения жизнедеятельности организма [108,125,127].

В процессе реагирования на разные антигены в организме формируется иммунологическая память (приобретенный иммунитет). Наряду с приобретенным иммунитетом выделяют врожденный иммунитет. В основе иммунитета лежит способность структур иммунной системы различать свои и чужие молекулы (антигены), которые взаимодействуют со специфическими рецепторами иммунокомпетентных клеток и вызывают иммунный ответ организма [15,31,35,70,105].

Защитные факторы иммунной системы подразделяют на клеточные и гуморальные, которые, в свою очередь, могут быть неспецифическими и специфическими [2,19,20,121,161].

Неспецифические факторы выступают в качестве первого защитного барьера на пути внедрения в организм инфекции. К первичным барьерам неспецифических факторов защиты относятся: кожа, слизистые оболочки разных органов, нормальная микрофлора организма, а к вторичным – гуморальные

(комплемент, интерферон, лизоцим, бета-лизины) и клеточные факторы защиты (лимфоциты, макрофаги и микрофаги) [145,179,180].

Теория нейроэндокринной регуляции иммуногенеза является общепризнанной [108,121,127]. В пренатальный период онтогенеза тимус влияет на формирование периферических лимфоидных органов и осуществляет контроль за развитием нейроэндокринных центров гипоталамуса [170,175,176,177], а в постнатальном онтогенезе этот орган активно участвует в поддержании нейроэндокринного равновесия в организме, так как имеет тесные взаимосвязи с гипоталамусом, гипофизом, корой надпочечников, щитовидной железой, гонадами [175,176,181].

За последние годы доказано, что нейроэндокринные образования центрального звена – гипофиз и эпифиз с помощью особых пептидных биорегуляторов (цитомединов) контролирует деятельность тимуса. Аденогипофиз в основном является регулятором клеточного, а нейрогипофиз – гуморального иммунитета [107,132,182]. Следовательно, нормальное функционирование иммунной системы возможно лишь при адекватном функционировании нейроэндокринной регуляции и при тесном их взаимодействии.

В процессе индивидуального развития организм животного постоянно подвергается действию внешних факторов. Однако, в отличие от взрослого, организм новорожденного, почти лишенный контакта с антигенами в процессе внутриутробного развития, обладает лишь минимальным количеством собственных антител и незрелой иммунной системой [19,20]. Поэтому многочисленные микроорганизмы могут беспрепятственно проникать в их организм и вызывать заболевание и гибель [26,27,28]. Для телят в ранней стадии постэмбрионального развития характерна относительная физиологическая незрелость защитных систем, обусловленная определенной незавершенностью межтканевых взаимоотношений органов и систем [64,65,90,194]. Структурная завершенность лимфоидных органов у млекопитающих наступает к концу молочного периода, и полное их развитие наступает к концу 9 месячного возраста [163].

Возраст новорожденных телят можно условно разделить на периоды: новорожденности (питание материнским молозивом до 6-8 суток) и молочный (питание молоком – до 2-х месячного возраста). Каждый из этих периодов характеризуется своеобразными физиологическими особенностями и присущими им инфекционными болезнями бактериальной и вирусной природы [139]. В период новорожденности у телят проявляются в основном желудочно-кишечные болезни, а в молочный – респираторные. Это обусловлено своеобразным иммунным статусом молодого организма, а также биологическими свойствами возбудителей, являющихся пусковым механизмом [108,115,120].

Иммунный ответ заключается в стимуляции клеточного и гуморального звеньев иммунитета, и все структурные компоненты функционируют как единое целое, которое регулируется внутриклеточными связями и нейроэндокринными механизмами [124,125,173,174,186,196].

У новорожденных телят образующиеся Т- и В- лимфоциты не имеют на поверхности белковых рецепторов, способных распознавать и отличать свое от чужого. Эпителиальные клетки тонкого отдела кишечника способны пропускать в лимфу и кровь чужеродные белки без химического изменения молекул, в том числе белки молозива, а также бактерии токсичные вещества и другие соединения [79,80,156,172]. Поэтому для новорожденных телят важным является получение иммуноглобулинов и клеточных элементов молозива, обеспечивающих запуск механизмов распознавания чужого и синтеза собственных иммуноглобулинов [84,153,165].

Молозиво отличается от молока большим содержанием гамма-глобулинов, клеточных элементов, в основном Т- и В- лимфоцитов, белков, витаминов, минеральных веществ [68,127,166,167]. Иммуноглобулины молозива проникают через кишечную стенку в кровь и выполняют функцию нормальных и специфических антител. После контакта с молозивом незрелый эпителий стенки кишечника становится полноценным, и стенка оказывается непроницаемой для белков. Несвоевременное поступление молозива новорожденным телятам способствует проникновению энтеротоксигенных

эшерихий, имеющих фимбрии, с последующим их размножением и заболеванием животных.

Главными клетками иммунной системы являются Т- и В- лимфоциты, несущие на своей поверхности неспецифические рецепторы, узнающие соответствующий антиген [68,108,184,192]. Лимфоциты, активно мигрируя между лимфоидными органами и нелимфоидными тканями, встречаются с чужеродными антигенами, причем антиген выступает лишь фактором отбора определенного клона, а не участвует в формировании специфичности [34,35,41]. Иммунная система слизистых оболочек объединяет специфические факторы защиты. В частности, секреторные антитела образуются не только в местах антигенного воздействия на слизистую оболочку, но и во всех участках желудочно-кишечного и респираторного трактов, мочеполовой системы и различных секреторных желез – молочных, слюнных и слезных [19,170].

Индуктивной зоной иммунной системы слизистых являются пейеровы бляшки, где происходит распознавание, презентация и формирование популяций антиген специфических Т- и В- лимфоцитов [105,108,168].

Количественные показатели Т- и В- лимфоцитов в крови интактных новорожденных телят варьирует с возрастом.

Т- лимфоциты образуются в тимусе под воздействием тимических факторов из поступающих в него стволовых клеток, затем кровью доставляются в периферические органы иммунной системы [109]. Существуют несколько типов Т- лимфоцитов: Т- помощники, стимулирующие образование антител В- клетками в ответ на антигенное раздражение; Т- супрессоры, останавливающие синтез антител путем подавления дифференцировки В- лимфоцитов; Т- киллеры (НК-клетки), выполняющие функции специфического цитолиза, Разрушающие и обезвреживающие чужеродные субстанции, с которыми не справляются антитела, прежде всего измененные клетки своего организма [27,41,191].

В- лимфоциты образуются также из стволовых клеток, поступающих из красного костного мозга, попадают в кровь и заселяют в селезенке периферические части фолликулов, в лимфатических узлах – светлые центры

лимфоидных фолликулов. В этих зонах В- лимфоциты при встрече с антигенами приобретают свойства антигензависимой пролиферации и дифференцировки. В-лимфоциты распознают чужеродные структуры (антигены) и вырабатывают специфические антитела – иммуноглобулины, циркулирующие в крови. Синтез антител определенной специфичности производится одним клоном лимфоидных клеток, селективно дифференцирующихся и размножающихся под действием антигена.

Клеточная защита вступает в действие в начальных этапах инфекции и ее эффективность имеет ограниченный период. Затем появляются антитела (через 7-14 дней). В реакциях иммунного ответа принимают участие и другие клетки крови: гранулоциты – нейтрофилы, базофилы, эозинофилы и моноциты (макрофаги).

Антигенная реакция в организме в общих чертах проходит следующий путь: антиген – макрофаг – антигенная – детерминанта – ретикулярные клетки – антитело [30,31,34,35].

В механизмах естественной резистентности особую роль выполняют фагоциты, к которым относятся моноциты и локализованные в органах макрофаги, нейтрофилы (микрофаги – система полиморфноядерных лейкоцитов) [66,168].

Фагоциты первыми контактируют с проникшими в организм микроорганизмами и паразитами, и, как правило, обеспечивают их гибель и элиминацию. Однако при невозможности справиться самостоятельно, они инициируют целый каскад реакций, запускающих механизмы специфического иммунитета, при которых их киллерная способность в отношении возбудителя многократно возрастает [64,71].

Количество и функциональная активность нейтрофилов являются важнейшими факторами, характеризующими состояние естественной резистентности организма [87,94,173,174,193]. Нейтрофилы способны участвовать в специфических и не специфических формах иммунного ответа [33,108,180].

Наряду с нейтрофилами в защите организма важную роль играют эозинофилы, особенно в отношении паразитов [31,127].

Базофилы, являясь самой малочисленной популяцией иммунокомпетентных клеток, выполняют важную роль в воспалительных реакциях, аллергии и иммунном ответе против паразитов [83,84].

Моноциты – мононуклеарные фагоциты, циркулирующие в крови, куда поступают из костного мозга. Затем мигрируют в прилежащие ткани, где происходит их окончательное созревание [185]. Основная роль моноцитов – макрофагов заключается в удалении корпускулярного материала «чужеродного» или «своего».

Лимфоидные органы находятся под контролем центральной и эндокринной систем [27,59,84].

В пренатальный и постнатальный периоды развития организма, кроме нейроэндокринных механизмов, иммунорегуляторной функцией обладают иммуносупрессорные белки крови, синтезируемые печенью: серомукоиды (α -1-кислый глипротеин (GPS), α -1-антитрипсин, α -феропротеин и α -2-макроглобулин). Многие из них, вызывая ослабление иммунной функции, действуют на процессы деления иммунокомпетентных клеток [70,168].

Постнатальный период развития большинства млекопитающих животных характеризуется состоянием пониженной резистентности организма, проявляющимся полным отсутствием или слабым проявлением неспецифических гуморальных факторов [Конопаткин,1966, Емельяненко, 1977,1980,1987].

Однако в настоящее время установлено, что организм реактивен на любом этапе онтогенеза, но проявление ее не одинаково на разных стадиях развития [51,52,207].

Резистентность – это устойчивость организма к воздействию различных неблагоприятных факторов внешней среды (физических, химических, биологических), в том числе биологических патогенных агентов (вирусы, бактерии, гельминты и.т.д.) [26,143,148]. Эту функцию выполняют клеточные и

гуморальные факторы (лизоцим, комплемент, иммуноглобулины) [21,51,55,59,137,144].

Ареактивность организма на ранних этапах постнатального периода онтогенеза объясняется состоянием нервной системы, в частности, недоразвитием коры головного мозга [31,51]. Считают, что пониженная резистентность организма обусловлена особым биохимическим состоянием клеток организма.

По данным Плященко С.И. и Сидорова В.Т. [120], у телят до 5 дневного возраста отмечается повышение активности фагоцитов. К 10 дневному возрасту наблюдалось резкое снижение, а бактерицидная активность сыворотки крови формировалась постепенно: первую неделю после рождения телят они слабо выражены и достигают уровня взрослых животных к 2 месячному возрасту. В первые дни жизни телят высокая фагоцитарная активность лейкоцитов компенсирует недостаточность бактерицидной активности сыворотки крови, которая является отражением состояния резистентности организма [60,115].

В первые часы жизни у новорожденных телят имеет место физиологический иммунодефицит, обусловленный тем, что иммуноглобулины не передаются плоду через плаценту. Плацента коров по форме является котиледонной и по строению синдесмохориальной, что препятствует прохождению антител от матери к плоду. Поэтому теленок рождается с иммунодефицитом. Важное значение в обеспечении устойчивости организма к инфекционным заболеваниям принадлежит факторам гуморальной защиты, обусловленной колостральным иммунитетом [51,58,70,71,143,159,160,161,198,205,222].

На иммунологическую реактивность новорожденного значительное влияние оказывает период формирования, и развития плода в утробе матери, своевременное получение молозива [29,42]. В первые дни жизни новорожденного(24-36 часов) имеет место способность слизистой оболочки пропускать компоненты молозива без предварительного их расщепления. В первую очередь материнские иммуноглобулины и лимфоциты, обеспечивающие его иммунную защиту [67]. Молозивные иммуноглобулины, адсорбируясь на поверхности эпителиальных клеток кишечника, блокируют адгезины микробов,

вирусов, тормозят их развитие или оказывают губительное действие с участием молозивных фагоцитов, Т- и В- лимфоцитов, обеспечивают созревание иммунной системы новорожденного [76,77,120,213,214].

После приема молозива у новорожденных телят формируется колостральный иммунитет, напряженность которого длится 10-12 дней и зависит от поступления достаточного количества молозивных иммуноглобулинов.

Наиболее эффективным способом защиты новорожденных телят от эшерихиоза является вскармливание молозива от вакцинированных матерей, так как вакцинация новорожденных не дает желаемого результата из-за неспособности их вырабатывать специфические антитела и несовершенства других факторов неспецифической и специфической резистентности. Поэтому целенаправленная вакцинация беременных коров является эффективным методом борьбы с колибактериозом. Установлено, что наиболее выраженный эффект достигается при вакцинации коров и нетелей за 1,5-3 месяца до отела.

Естественную резистентность рассматривают как систему, состоящую из многих подсистем, различающихся по локализации и механизму действия, но объединенных в единое целое [120]. Система иммунитета функционально взаимосвязана с регуляцией обмена веществ в единой триаде регуляторных систем организма – нервной, эндокринной, иммунной [74,75]. Поэтому разработка эффективных методов диагностики иммунодефицитных состояний и средств их коррекции является актуальной проблемой [159].

Специфическая профилактика и иммунотерапия телят осложняется вариабельностью антигенной структуры и других биологических свойств, множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Поэтому вакцины конструируют с учетом О-антигенов, пили и токсинов *E.coli* [61,62,139,140,146,189].

Для профилактики колибактериоза телят эффективной оказалась схема иммунизации стельных коров в убывающих дозах с гидроокисьалюминиевой формол-тиомерсальной вакциной [45].

Для достижения наиболее высокого уровня напряженности антимикробного и антитоксического иммунитета предложены корпускулярные вакцины из нескольких штаммов, субъединичные вакцины, содержащие очищенные пили [36,45,146]. Для повышения эффективности вакцинопрофилактики и лечебных средств рекомендуют применять вакцины в комбинации с иммуномодуляторами.

В настоящее время для специфической профилактики инфекционных диарей молодняка бактериальной этиологии предложены инактивированные вакцины с различными сочетаниями антигенов. Наиболее распространенными являются вакцины против эшерихиоза животных – Вероколивак (K88, K99, 987P, F41, ТЛ-, ТС-, VT1 и VT2) анатоксины, ОКЗ, Комбовак и др. С лечебной и профилактической целью применяются гипериммунные сыворотки [21,36,115,152].

1.3 Средства для коррекции резистентности и иммуногенеза

Специфическое лечение и профилактика при кишечных инфекциях, основанные на вакцинации, остаются недостаточными. Причинами низкой эффективности вакцинопрофилактики болезней молодняка сельскохозяйственных животных являются: нарушение технологии кормления и содержания, иммунодефицитное состояние, экологическая ситуация, а также антигенная вариабельность возбудителей и другие стресс-факторы, приводящие к угнетению иммунной системы и снижению естественной резистентности организма животных [41,84,87, 104, 107, 121].

В связи с этим для повышения эффективности вакцинации необходима стимуляция естественной резистентности и иммунной реактивности животных. Иммуностимуляторы при вакцинации вызывают повышение активности клеточно-гуморальных факторов иммунитета, что способствует усилению иммунного ответа, сопровождающегося активизацией Т- и В- лимфоцитов, усилением синтеза иммуноглобулинов [177,178].

Стимуляция антителообразования, как вакциной, так и адъювантами сложный процесс. Усиление синтеза антител, обусловленное вмешательством адъювантов в начальные этапы иммуногенеза, в значительной степени связано с влиянием на моноклеарно-фагоцитарную систему (МФС). Адъюванты разной физико-химической природы ускоряют катаболизм антигена, изменяя активность лизосомальных ферментов и проницаемость мембран лизосом. Одновременно они пролонгируют катаболизм антигена. Тем самым обеспечивается создание высокоиммуногенной формы антигена и его длительное воздействие на иммунокомпетентные клетки. Однако при сильной стимуляции МФС, приводящей к быстрой дезинтеграции антигена до неиммуногенного состояния, что часто отмечается при предварительном введении адъювантов, иммунный ответ снижается [99].

Для повышения иммунной реактивности при различных состояниях рекомендовано использование аминокислот, витаминов, микроэлементов, гормонов, медиаторов иммунной системы, пробиотиков и др. [3,4,5,6,8,71,173,175,179,216]. Это связано с тем, что иммунитет регулируется нейроэндокринной системой [44,174].

Значительную роль в жизнедеятельности организма выполняют пептиды, которые синтезируются в организме. Кроме того, пептиды образуются в процессе гидролиза белков и могут быть получены синтетическим путем [14,92,93].

Низкомолекулярные пептиды обладают способностью восстанавливать нарушения иммунитета и широко применяются в ветеринарной медицине [17,144]. При нейроиммуноэндокринных взаимодействиях система пептидов рассматривается в качестве универсальной [83,90,195].

Пептидные биорегуляторы и цитомедины участвуют в регуляции многих физиологических функций: репаративные процессы, иммунные реакции, гемопоэз, клеточный гомеостаз и др. [92,164,165,169, 192, 213, 219].

Согласно концепции регуляторного пептидного каскада, после экзогенного введения пептида и его эндогенного выброса, происходит освобождение других пептидов и активизация пептидаз.

В качестве стимуляторов неспецифической резистентности рекомендованы липополисахариды и полисахаридные препараты, нуклеиновые кислоты нуклеинат натрия, производные пуриновых и пиримидиновых оснований, левамизола и др. [60, 93, 214].

Показано иммуностимулирующее действие прополиса [25, 43, 73]. О повышении естественной резистентности и специфического иммунитета у цыплят, на фоне применения кормовой добавки Винивет на основе вторичных продуктов пчеловодства, сообщали Л.Т. Ахметова с соавт. [11, 12].

Синтетический дипептид глутамил-триптофан (timoген), рекомендован к применению в ветеринарии [144]. Определенными иммуномодулирующими свойствами обладают и другие короткие пептиды, отдельные аминокислоты и комплексные железосодержащие препараты на основе хелативных комплексов аминокислот [16, 17, 28, 74, 94]. Высоким иммуномодулирующим эффектом обладает полиоксидоний [10, 110, 157].

В настоящее время имеется широкий ряд иммуномодуляторов, однако они имеют определенные достоинства и недостатки. Отдельные довольно дороги, другие проявляют нежелательное влияние на организм [169]. Поэтому изыскание средств для стимуляции иммунитета и повышения резистентности организма телят остается актуальной проблемой. В этом аспекте наиболее перспективными могут оказаться препараты, полученные из нативных природных компонентов.

2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследований

Исследования проведены в 2014-2017 годы на кафедре биологической и неорганической химии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана». Опыты на крупном рогатом скоте проводились в хозяйствах Бугульминского района РТ. Бактериологические и серологические исследования осуществляли в Бугульминской районной ветеринарной лаборатории. Опыты проводили с использованием лабораторных животных (белые мыши, крысы), а также на 90 коровах, 85 телятах. Проведены бактериологические исследования (144 пробы), серологические и иммунологические анализы (127 проб), гематологические (99) и др.

Обобщенные сведения о материалах, объектах и объеме исследований приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Материалы, объекты и объем исследований

Объекты, методы исследований	Количество
Коровы	90
Телята	85
Белые мыши	186
Белые крысы	13
Серологические и иммунологические анализы (проб)	127
Биохимические(проб)	30
Бактериологические(проб)	144
Гематологические(проб)	99
Патологоанатомические(голов)	89

При бактериологических исследованиях патологического материала от павших телят и других объектов использовали мясопептонный бульон и агар,

среду Китт-Тароцци и элективные питательные среды (Эндо и др.). Выделенные культуры, при болезнях телят с признаками диареи в хозяйствах Бугульминского района, идентифицировали микроскопией мазков по морфологическим, культурально-биохимическим свойствам и серотипизацией со специфическими сыворотками (Методические указания по бактериологической диагностике колибактериоза (эшерихиоза) животных. Утв. ГУВ МСХ СССР. – М. 1981.-10с.).

Вирулентные свойства выделенных культур кишечной палочки определяли на белых мышах с массой 16-20 г. путем внутрибрюшинного введения суточных культур, выращенных на МПБ и среде Хоттингера в дозе 0,2 мл. Культуры, вызывающие гибель инфицированных мышей спустя 18-24 часов, относили к высоковирулентным, а через 25-42 часа – к средневирулентным, а при гибели мышей, через 48 и более часов – к слабовирулентным. Токсигенность отдельных культур *E.coli* определяли следующим образом: культуры выращивали в МПБ в течение 3 суток, затем микробов удаляли центрифугированием при 4000 оборотов в минуту в течение 10 минут и надосадочную жидкость пропускали через мембранные фильтры с диаметром пор 0,22 мкм. Фильтрат проверяли на стерильность и после этого вводили белым мышам в дозе 0,2-1,0 мл внутрибрюшинно. От токсигенных культур *E.coli* мыши погибали через 4-36 часов в зависимости от дозы.

Вакцинацию коров и телят проводили в соответствии с наставлением по применению вакцины. Для стимуляции иммуногенеза и повышения резистентности животных применяли тимоген, который является дипептидом (глутамил-триптофан) и «Стимулин». «Стимулин» разработан на кафедре биологической и неорганической химии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» на основе гидролизата тканей животного происхождения и микроводорослей хлореллы, обогащенной селеном.

Кровь у животных для исследований брали из хвостовой вены утром до кормления. В крови определяли количество форменных элементов с использованием гематологического анализатора Microsc-20, а также подсчетом в

камере Горяева. Лейкоформулу устанавливали путем подсчета в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимза. Гемоглобин определяли по методу Сали. Для оценки состояния естественной резистентности у животных определяли лизоцимную и бактерицидную активность сыворотки крови, фагоцитарную и функциональную активность нейтрофилов. Лизоцимную активность устанавливали фотоэлектроколориметрическим методом на КФК-2 с использованием тест культуры *Micrococcus Lysodekticus*. Бактерицидную активность сыворотки крови определяли фотоколориметрически в модификации О.В. Смирновой и Т.А. Кузьминой с применением тест культуры *E.coli*. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по Е.А. Кост, М.И. Стенко, И.П. Кондрахин с соавт., 1985. Функциональную активность нейтрофилов устанавливали в НСТ-тесте, с использованием в качестве тест культуры *E.coli*. Иммуноглобулины сыворотки крови оценивали по реакции помутнения с сульфатом цинка. Количественное содержание классов иммуноглобулинов А, М, G в сыворотках крови животных определяли методом розеткообразования по G.Mancini(1965) с использованием соответствующих антисывороток. Т- и В-лимфоциты определяли методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана Е-РОК и ЕАС-РОК соответственно.

Концентрацию общего белка и белковых фракций, мочевины и глюкозы в сыворотках крови определяли на автоматическом анализаторе «Экспресс» фирмы Bayer. Полученный в ходе экспериментов цифровой материал подвергали обработке методами вариационной статистики с помощью сервисных программ и статистических функций программы Microsoft Excel операционной системы Windows XP с вычислением критерия достоверности по Стьюденту.

2.2 Результаты исследований

2.2.1 Общая характеристика скотоводческих хозяйств Бугульминского района, заболеваемости, этиологии и падежа телят

За 2014-2016 годы общее поголовье крупного рогатого скота в районе возросло от 4500 до 7873, в том числе коров с 1450 до 2160 голов. За этот период выход телят на 100 коров по району возрос с 82 до 96, падеж телят снизился с 7,5% до 4,03% по приплоду. Общие сведения по отдельным хозяйствам района на 01.01.2017 года приведены в Таблице 2.

По итогам 2016 года по району получено 2706 телят (выход на 100 коров 96), из них пало 83 (3,06%). Как видно из приведенных данных в КФХ и индивидуальном секторе падежа телят не наблюдалось.

Для изучения этиологической структуры инфекционной диареи и падежа телят нами проведено обследование ряда хозяйств района с 2014 по 2016 годы.

За период с 2014 по 2016 годы нами выделено от павших телят и посевов кала от отдельных телят 112 культур, в т.ч. 38 - *E.coli*, 5 - *Salmonella dublin*, 8 - *Proteus*, 2 - *Klebsiella* и др. (Таблица 3).

Анализируя полученные данные, следует отметить, что кишечная палочка оказалась преобладающим этиологическим фактором (33,9%) среди заболеваний телят в хозяйствах района. В отдельных случаях имело место смешанное течение инфекций среди телят: эшерихиоз сочетался с клебсиеллами, протеем и ротавирусной инфекцией. В двух хозяйствах наблюдался и сальмонеллез. Рото-коронавирусная инфекция в этиологии заболеваний телят составляет 2,7%.

Таблица 2 – Обобщенные данные по скотоводству Бугульминского района за 2016 год

№№ п/п	Наименование хозяйств	всего к.р.с.	в т.ч. коров	нетели	всего получено телят	выход телят на 100 коров	пало телят за 2016 год	падеж в % к приплоду
1	ООО «Наратлы»	1574	551	140	596	108	43	7,21
2	ООО «Рассвет»	539	175	28	174	99	1	0,1
3	ООО «Колос»	1222	590	24	542	97	-	0,6
4	ООО «М.Джалиля»	958	270	67	222	82	39	17,56
5	КФХ	1748	574	2	542	94	-	-
6	Индивидуальные хозяйства	1832	659	-	669	101,5	-	-
	Итого	7873	2819	261	2706	96,0	83	3,06

Таблица 3 – Результаты бактериологических и вирусологических исследований патологического материала

№п /п	наименование хозяйств	Выделено культур	в т.ч				
			E. coli	salmon ella	Proteus	klebsiel la	Ротовирус. инф/E. coli
1	ООО «Наратлы»	46	22	-	4	-	2/0
2	ООО «Рассвет»	5	-	1	-	-	-
3	ООО «Колос»	4	-	-	-	-	-
4	ООО «М.Джалиля»	32	15	4	1	-	1/1
5	КФХ	15	-	-	2	1	-
6	Индив. сектор	10	1	-	1	1	-
	Всего	112	38	5	8	2	3/1

Желудочно-кишечные заболевания с клиникой диареи, общей интоксикацией проявлялись на 2-3 дни после рождения. У заболевших телят отмечалась лихорадка, угнетенное состояние, снижение или отсутствие аппетита, диарея. Каловые массы жидкие с примесью слизи, сгустков молока и пузырьков газа, беловато-серого цвета с гнилостным или кислым запахом. Заболевшие телята быстро худели, происходило обезвоживание, кожный покров становился сухим, шерсть становилась бледной. В дальнейшем температура тела снижалась и становилась ниже нормы и глаза западали. Заболевшие телята, несмотря на лечебные меры, чаще всего погибали в течение 2-7 дней. В случае затяжного течения болезнь осложнялась поражением в легких. Переболевшие телята отставали в росте и развитии. Часто телята рождались гипотрофиками и признаки

диареи проявлялись уже через несколько часов после рождения. В отдельных случаях у них наблюдалось опухание суставов.

При патологоанатомическом вскрытии павших телят 3-12 дневного возраста выявлялись однотипные изменения: истощение, анемичность (синюшность) слизистых оболочек, корень хвоста и задние конечности загрязнены слипшимися фекалиями. Слизистые оболочки сычуга, тонкого и отчасти толстого отделов кишечника гиперемированы, отечны, с мелкоточечными кровоизлияниями на складках. В сычуге плотные, творожистые сгустки. Брыжеечные кровеносные сосуды заполнены, лимфатические узлы увеличены, на разрезе сочные. В печени застойная гиперемия, иногда с признаками жировой дистрофии и дегенерации. Селезенка увеличена незначительно, с закругленными краями. У отдельных телят (10-15%), павших через 7-12 дней после заболевания, наблюдалась гнойно-катаральная пневмония, плеврит. Сердце переполнено кровью, с мелкоточечными кровоизлияниями под эпикардом и на эндокарде.

Таким образом, клиническая и патологоанатомическая картина характерна для эшерихиоза, что подтверждалось и бактериологическими исследованиями. Однако лечебные и профилактические мероприятия не позволяли оздоровить хозяйства. Ситуация осложнялась хозяйственными условиями: отсутствием родильных отделений, нарушениями условий содержания и кормления сухостойных коров, а также несоблюдением приема новорожденных телят и их своевременной выпойки молозивом. В связи с этим в хозяйствах ООО «Наратлы» и ООО «М.Джалиля» было принято решение осуществлять специфическую профилактику колибактериоза, начиная с зимнего периода 2013года. При этом была применена вакцина ОКЗ. Тем не менее, за 2013 и 2014 годы ликвидировать эшерихиозную диарею в этих хозяйствах не удалось. Поэтому возникла необходимость коррекции мероприятий по борьбе с эшерихиозной диареей. В связи с этим, нами проводилось изучение иммунного состояния стельных коров и новорожденных телят и коррекция их физиологического состояния и иммунного статуса. Результаты исследований явились основанием для проведения специфической профилактики диареи и колибактериоза телят.

2.2.2 Биологические свойства выделенных культур *Escherichia coli*

За 2014-2016 годы нами выделено 38 культур *Escherichia coli*. Морфологические и культурально-биохимические свойства выделенных культур *E.coli* были сходны: в мазках они представляли собой грамотрицательные палочки, хорошо росли в МПБ и на МПА. На МПА колонии эшерихий были прозрачные с голубоватым оттенком, отдельные в виде серо-белых колоний. На средах эндо и Андриевской вырастали колонии с круглыми краями с металлическим блеском и светло-розового цвета. Отдельные культуры (около 50%) обладали подвижностью. Выделенные культуры эшерихий ферментировали глюкозу, лактозу, манит, мальтозу и не сбраживали инозит и не обладали уреазной активностью. Наблюдались отличия между отдельными культурами по ферментации сахарозы, дульцита, адонита. У двух культур, выделенных из молока коров, и одной культуры, изолированной из носоглоточной слизи теленка, отмечалась слабая ферментация лактозы. Биологические и антигенные свойства культур приведены в Таблице 4.

Таблица 4 – Биологические свойства выделенных культур *E. coli* от телят

№ п/п	Показатели	Количество изолятов	%
1	Выделено культур	38	100,0
2	Окраска по Граму- отрицательно	38	100,0
3	Патогенность для белых мышей	32	84,2

4	Агглютинация с комплексной антиадгезивной колисывороткой, в т.ч.	32	84,2
	-с анти А20 сывороткой	22	58,0
	- с анти К99 сывороткой	12	31,6
	-с антиF41 сывороткой	8	21,0
5	Агглютинация с анти К99 и А20 сыворотками	8	21,0
6	Токсигенность в т.ч.	35	92,1
	энтеротоксигенность	29	76,4

Как видно из полученных данных все 38 культур, выделенные от телят, окрашивались по Граму отрицательно, 32 из них (84,2%) оказались патогенными для белых мышей. Большинство из них содержали антигены адгезина К99. В частности, 84,2% выделенных культур агглютинировались с антиадгезивной сывороткой, в т.ч. 58,0% с анти А20 и 31,6% с К99 и 21,0% с антиF41сыворотками. У отдельных культур выявлялись комплексы антигенов. Они реагировали с А и К антителами. 92,1% выделенных культур оказались токсичными, из них 76,4% - энтеротоксигенными.

Таким образом, выделенные от больных и павших телят изоляты *E.coli*, оказались в основном патогенными для белых мышей. Адгезивной активностью обладали 84,2%. Патогенность выделенных культур была выраженной. Выделенные культуры эшерихий вызывали гибель белых мышей в дозе 200-300 млн. (LD 50) микробных клеток. Изолированные культуры оказались устойчивыми к тетрациклину, пенициллину, полимиксину,

эритромицину, неомицину, левомицетину. В отношении их высокую бактерицидную активность проявляли гентамицин, стрептомицин, пролонгированные антибиотики – кобактан, интерспектин L, фармазин. Полученные данные применялись при лечении заболевших телят.

2.2.3 Оценка состояния сухостойных коров и новорожденных телят

Дойное стадо ООО «Наратлы» на 01.01.2015 года насчитывало 470 коров. Средняя продуктивность в 2014 году составляла 4879 кг молока с жирностью 3,82%. В хозяйстве принята стойлово-пастбищная система содержания скота. В осенне-зимний период стойловое содержание, май-сентябрь месяцы пастбищное лагерное содержание скота. Анализ кормовых рационов показал, что потребность животных в питательных веществах в основном удовлетворялась. Коровы получали основные питательные вещества удовлетворительного качества. В летний период количество поступающего сухого вещества на 100 кг массы тела составляло 2,95 кг, концентрация энергии в 1 кг сухого вещества 0,89 ЭКЕ, количество протеина на 1 ЭКЕ – 90,2 г; содержание сырой клетчатки – 22,2% от сухого вещества, сахаропротеиновое отношение 0,79; соотношение кальций/фосфор – 1:1,27. В стойловый период животные получали силосно-концентратный тип кормления. В зимний период потребление сухого вещества на 100 кг живой массы составляло 3,1 кг, концентрация энергии в 1 кг сухого вещества – 0,91 ЭКЕ, количество протеина на 1 ЭКЕ – 83,6 г; содержание сырой клетчатки 22,3% от сухого вещества, сахаропротеиновое и кальций/фосфорное отношение 0,89 и 1,32 соответственно. Концентрированные корма в структуре рациона составляли 29-32% по питательности. Однако в рационах витамины и микроэлементы недостаточно содержались и белково-витамино-минеральные добавки не применялись, за исключением мела и цеолитов. Следует отметить отсутствие в хозяйстве родильного отделения и целенаправленного изолированного кормления сухостойных коров. Результаты изучения морфо-биологических показателей крови сухостойных коров приведены в Таблице 5.

Таблица 5 – Морфо-биохимические показатели крови сухостойных коров(n=5)

Показатели	Ед. изм.	Сроки беременности	
		215-220 дн.	260-270 дн.
гемоглобин	г/л	102,1±0,62	100,2±0,52
эритроциты	10 ¹² /л	5,18±0,05	4,9±0,06
лейкоциты	10 ⁹ /л	6,35±0,17	6,83±0,15
эозинофилы	%	4,11±0,33	4,51±0,23
базофилы	%	0	0,08
нейтрофилы			
-п/я	%	4,56±0,21	4,37±0,17
-с/я		26,87±0,87	26,17±0,68
лимфоциты	%	61,55±0,83	62,17±0,75
моноциты	%	2,91±0,18	2,35±0,52
общий белок	г/л	77,67±1,65	75,27±1,72
альбумины	г/л	37,80±2,55	35,18±1,75
глобулины	г/л	44,11±2,52	49,12±2,13
коэф А/Г		0,86±0,015	0,72±0,12
Ас АТ	мк/моль/г.мл	1,83±0,05	2,21±0,08
Ал АТ	мк/моль/г.мл	3,12±0,17	3,87±0,28
ЩР	об%СО ₂	45,9±0,92	41,7±0,1
глюкоза	моль/л	2,51±0,68	2,91±0,18

К концу беременности содержание гемоглобина, эритроцитов, общего белка незначительно снижалось. Количество лейкоцитов и эозинофилов возросло на 7,6% и 9,7% соответственно. Концентрация альбуминов снизилась на 7,04%, глобулинов – возросла на 11,3%, коэффициент А/Г с 0,86±0,15 уменьшился до 0,72±0,12. Щелочной резерв снизился на 9,15%. Содержание глюкозы повысилось на 16%. Несколько возросли показатели Ас АТ и Ал АТ.

На основании полученных данных можно отметить, что к концу беременности у коров происходило нарушение кислотно-щелочного резерва, снижение биосинтеза белка и функции печени. По-видимому, это обусловлено недостаточным и несбалансированным кормлением и изменениями иммунобиологического статуса в организме.

Относительно низкие показатели бактерицидной, фагоцитарной активности, фагоцитарного индекса и функциональной активности нейтрофилов свидетельствуют о снижении резистентности сухостойных коров (Таблица 6).

Количество иммуноглобулинов составляло $13,8 \pm 1,3$ мг/мл. Бактерицидная активность сывороток крови в отношении *E. coli* была $27,5 \pm 1,8$. Фагоцитарная активность нейтрофилов составляла $26,7 \pm 1,3$, а фагоцитарный индекс всего $3,3 \pm 0,3$. Низкая фагоцитарная активность проявлялась и в функциональной активности нейтрофилов в НСТ-тесте. В спонтанном тесте активность нейтрофилов была на уровне $6,4 \pm 0,6\%$, в стимулированном $8,4 \pm 0,3\%$.

Таблица 6 – Показатели резистентности сухостойных коров

Показатели	Ед. изм.	Уровень
Иммуноглобулины	мг/мл	$13,8 \pm 1,3$
БА	%	$27,5 \pm 1,8$
ФА	%	$26,7 \pm 1,3$
ФИ	ед.	$3,3 \pm 0,3$
НСТ-тест		
-спонт.	%	$6,4 \pm 0,6$
-стимулир.	%	$8,4 \pm 0,3$

Снижение резистентности беременных коров сказывалось и на показателях устойчивости, полученных от них телят (Таблица 7). У новорожденных телят показатели БА, ФА и ФИ были на низком уровне и составляли соответственно у суточных телят 14,9; 8,5; 20,7 и 1,1. На седьмые сутки эти показатели несколько

повышались. Аналогичная картина наблюдалась по функциональной активности нейтрофилов в НСТ-тесте.

Таблица 7 – Показатели естественной резистентности новорожденных телят

Показатели	Возраст	
	1	7
БА, %	14,9±0,8	16,7±0,7
ЛА, %	8,5±0,3	12,4±0,6
ФА, %	20,7±1,7	24,7±1,3
ФИ, %	1,1±0,2	1,5±0,3
Иммуноглобулины, мг/мл	8,1±0,3	12,7±0,4
НСТ-тест		
-спонт.	3,7±0,4	5,4±0,3
-стимулир.	4,9±0,3	6,1±0,4

Таким образом, на основании биохимических и иммунологических исследований сухостойных коров и новорожденных телят, следует отметить, снижение показателей резистентности организма животных, что обусловлено нарушениями условий содержания и кормления. На основании полученных данных возникла необходимость изыскания средств, способствующих повышению иммунной реактивности и резистентности организма беременных коров и новорожденных телят, так как у них возникали структурно-функциональные расстройства.

К началу наших исследований, в ООО «Наратлы» было получено 527 телят, и падеж составил 78 голов, т.е. 14,8% к приплоду. В ООО «Колос», за 2014 год было получено 489 телят, и падеж составил 9,1% к приплоду. В обоих хозяйствах нет оборудованного родильного отделения. Основной причиной заболевания и падежа телят был колибактериоз. Поэтому с начала 2015 года начали вакцинацию

коров в период сухостоя для создания колострального иммунитета. Согласно наставлению по применению вакцины проводили двукратную вакцинацию. В результате к началу 2016 года вакцинацией охватили все поголовье сухостойных коров и нетелей. Тем не менее, полностью устранить заболевание и падеж телят от колибактериоза не удалось, хотя и заболеваемость, и падеж телят существенно снизились. За 2016 год в ООО «Наратлы» получено 596 телят. Соотношение падежа к приплоду снизилось в два раза и составило 7,21%. Аналогичная ситуация наблюдалась в ООО «Колос», где было получено 542 телят, а соотношение падежа к приплоду снизилось до 0,6%. Учитывая данную ситуацию и результаты собственных исследований, с конца 2016 года и в течение 2017 года вакцину ОКЗ применяли на фоне использования «Стимулина». Полученные результаты обобщены в разделе 2.2.4.5.

2.2.4 Изучение влияния «Стимулина» на показатели естественной резистентности животных и иммуногенез

2.2.4.1 Воспроизведение иммунодефицита у крыс и оценка иммунокорригирующей активности «Стимулина»

Опыт проводили на 13 белых крысах с живой массой 198-212г. Из них трех умерщвляли эфирным наркозом в начале опыта для снятия исходных показателей.

Для моделирования иммунодефицитного состояния у крыс применяли циклофосфан. Его вводили внутривентриально в дозе 40 мг/кг массы тела два раза (первый и второй дни опыта).

До введения и через 3, 7, 14 и 21 суток после инъекции циклофосфана брали кровь для исследований из хвостовой вены. В конце опыта через 21 сутки пять опытных крыс умерщвляли наркозом. Для установления эффективности препарата при иммунодефиците, пяти крысам после двукратной инъекции циклофосфана внутримышечно вводили «Стимулин» в дозе 0,5 мл (10 мг сухого вещества в 1 мл). Первый раз инъекцию «Стимулина» проводили через одни сутки после последнего введения циклофосфана. Затем через пять дней инъекцию

«Стимулина» повторяли. Гематологические исследования проводили через 14 и 21 сутки после последней инъекции циклофосфана. Гематологические показатели у крыс на фоне применения «Стимулина» приведены в Таблице 9.

У исходных (контрольных) и опытных животных определяли живую массу, массу селезенки и тимуса. Вычисляли индекс селезенки и тимуса (в условных единицах: отношение массы этих органов к 1 грамму массы тела).

Содержание эритроцитов и лейкоцитов определяли в камере Горяева. Количество гемоглобина устанавливали фотоколориметрически. Лейкограмму вычисляли подсчетом клеток белой крови в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимза.

В клиническом состоянии крыс после двукратной инъекции циклофосфана существенных изменений не наблюдалось. Все они оставались активными и принимали корм. Результаты исследований обобщены в Таблице 8, где отражены показатели и сроки анализов.

Таблица 8 – Влияние циклофосфана на гематологические показатели крыс(n=3)

Показатели	Ед. изм.	Сроки исследований				
		Исходн.	После инъекции циклофосфана (дн.)			
			3	7	14	21
эритроциты	$\times 10^{12}/л$	7,6 \pm 0,3	7,0 \pm 0,5	5,7 \pm 0,3	5,9 \pm 0,4	6,2 \pm 0,5
лейкоциты	$\times 10^9/л$	15,1 \pm 0,9	5,5 \pm 0,4	7,5 \pm 0,5	11,3 \pm 0,6	12,5 \pm 0,8
гемоглобин	г/л	148,3 \pm 4,8	140,1 \pm 5,1	130,2 \pm 6,7	123 \pm 7,1	126 \pm 4,9
лейкограмма:						
-лимфоциты	%	72,5 \pm 1,6	60,2 \pm 1,8	66,7 \pm 2,1	68,8 \pm 3,1	71,5 \pm 4,7
-нейтрофилы	%					
-п/ядерные	%	3,0 \pm 0,4	2,7 \pm 0,3	2,2 \pm 0,2	2,1 \pm 0,3	1,9 \pm 0,2
-с/ядерные	%	20,5 \pm 1,8	35,2 \pm 3,0	29,7 \pm 2,9	26,2 \pm 1,7	23,8 \pm 3,1
эозинофилы	%	2,2 \pm 0,3	1,3 \pm 0,2	1,3 \pm 0,4	2,0 \pm 0,3	1,8 \pm 0,3
базофилы	%	0	0	0	0,1	0

моноциты	%	1,8±0,3	0,6±0,2	0,1	0,8	1,0
ср.масса: животного	г	207±5,0	202±4,0	195±6,0	200±3,0	205±6,0
тимуса	мг	282±7,8	-	-	-	270±10
селезенки	мг	996±31,2	-	-	-	920±39,0
тимусный индекс	ед.	1,36	-	-	-	1,29
селез. индекс	ед.	4,81	-	-	-	4,48

Анализируя полученные данные, можно констатировать, что циклофосфан вызывает у исследуемых животных значительные изменения в составе крови.

Через трое суток после двукратной инъекции циклофосфана у животных отмечалась тенденция к снижению количества гемоглобина, лейкоцитов и лимфоцитов. Особенно существенно проявлялись лейкопения (снижение на 63,6%) и лимфопения (снижение на 17%). При этом отмечались нейтрофилез (увеличение сегментоядерных нейтрофилов на 71%) и снижение количества эозинофилов и моноцитов. По истечении 7 суток после введения циклофосфана наблюдались признаки развития анемии, о чем свидетельствует снижение содержания в крови гемоглобина на 14,8 г/л (10%), а также числа эритроцитов на 25%. Лейкопения сохранялась, хотя по сравнению с предшествующим периодом отмечалось некоторое увеличение общего количества лейкоцитов. Тенденция снижения количества сегментоядерных нейтрофилов сохранялась.

Спустя 14 суток после инъекции циклофосфана у крыс происходило относительное увеличение количества эритроцитов на фоне небольшого снижения гемоглобина по сравнению с предшествующим сроком исследований. Количество лимфоцитов незначительно повышалось, достигая 68,8±3,1%.

Содержание лейкоцитов также возросло с 7,5±0,5 до 1,3±0,6×10⁹/л. Снижение уровня сегментоядерных нейтрофилов продолжалось и их количество составляло 26,2±1,7%.

Через 21 сутки после инъекции циклофосфана количественные показатели эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина возросли по сравнению с предшествующим периодом, но оставались ниже исходного уровня. Происходила и относительная нормализация в лейкоформуле.

Как показали исследования, в результате ингибиции иммунной системы отмечалось и небольшое снижение живой массы, и задержка роста крыс.

Наблюдались изменения со стороны тимуса и селезенки. В частности, их масса к концу исследований была на 4-10% ниже исходного уровня. Индексы тимуса и селезенки также несколько уменьшились. Следовательно, у этих животных отмечалось выраженное иммунодефицитное состояние.

Для устранения иммунодефицита пяти крысам после двукратной инъекции циклофосфана внутримышечно вводили «Стимулин», разработанный на кафедре биологической и органической химии Казанской ГАВМ, в дозе 0,5мл (10мг. сухого вещества в 1 мл). Первый раз инъекцию «Стимулина» производили через одни сутки после последнего введения циклофосфана. Затем через пять дней инъекцию «Стимулина» повторяли. Гематологические исследования проводили через 14 и 21 сутки после последней инъекции циклофосфана. По истечении 21 суток опытных крыс умерщвляли и определяли массу тимуса и селезенки и их индексы. Полученные данные приведены в Таблице 9.

Таблица 9 – Гематологические показатели крыс на фоне применения «Стимулина» (n=3)

Показатели	Ед. изм.	Сроки исследований			
		14 сут.		21 сут.	
		Опыт	Контр. *	Опыт	Контр. *
эритроциты	$\times 10^{12}/л$	7,0 \pm 0,6	6,1 \pm 0,4	7,2 \pm 0,4	6,2 \pm 0,5
лейкоциты	$\times 10^9/л$	13,2 \pm 0,7	11,3 \pm 0,6	14,1 \pm 2,3	12,5 \pm 0,8
гемоглобин	г/л	133,1 \pm 7,5	127,0 \pm 7,1	149,2 \pm 4,7	130 \pm 4,9
лейкограмма:					

-лимфоциты	%	72,6±4,1	68,8±3,1	74,4±5,1	71,5±4,7
-нейтрофилы	%	-	-	-	-
-п/ядерные	%	2,3±0,2	2,1±0,3	2,8±0,4	1,9±0,2
-с/ядерные	%	22,6±1,3	26,2±1,7	19,6±2,1	23,8±3,1
эозинофилы	%	1,6±1,3	2,0±0,3	1,8±0,3	1,8±0,3
базофилы	%	-	0,1	-	0
моноциты	%	0,9	0,8	1,5±0,3	1,0
ср.масса: животного	г	198,1±1,3	200±3,0	212±6,7	205±6,0
тимуса	мг	-	-	286±12,2	270±10,0
селезенки	мг	-	-	1020±15,1	920±39,0
тимусный индекс	ед.	-	-	1,3	1,29
селез. индекс	ед.	-	-	4,8	4,48

* _ показатели, полученные после применения циклофосфана через 14 и 21 суток.

На фоне применения «Стимулина» на 14 сутки у крыс содержание гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов было выше по сравнению с таковыми без инъекции этого препарата (Таблица 9). В лейкоформуле просматривается относительно большее содержание лейкоцитов, а количество сегментоядерных нейтрофилов на 13,7% ниже.

На 21 сутки все гематологические показатели крыс после применения «Стимулина» возвратились почти до исходного уровня. У животных, получавших «Стимулин», в отличие от контрольных животных, наблюдалось небольшое увеличение живой массы, массы селезенки и тимуса и их индексы были близки к исходным показателям.

Анализируя полученные данные, следует отметить, что количество эритроцитов после первой инъекции «Стимулина» повышается уже на пятый день и эта тенденция сохранилась до конца опыта.

Обобщая полученные данные, следует отметить, что двукратная инъекция циклофосфана вызывает вторичное иммунодефицитное состояние у крыс.

Иммунодефицитное состояние сопровождалось изменениями гематологических показателей, снижением массы тела, селезенки и тимуса. Двукратная инъекция «Стимулина» способствовала устранению иммунодефицитного состояния у крыс и стабилизации состава крови.

Результаты этих опытов явились основанием для изучения влияния «Стимулина» на повышение иммуногенеза у коров и на колостральный иммунитет у телят.

2.2.4.2 Влияние «Стимулина» на физиологическое состояние и резистентность беременных коров и новорожденных телят

Опыты проводили на двух группах сухостойных коров по 10 голов. Животным опытной группы дважды за 35-40 дней и 15-20 дней до отела вводили внутримышечно «Стимулин» в дозе 10 мл. За 5-10 дней до отела у животных опытной и контрольной групп брали кровь для исследований. Телята, родившиеся от коров опытной и контрольной групп, были подвергнуты дальнейшим исследованиям. Телятам, родившимся от опытной группы коров, на 3 и 5 дни вводили внутримышечно «Стимулин» в дозе 3 мл, а контрольная группа – без препарата.

Результаты анализа морфологических и биохимических показателей крови сухостойных коров приведены в Таблице 10.

В крови коров опытной группы за 3-7 дней до отела регистрировались более высокие показатели эритроцитов (на 6,3%), гемоглобина (на 8%). Количественные показатели нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов не имели существенных отличий.

Таблица 10 – Морфологический состав крови сухостойных коров за 3-7 дней до отела (n=5)

Показатели	Группы животных	
	Контр.	Опытн.
эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,87 \pm 0,05	5,18 \pm 0,07
гемоглобин г/л	101,2 \pm 1,7	109,3 \pm 1,5
лейкоциты $\times 10^9/л$	7,5 \pm 0,7	8,1 \pm 0,6
нейтрофилы:		
-п/ядерные %	5,6 \pm 0,2	5,9 \pm 0,1
-с/ядерные %	36,6 \pm 1,6	37,4 \pm 1,8
лимфоциты %	51,9 \pm 2,1	52,2 \pm 1,9
моноциты %	2,8 \pm 0,1	2,8 \pm 0,3
эозинофилы %	3,1 \pm 0,2	1,0 \pm 0,1

У опытной группы коров содержание общего белка превышало показатели контрольной на 16%, глобулинов на 30%, аминного азота на 9,5% (Таблица 11). Количество иммуноглобулинов было на 14,1% выше контрольного уровня, сахара – на 7,2%. Бактерицидная и фагоцитарная активность у опытной группы коров превышали показатели контрольной группы на 11,4 и 5,2% соответственно, фагоцитарный индекс – на 32,2%. Функциональная активность нейтрофилов в НСТ-тесте была выше в спонтанном и стимулированном тесте на 31,2 и 33,6% соответственно.

Полученные данные свидетельствуют об усилении «Стимулином» гемопоэза, белкового и углеводного обмена, что оказывало положительное влияние на клеточно-гуморальные показатели резистентности организма стельных коров, что выражалось в более высоком уровне иммуноглобулинов и активации клеточных факторов резистентности.

Таблица 11 – Биохимические показатели крови и резистентность сухостойных коров на фоне применения «Стимулина» (n=5)

Показатели	Группы коров		± % к контролю
	Контр.	Опытн.	
Общий белок г/л	69,8±1,37	81,0±1,71	+16,0
Альбумины г/л	31,3±2,09	33,3±1,07	+6,2
Глобулины г/л	36,3±2,86	47,2±3,17	+30,0
Белковый индекс	0,85	0,71	-11,9
сахар, мг%	65,7±1,8	70,8±1,7	+7,2
Аминный азот, г%	47,2±1,6	51,7±1,8	+9,5
Иммуноглобулины мг/мл	14,8±1,3	16,9±0,9	+14,1
БА, %	28,0±1,7	31,2±1,8	+11,4
ФА, %	28,3±2,3	33,0±2,1	+6,1
ФИ%	3,7±0,3	4,7±0,4	+27,1
*НСТ-тест:			
-спонт., %	8,3±0,3	10,8±0,3	+31,2
-стимулир., %	9,5±0,2	12,7±0,5	+33,6

* Спонтанный НСТ-тест без внесения тест культуры
Стимулированный НСТ-тест – внесение тест культуры E.coli.

От обеих групп коров были получены телята. От этих телят в первые и десятые сутки после рождения брали кровь для исследований. Морфологические показатели крови новорожденных телят приведены в Таблице 12.

Таблица 12 – Морфологический состав крови новорожденных телят (n=5)

Показатели	Ед. изм.	Возраст телят (сутки)			
		1		10	
		Опыт	Контр.	Опыт	Контр.

эритроциты	$\times 10^{12}/л$	7,8 \pm 0,2	6,7 \pm 0,4	6,9 \pm 0,5	5,5 \pm 0,3
лейкоциты	$\times 10^9/л$	7,6 \pm 0,3	7,0 \pm 0,3	6,9 \pm 0,4	5,9 \pm 0,2
лейкоформула	%				
эозинофилы		0,2 \pm 0,01	0,3 \pm 0,02	0,2	0,4 \pm 0,04
базофилы		0	0,1	0	0,1
нейтрофилы:					
-юные		0,4 \pm 0,02	0,5 \pm 0,03	0,1 \pm 0,02	0,1 \pm 0,04
-п/ядерные		7,6 \pm 0,3	6,8 \pm 0,3	4,9 \pm 0,1	5,0 \pm 0,2
-с/ядерные		35,1 \pm 0,1	35,1 \pm 0,7	27,6 \pm 0,4	26,2 \pm 0,5
моноциты		2,1 \pm 0,2	2,2 \pm 0,2	2,2 \pm 0,2	2,1 \pm 0,04
лимфоциты		56,1 \pm 0,2	55,0 \pm 0,3	65,0	66,1 \pm 0,08

Общее количество эритроцитов и лейкоцитов у новорожденных телят, полученных от коров, которым вводили «Стимулин», были больше на 16,4% и 8,6% ($p < 0,05$) в первые сутки после рождения. Остальные форменные элементы не имели значительных отличий. На десятые сутки количество эритроцитов и лейкоцитов в обеих группах снижалось. Снижение лейкоцитов обусловлено физиологическим лейкоцитозом после рождения. Уменьшение концентрации эритроцитов связано с развитием анемии. Однако у телят, родившихся от коров, получавших «Стимулин», уровень лейкопении и эритропении были относительно ниже показателей контрольной группы телят. У опытной группы телят количество эритроцитов снизилось лишь на 13%, превышая контрольный уровень на 25,4% ($p < 0,05$). В лейкоформуле телят обеих групп существенной разницы не наблюдалось.

В связи с тем, что «Стимулин» оказал существенное положительное влияние на клеточно-гуморальные показатели сухостойных коров, значительный интерес представляла оценка состояния новорожденных телят, полученных от опытных и контрольных коров. Поэтому проводили исследования биохимического состава крови новорожденных телят. Обобщенные результаты приведены в Таблице 13.

Таблица 13 – Биохимический состав крови новорожденных телят (n=5)

Показатели	До выпойки молозива		Через 3 часа после выпойки молозива	
	контр.	опыт.	контр.	опыт.
Общий белок, г/л	58,7±2,2	59,1±1,3	62,3±0,8	65,7±1,2
Альбумины, г/л	33,7±2,0	33,6±1,6	32,8±1,6	34,7±1,3
Глобулины, г/л:				
- альфа	13,7±1,2	14,1±0,8	14,3±0,7	15,7±0,7
- бета	8,8±0,8	9,3±0,7	10,5±0,9	12,7±0,5
гамма	0,9±0,1	1,2±0,2	2,3±0,4	3,3±0,3

До выпойки молозива количество общего белка и альбуминов у обеих групп телят были почти на одинаковом уровне. Аналогичная тенденция отмечалась и по глобулиновым фракциям. Содержание гамма-глобулинов у новорожденных телят было низким. После первой выпойки молозива у обеих групп телят общее количество белка немного возросло, но существенное нарастание произошло глобулинов, особенно гамма-глобулинов. При этом у телят, родившихся от коров, получавших «Стимулин» общее количество гамма-глобулинов было на 43,5% ($p < 0,05$) выше показателей телят, полученных от коров контрольной группы. Это, по-видимому, обусловлено более высокими показателями резистентности коров, получавших инъекции «Стимулина», что оказывало влияние и на содержание иммуноглобулинов в молозиве.

Результаты исследований по определению показателей неспецифической резистентности также свидетельствуют о положительном влиянии «Стимулина» на организм телят (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели неспецифической резистентности в крови новорожденных телят (n=5)

Показатели	Ед. изм.	Возраст телят (сутки)			
		1		10	
		Опыт	Контр.	Опыт	Контр.
БАСК	%	18,1±0,6	14,8±0,6	22,2±0,8	17,3±0,3
ЛАСК	%	10,5±0,3	8,5±0,6	14,1±0,7	12,7±0,2
ФА	%	40,8±0,2	37,6±0,4	45,1±0,3	43,1±0,3
ФИ	%	1,3±0,2	1,1±0,04	1,6±0,1	1,4±0,2
Иммуноглобулины	мг/мл	17,6±0,4	13,3±0,6	18,1±0,4	14,3±0,4
НСТ-тест:					
-спонт., %	%	7,8±0,2	6,1±0,5	8,2±0,2	5,7±0,2
-стимулир., %	%	8,6±0,3	7,2±0,3	9,2±0,3	6,9±0,3

Полученные данные свидетельствуют о том, что показатели бактерицидной, лизоцимной и фагоцитарной активности у телят опытной группы выше, чем у контрольной. Фагоцитарный индекс также выше у телят опытной группы. У односуточных телят опытной группы БАСК превышала контрольный уровень на 22%, ЛАСК на 23,5%, ФА – 8,5%, ФИ – 18,1%. Количество иммуноглобулинов в сыворотках крови на 32,3% было выше по сравнению с контрольной группой телят. Показатели НСТ-теста также были более выражены у опытной группы телят. У десятисуточных телят, родившихся от коров, получавших «Стимулин», функциональная активность клеток белой крови оставалась на более высоком уровне: БАСК и ЛАСК – на 28,3% и 11% соответственно. ФА и ФИ также несколько превышали уровень показателей телят, полученных от контрольной группы коров. Функциональная активность нейтрофилов в НСТ-тесте оставалась на более высоком уровне. Так же, как и количественное содержание иммуноглобулинов, было на 26,5% выше.

Обобщая полученные данные, можно констатировать положительное влияние «Стимулина» на гемопоэз и естественную резистентность сухостойных коров и полученных от них телят.

Функциональная активность нейтрофилов крови суточных новорожденных телят в спонтанном и стимулированном вариантах у опытных телят превышали контрольный уровень на 27,8% и 19,4% соответственно.

У десятисуточных телят опытной группы функциональная активность нейтрофилов возросла как в спонтанном, так и стимулированном тестах, тогда как у контрольных телят несколько снижалась по сравнению с исходными данными. В этот период активность нейтрофилов у опытных телят в спонтанном тесте превысила контрольный уровень на 43,2%, в стимулированном – 38,6%.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о положительном влиянии «Стимулина» на резистентность сухостойных коров и полученных от них новорожденных телят.

2.2.4.3 Влияние «Стимулина» на иммуногенез и резистентность телят при вакцинации вакциной ОКЗ

Вакцинация не всегда создает напряженного иммунитета, особенно на фоне снижения резистентности организма телят. Поэтому возникает необходимость применения средств для повышения резистентности и иммунной реактивности животных. С учетом изложенного и недостаточной реактивности телят, нами использован иммуномодулятор Т-активин и «Стимулин» для коррекции резистентности и повышения иммунного ответа телят при смешанной инфекции в хозяйстве (колибактериоз и сальмонеллез).

В одном из хозяйств Бугульминского района была вспышка колибактериоза, который осложнился сальмонеллезом, что подтверждено выделением культур энтеропатогенной кишечной палочки и *Salmonella enteritidis*. Опыты проводили на двух группах телят 28-32 дневного возраста по 10 голов. Для иммунизации телят применяли ассоциированную вакцину против колибактериоза и сальмонеллеза,

клебсиеллеза и протейной инфекции молодняка сельскохозяйственных животных и пушных зверей (Вакцина ОКЗ). Вакцину вводили подкожно в дозе 1,5 см³ однократно телятам первой группы с Т-активинном 1,0 см³ (согласно инструкции по применению). Телятам второй группы при вакцинации вместо Т-активина вводили 8 см³ «Стимулина». До вакцинации и через 14 и 30 суток после нее, брали кровь для исследований из яремной вены. В пробах сыворотки крови определяли бактерицидную активность и титр антител в реакции агглютинации (РА) с антителами *E.coli*, *Salmonella enteritidis*. Бактерицидную активность определяли фотоколориметрическим методом с использованием культуры *E.coli* 0111[8]. После вакцинации телят в клиническом статусе существенных изменений не наблюдалось, за исключением кратковременного (на 8-12 часов) повышения температуры тела (на 0,5-0,8⁰С) на вторые сутки.

В сыворотках крови телят до вакцинации обнаруживались антитела к *E.coli* в титрах 0,95-1,46log₂. Бактерицидная активность сывороток составляла 33,4±1,72 (Таблица 15). Антител против сальмонеллеза не выявлялось. Через 14 суток после вакцинации наблюдалось повышение титра эшерихиозных антител и бактерицидной активности. В частности, титры в РА к *E.Coli* достигли в первой группе телят к антигену К-99 до 5,44±0,12 и К-88 – 5,02-5,44 log₂. Сальмонеллезные антитела – 4,02±0,48 log₂. Бактерицидная активность сыворотки крови возросла на 32,3% от исходного уровня. Через 30 дней титры антител у телят первой группы возросли на 25-33%, БА – на 21,5%.

Аналогичная тенденция наблюдалась после вакцинации телят второй группы (на фоне инъекции «Стимулина»). Однако у этой группы телят интенсивность иммунного ответа была более выраженной, о чем свидетельствуют более высокие титры антител и бактерицидная активность сыворотки крови.

Таблица 15 – Титры специфических антител и бактерицидная активность сывороток крови телят (n=5)

Сроки исследования	Титры антител (\log_2)			БА E.Coli
	E.Coli		Salmonella enteritidis	
	K-99	K-88		
1 группа – Вакцина + Т-активин				
До вакцинации	1,46±0,17	0,95±0,2	-	33,4±1,72
Через 14 суток	5,44±0,12	5,02±0,52	4,02±0,38	44,2±2,73
Через 30 суток	6,61±0,39	6,67±0,38	5,24±0,39	53,7±3,92
2 группа – Вакцина + «Стимулин»				
До вакцинации	1,26±0,21	0,85±0,13	-	29,7±2,15
Через 14 суток	6,13±0,37	6,25±0,41	6,21±0,37	48,9±2,35
Через 30 суток	7,12±0,41	7,18±0,51	7,3±0,47	63,7±4,71

На 14 сутки после вакцинации эшерихиозные антитела у телят второй группы превышали показатели первой группы на 12,6-23,5%. Интенсивность синтеза противосальмонеллезных антител также была существенно выше. Бактерицидная активность сыворотки крови телят второй группы на 10-18% ($p < 0,05$) была выше по сравнению с первой группой. У телят второй группы более высокий уровень антител наблюдался и на 30-е сутки после вакцинации.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о стимуляции иммуногенеза и резистентности у телят комплексным препаратом «Стимулином» по сравнению с Т-активином. Среди иммунизированных телят в течение двух месячного наблюдения вспышки эшерихиоза и сальмонеллеза не наблюдались.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения «Стимулина» для повышения резистентности и иммуногенеза телят при вакцинации против колибактериоза и сальмонеллеза.

2.2.4.4 Изучение влияния «Стимулина» и тимогена на показатели неспецифической резистентности и рост телят.

Опыты проводили на трех группах телят в ООО «Наратлы» Бугульминского района РТ. Были сформированы три группы телят по пять голов одно-двух суточного возраста. Первая группа – контроль (инъекция 5 мл физиологического раствора хлористого натрия). Вторая группа – внутримышечная инъекция тимогена в дозе 250 мкг/гол в объеме 5 мл, двукратно с интервалом 7 дней. Третья группа – двукратная инъекция «Стимулина» в дозе 5 мл/гол. Через 10 дней после второй инъекции препаратов от телят брали кровь из хвостовой вены. Результаты морфологических исследований крови телят на фоне применения иммуномодуляторов приведены в Таблице 16.

Таблица 16–Морфологические показатели крови телят на фоне применения иммуномодуляторов (n=5)

Показатели	Группы		
	первая (контроль)	вторая (тимоген)	третья («Стимулин»)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,91±0,36	5,21±0,28	5,48±0,36
Лейкоциты, $10^9/л$	5,78±0,41	5,97±0,37	6,02±0,43
Лимфоциты, %	48,1±3,82	51,4±2,42	53,4±2,75
Т-лимфоциты, тыс/мкл	2,38±0,14	2,64±0,27	3,53±0,38
В-лимфоциты, тыс/мкл	0,63±0,03	0,77±0,08	0,84±0,04
Моноциты, %	6,8±0,17	6,1±0,17	6,6±0,17
Нейтрофилы			
-п/яд, %	3,1±0,17	2,7±0,11	3,3±0,15
-с/яд, %	39,6±2,56	37,3±3,15	34,2±2,81

Базофилы, %	1,1±0,11	1,4±0,05	2,0±0,18
Эозинофилы, %	1,3±0,02	1,1±0,05	1,5±0,06

Анализируя полученные данные, следует отметить, что изучаемые показатели соответствуют физиологическим нормам у всех трех групп телят.

По современным представлениям клеткам крови, включая и эритроциты, отводится разносторонняя физиологическая роль. Отмечают, что эритроциты выполняют не только транспортную функцию, но и, обладая специальными рецепторами, в присутствии комплимента участвуют в иммунитете. В частности, их мембранные рецепторы могут связывать циркулирующие иммунные комплексы, снижая их патогенное действие на многие органы и ткани.

Поэтому мы уделили большое внимание к определению содержания эритроцитов и клеток белой крови.

У телят первой группы количество эритроцитов составляло $4,91 \pm 0,36 \times 10^{12}/л$, т.е. находилось на нижнем уровне физиологической нормы, что свидетельствует о начале развития анемии. У телят второй и третьей группы содержание эритроцитов соответственно на 6% и 11,2% было выше показателей контрольной группы.

У телят, получавших тимоген и «Стимулин» регистрировалось незначительное (2-4%) повышение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов на фоне снижения нейтрофилов. У них наблюдалась тенденция нарастания общего количества Т- и В- лимфоцитов. У телят, получавших тимоген и «Стимулин», количество Т- лимфоцитов превышало контрольный уровень на 10,9% и 33% соответственно ($p < 0,05$). Содержание В- лимфоцитов у второй и третьей опытных группах телят также было выше на 18% и 37,1% ($p < 0,05$). Это свидетельствует о стимуляции клеточных факторов резистентности организма телят указанными препаратами, что подтверждается и результатами определения показателей неспецифической резистентности, и содержанием общего количества иммуноглобулинов (Таблица 17).

Таблица 17–Показатели неспецифической резистентности телят при применении тимогена и «Стимулина» (n=5)

Показатели	Группы		
	1 Контроль	2 тимоген	3 «Стимулин»
БА, %	25,6±0,21	29,7±1,7	30,6±1,6
ЛА, %	19,4±0,3	24,3±1,3	26,1±1,7
ФА, %	45,3±1,1	48,7±2,1	51,7±1,9
ФИ	1,5±0,1	1,7±0,1	1,8±0,1
Иммуноглобулины, мг/мл	6,2±0,17	7,1±0,21	7,5±0,21

Показатели у опытных телят превышали контрольный уровень в среднем на 20-35%, что отражалось на их здоровье и росте (Таблица 18).

В таблице приведены обобщенные данные массы телят и среднесуточного прироста телят к двухмесячному возрасту.

Таблица 18 – Росто-весовые показатели телят (n=5)

Период	1	2	3
После рождения, кг	31,9±0,6	32,3±0,3	31,9±0,5
2 мес. возраст, кг	67,3±0,4	68,2±0,5	69,4±0,6
Ср. суточный прирост, г	580	599	625

После рождения живая масса телят составляла 31,9-32,3 кг. К двухмесячному возрасту их масса достигла 67,3-69,4 кг. За этот период среднесуточный прирост телят первой группы оказался 580 г, во второй – 599 г, в

третьей – 625 г. Таким образом, тимоген и «Стимулин» оказывали стимулирующее действие на рост телят. Среднесуточный прирост телят второй группы на 3,3% был выше контрольного уровня, а в третьей группе на 7,8%.

Обобщая полученные результаты, можно констатировать, что тимоген и «Стимулин» стимулируют клеточно-гуморальные показатели новорожденных телят, активизируют бактерицидную, лизоцимную активность, фагоцитоз и биосинтез иммуноглобулинов, что способствует более высокому приросту.

2.2.4.5 Влияние тимогена и «Стимулина» на иммуногенез и показатели колострального иммунитета при вакцинации коров вакциной ОКЗ

Применяющиеся вакцины не всегда создают напряженный иммунитет из-за низкой реактивности организма животных, возникающий под влиянием различных неблагоприятных факторов. Поэтому возникает необходимость использования иммуномодуляторов для активизации существующей в организме универсальной системы биорегуляции, действующей посредством клеточных медиаторов, представляющих собой короткие аминокислотные последовательности [10]. В связи с этим для повышения эффективности колострального иммунитета применяли вакцину ОКЗ в сочетании с тимогеном и «Стимулином». Первую группу беременных коров (10 голов) в сухостойный период иммунизировали вакциной ОКЗ за 40-45 дней до отела в сочетании со «Стимулином». Вторую группу сухостойных коров (10 голов) иммунизировали вакциной ОКЗ в сочетании с тимогеном. Третья группа коров (5 голов) была подвергнута вакцинации двукратно в дозе 5 мл с интервалом 12 дней, согласно наставлению по применению вакцины ОКЗ (контроль). Вакцину вводили подкожно в область шеи. Вакцина ОКЗ против колибактериоза, сальмонеллеза, клебсиеллеза и протейной инфекции молодняка сельскохозяйственных животных и пушных зверей. Предварительно вакцину разбавляли соответственно с 0,01% раствором тимогена или «Стимулина». Затем по 10 мл препарата вводили подкожно соответственно коровам первой и второй опытных групп. За

вакцинированными животными вели ежедневное клиническое наблюдение. В сыворотках крови и молозиве коров и новорожденных телят определяли титр антител. После вакцинации общее состояние коров оставалось без существенных изменений. У отдельных коров в первые сутки после инъекции вакцины отмечалось кратковременное повышение температуры тела на 0,5-0,8⁰С. На месте инъекции в течение 3-7 дней наблюдалась местная реакция в виде припухлости размером с лесной орех. Все опытные и контрольные коровы благополучно отелились через 45-50 дней после вакцинации. Новорожденные телята были жизнеспособными, охотно принимали молозиво, активно передвигались. Через 15 дней после вакцинации у коров определяли титры специфических антител в сыворотке крови к *E.coli* и *Salmonella dublin*. Результаты анализов представлены в Таблице 19. Из полученных данных следует, что иммунный ответ на вакцинацию сопровождается выработкой специфических антител.

Таблица 19 – Титры специфических антител сывороток крови коров (log₂, n=5)

Группы коров	титр антител к антигенам	
	<i>E.coli</i>	<i>Salmonella dublin</i>
1-я группа («Стимулин»)	9,7±0,3	7,2±0,2
2-я группа (тимоген)	8,7±0,4	6,5±0,3
3-я группа (контроль)	7,2±0,3	5,2±0,3

«Стимулин» и тимоген стимулировали синтез специфических антител к обоим антигенам. В первой группе титры специфических антител к *E.coli* превышали контрольный уровень в 1,34 раза, во второй – 1,21 раза ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечалась по биосинтезу антител к *Salmonella dublin*. У

первой группы в 1,38 и во второй – в 1,25 раза ($p < 0,05$) выше контрольных показателей.

Иммунологический статус теленка в первые дни после рождения зависит от количества употребленного им молозива в первые часы жизни и уровня иммуноглобулинов в молозиве коров, а также факторов окружающей среды.

Весьма важным фактором в защите новорожденных телят является колостральный иммунитет, который обусловлен содержанием специфических антител в молозиве. Иммуноглобулины защищают организм животного от чужеродных факторов, блокируя их биологическую активность, а также поддерживают иммунный статус, участвуя в запуске других механизмов иммунологической реактивности организма. Поэтому мы определяли содержание специфических антител в первой партии молозива коров и сыворотках крови двухсуточных новорожденных телят после выпойки их молозивом. Полученные результаты представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Содержание специфических антител в молозиве коров и сыворотках крови телят (\log_2 , $n=5$)

Группы	Титры антител к антигенам РА	
	E.coli	Salmonella dublin
сыворотка молозива		
1	8,5±0,3	7,6±0,2
2	7,6±0,3	6,7±0,3
3	6,5±0,2	5,8±0,2
сыворотка крови телят		
1	8,2±0,3	7,2±0,3
2	7,7±0,3	6,4±0,2
3	6,7±0,2	5,3±0,3

Как видно из результатов исследований, обобщенных в таблице 20, титры антител в РА к *E.coli* в молозиве коров, получавших вакцину со «Стимулином» составили $8,5 \pm 0,3$, во второй - $7,6 \pm 0,3$, в третьей - $6,5 \pm 0,2$. Следовательно, титры антител к *E.coli* в молозиве коров, получавших вакцину со «Стимулином» превышали контрольный уровень на 12% по сравнению с группой коров, вакцинированных в сочетании с тимогеном.

Аналогичная тенденция наблюдалась и по содержанию в молозиве специфических антител к сальмонеллам. Более высокий уровень специфических антител регистрировался в сыворотках крови телят после приема молозива: у телят первой группы к *E.coli* $8,2 \pm 0,3$ и к *Salmonella dublin* $7,2 \pm 0,3$; во второй группе – $7,7 \pm 0,3$ и $6,4 \pm 0,2$ соответственно, тогда как у контрольной группы значительно ниже.

Анализируя полученные данные, можно констатировать, что «Стимулин» и тимоген способствовали более интенсивной выработке специфических антител у коров и более высокому уровню их в сыворотке молозива. В результате содержание специфических антител оказалось значительно больше и в сыворотках крови телят, получавших молозиво. При этом «Стимулин» оказался более эффективным по сравнению с тимогеном.

Полученные данные подтвердились и при изучении превентивных свойств сыворотки крови от вакцинированных коров. Для этого проводили опыты на белых мышах с массой 16-18г, которым за одни сутки до заражения вводили подкожно $0,5 \text{ см}^3$ смесь сыворотки крови коров соответствующей группы. Затем их заражали внутрибрюшинно смывом агаровой культуры *E.coli* 09 K99 в дозе 5 млн. м.к. Полученные результаты обобщены в Таблице 21.

Таблица 21 – Превентивная активность сывороток крови коров

Группы мышей	Количество мышей (гол)	Выжило, %
1.Получившие сыворотку крови от коров 1 группы	10	100

2. Получившие сыворотку крови от коров 2 группы	10	80
3. Получившие сыворотку крови от коров 3 группы	10	70
4. Контроль (интактные мыши)	10	0

Сыворотки крови вакцинированных коров обладали высокими превентивными свойствами. Наиболее высокая превентивная активность была у сыворотки первой группы коров, которая предотвращала 90% мышей от гибели после инфицирования *E.coli*, при 100% гибели контрольных (интактных). Выживаемость мышей второй и третьей групп составила 80% и 70% соответственно.

Обобщая результаты проведенных исследований, можно отметить, более высокую иммуностимулирующую активность «Стимулина» по сравнению с тимогеном. Кроме высокой активности «Стимулин» отличается и более низкой стоимостью. Одна доза (10мл) стоит 10 рублей, тогда как одна доза тимогена составляет 25 рублей.

2.2.4.6 Оценка эффективности сочетанного применения вакцины ОКЗ и «Стимулина» в условиях производства

В связи с получением положительного эффекта от применения «Стимулина» в ограниченных опытах на коровах и телятах с четвертого квартала 2016 года начали осуществлять вакцинацию сухостойных коров в хозяйстве вакциной ОКЗ в сочетании со «Стимулином». Беременных коров за 40-45 дней до предполагаемого отела двукратно вакцинировали вакциной ОКЗ согласно наставлению в дозе 5 см³ с интервалом 12 дней в сочетании со «Стимулином» в дозе 5 мл.

В 2017 году по Бугульминскому району по данной схеме вакцинировали вакциной ассоциированной инактивированной против колибактериоза, сальмонеллеза, клебсиеллеза и протейной инфекции молодняка сельскохозяйственных животных и пушных зверей (ОКЗ) 2186 коров и сальмонеллеза – 2526 коров и телят. Благодаря проведению работ с маточным поголовьем крупного рогатого скота и новорожденными телятами, падеж телят по району снизился на 21,7% по сравнению с 2015-2016 годами.

За 2017 год в ООО «Рассвет» падеж новорожденных телят не наблюдался, а в ООО «Наратлы» снизился в два раза и по отношению к приплоду составил 3,4%, тогда как за 2016 год был на уровне 7,21%.

Расчет экономической эффективности. По итогам 2017 года в ООО «Наратлы» пало на 26 телят меньше по сравнению с 2016 годом. Стоимость 1 теленка составляет 2968 рублей. Экономический эффект из расчета на 1 дозу из-за сохранности телят составил:

$$2968 \text{ руб.} \times 26 = 83168 \text{ руб.} \quad 83168 - 3500 = 79668 \text{ руб.} \quad : 700 \text{ доз} = 113,84$$

Стоимость 700 доз Стимулина – 3500 руб.

2.2.5 Оценка эффективности комплексных препаратов для улучшения воспроизводства стада крупного рогатого скота

С учетом ранее полученных данных, в ООО «Наратлы» нами был апробирован комплекс мероприятий с использованием препаратов «Стимулин» и «Фераминовит». Препараты применяли для стимуляции половой охоты, сохранения эмбрионов от гибели и коррекции обменных процессов у коров и телят.

Обобщенные результаты исследований по апробации системных мероприятий приведены в Таблице 22.

Таблица 22 – Влияние на воспроизводство скота системы мероприятий

№ п/п	Наименование мероприятий	Сроки	Результаты	
			опыт.	контр.
1.	Стимуляция половой охоты – инъекция «Стимулина»	Через 1 месяц после отела	20/18	20/14
2.	Профилактика эмбриональной гибели – инъекция «Стимулина»	4-6 день после осеменения	20/20	20/18
3.	Обеспечение благополучия отела – инъекция «Фераминовита»	За 5-7 дней до отела	20/19	20/17
4.	Профилактика кетоза – инъекция «Фераминовита»	на 5-7 день после отела	20/0	20/2
5.	Повышение жизнеспособности новорожденных телят – инъекция «Фераминовита»	на 3-5 дни после рождения	20/0	20/5

При отсутствии половой охоты через 30-35 дней после отела для ее стимуляции проводили внутримышечную инъекцию «Стимулина» в дозе 10 мл 20-ти коровам, из которых в течение следующего месяца в охоту пришли 18 (90%), а в контрольной группе из 20-ти коров – только 14 (70%).

Для профилактики эмбриональной гибели через 4-6 дней после оплодотворения вводили «Стимулин» и при контроле беременности через 3 месяца по УЗИ у всех (100%) коров опытной группы была подтверждена беременность, а у контрольной группы у двух коров беременность отсутствовала, хотя при первичном ультразвуковом исследовании у всех коров констатировали наличие эмбрионов.

Инъекции «Фераминовита» за 5-7 дней до отела способствовали благополучному отелу без осложнений у 95% опытных коров. Тогда как в контрольной группе, у 15% животных наблюдались осложнения: родильный парез у одной коровы, задержка последа у двух. В опытной группе коров у одной

был установлен мастит. На фоне применения «Фераминовита» на 5-7 дни после отела у всех 20-ти коров повышения уровня кетоновых тел не наблюдалось, тогда как в контрольной группе у двух коров, количество кетоновых тел достигло 13,5-15,1 мг%.

Часто у новорожденных телят регистрировалась анемия, которая проявлялась на 7-10 дни. Инъекционное применение «Фераминовита» на 3-5 дни после рождения телят профилактировало развитие анемии, а у контрольной группы у 25% телят уровень гемоглобина и эритроцитов составил соответственно $5,2 \pm 0,3 \cdot 10^{12}/л$ и $93,7 \pm 5,7$ г/л, тогда как у опытной группы телят $7,9 \pm 0,5 \cdot 10^{12}/л$ и $101,2 \pm 5,8$ г/л соответственно ($p < 0,05$).

Результаты исследований учтены при подготовке следующих нормативных документов:

- 1) Временные правила по применению Стимулина (Приложение 1).
- 2) Система мероприятий по улучшению воспроизводства крупного рогатого скота, одобренных научно-техническим советом ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ 05.09.2016 и утвержденных начальником Главного управления ветеринарии кабинета министров Республики Татарстан (Приложение 2). Результаты исследований внедрены и эффективно применяются в ООО «Рассвет», ООО «Колос», ООО «Наратлы» Бугульминского района Республики Татарстан (Приложение 3,4,5).

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекционные энтериты молодняка имеют широкое распространение, наносят значительный экономический ущерб животноводству. Возникновение инфекционных диарей новорожденных телят, тяжесть их течения тесно связаны с нарушениями санитарно-гигиенических режимов, условий содержаний и кормления, что способствует высокому уровню колонизации слизистой оболочки кишечника кишечной палочкой, продуцирующими адгезивные антигены и энтеротоксины. К факторам вирулентности септических *E.coli*, кроме эндотоксина, относятся плазмиды, поверхностные К-антигены, гемолизины, устойчивость бактерицидной активности сыворотки крови [58,95,117,120,158,205].

Современные достижения биотехнологии позволяют проводить целенаправленную профилактику многих инфекционных болезней животных [7]. Для этого применяется широкий круг средств специфической профилактики при многих инфекционных болезнях животных, в том числе и колибактериоза.

В настоящее время наиболее перспективным в борьбе с эшерихиозами телят является повышение специфической резистентности их организма путем выпаивания молозива от вакцинированных коров и телят. Установлено, что максимальное содержание иммуноглобулинов в молозиве и создание у новорожденных колострального иммунитета достигается вакцинацией коров за 1,5-3 месяца до отела. Длительность колострального иммунитета при этом у телят может достигать 45-60 дней [7,57,65, 142]. Следует отметить, что уровень защиты телят зависит от количества, качества, а также своевременности употребления молозива. В неблагополучных по колибактериозу хозяйствах стельных коров за 1,5-2 месяца до родов вакцинируют соответствующими вакцинами. Для этого предложен ряд вакцинных препаратов [36,45,133,146].

В связи с тем, что вакцинация не всегда сопровождается высокой иммунной реактивностью организма, за последние годы в ветеринарной медицине стали применять иммуномодуляторы различного происхождения для повышения

иммунного ответа организма на антиген [99,133]. Отдельные авторы сообщали о повышении иммунного ответа телят при совместном введении Т-активина и инактивированной вакцины против колибактериоза [102,144]. Нами было продемонстрировано усиление антителогенеза при сочетанном применении вакцины Комбовак-Р со «Стимулином».

С учетом вышеизложенного целью наших исследований явилось изучение эффективности комплексного препарата «Стимулин» для устранения вторичного иммунодефицита и повышения резистентности и иммунной реактивности организма беременных коров и телят к колибактериозу.

Для достижения поставленной цели были выдвинуты следующие основные задачи: провести анализ состояния скотоводческих хозяйств Бугульминского района Республики Татарстан; изучить биологические свойства выделенных культур *E.coli*; оценить эффективность «Стимулина» при иммунодефиците крыс; оценить состояние сухостойных коров и новорожденных телят; изучить влияние «Стимулина» на показатели естественной резистентности и иммуногенез.

Для решения поставленных целей и задач использовали адекватные методы бактериологических, биохимических, иммунологических исследований и статистически значимое поголовье лабораторных животных, кров и телят.

При обследовании хозяйств Бугульминского района за 2014-2017 годы было установлено, что среди молодняка циркулируют эшерихиозы, сальмонеллезы и ротавирусная инфекция. В отдельных случаях наблюдалась смешанная инфекция: ротавирус-кишечная палочка, кишечная палочка-клебсиеллы-протей. В результате бактериологических и вирусологических исследований нами выделено 112 культур. Наиболее высокий удельный вес приходился на долю *E.coli* (33,9%), протей (7,1%), сальмонеллы (4,4%), клебсиеллы (0,9%), ротавирусы (2,7%).

На основании изучения биологических свойств выделенных культур было установлено соответствие 32-х из них к *E.coli*, патогенными являлись 84,2%. Они обладали адгезивной активностью, имели А, К, F- антигены.

Желудочно-кишечные нарушения проявлялись на 2-3 дни после рождения. Полученные данные свидетельствуют о значительном распространении

эшерихиоза среди новорожденных телят, что явилось основой для применения вакцинации беременных коров. С учетом типизации выделенных культур было принято решение применять вакцину, ассоциированную инактивированную против колибактериоза, сальмонеллеза, клебсиеллеза и протейной инфекции молодняка сельскохозяйственных животных и пушных зверей (ОКЗ), изготавливаемую ООО «Агровет» (Москва).

В результате обследования хозяйств было установлено, что возникновению и распространению эшерихиоза способствуют погрешности в кормлении сухостойных коров, отсутствие родильных отделений и нарушения санитарно-гигиенических условий содержания, что сказывалось на состоянии резистентности животных. Морфо-биохимические исследования крови беременных коров сроками за 215-220 и 250-270 дней показали, что к концу беременности содержание гемоглобина, эритроцитов, общего белка незначительно снижалось. Отмечалось небольшое повышение лейкоцитов и эозинофилов соответственно на 7,6% и 9,7% и глобулинов сыворотки крови на 8,1% (Таблица 5). Кроме того, наблюдалась невысокая активность клеток фагоцитоза, что приводит к рождению телят с пренатальной неразвитостью, которая сказывалась на их жизнеспособности.

Учитывая условия хозяйств и их кормовых ресурсов, возникла необходимость изыскания средств и методов повышения иммунной реактивности коров и телят. В этом аспекте представлял практический интерес использования комплексного препарата «Стимулин», полученного на основе тканей животного происхождения и микроводорослей. Исходя из этого для оценки иммунокорригирующей активности «Стимулина» проводили опыты на белых крысах. У них специально был воспроизведен экспериментальный иммунодефицит с использованием циклофосфана в дозе 40 мг/кг массы тела. Двукратная инъекция циклофосфана приводила к существенным изменениям в составе крови: снижение эритроцитов до 25% на 7-е сутки, лейкопения почти в три раза на третьи сутки, лимфопения и эозинопения. На этом фоне наблюдалось и снижение массы тела, тимуса и селезенки. Следовательно, после двукратной

инъекции циклофосфана у крыс развился вторичный иммунодефицит. Это состояние сохранялось и по истечении 21 суток. На фоне применения «Стимулина» клеточный состав и гемоглобин крови нормализовались уже на 14 сутки, т.е. «Стимулин» способствовал устранению иммунодефицита у крыс.

Полученные данные явились основой для изучения «Стимулина на коровах и телятах для повышения иммунной реактивности и резистентности.

Следующая серия опытов была проведена на двух группах сухостойных коров по 10 голов. Животным опытной группы за 35-40 дней до предполагаемого срока отела производили инъекцию внутримышечно «Стимулин» в дозе 10 см³ и через 20 дней повторно. Контрольные корова в эти сроки получали инъекцию физиологического раствора. Телятам, родившимся от опытной группы коров на 3 и 5 дни после рождения, вводили «Стимулин» внутримышечно в дозе 3 см³. При сравнительных исследованиях крови опытной и контрольной групп коров более высокие показатели клеточного состава были у опытной группы (Таблица 10). Биохимические показатели опытной группы коров отличались от контрольных более высоким содержанием общего белка (на 16%), альбуминов (6,2%), глобулинов (30%), сахара (7,2%), аминного азота (9,5%), что свидетельствует об активации биосинтетических процессов. У опытной группы коров содержание иммуноглобулинов БА, ФА и ФИ значительно превышали аналогичные показатели контрольной группы коров. В результате этого функциональная активность у них нейтрофилов крови оказалась более высокой, как в спонтанном, так и в стимулированном вариантах НСТ-теста на 31,2 и 33,6% (P<0,05) соответственно. Полученные нами данные согласуются с другими сведениями [41, 102, 114, 146]. О стимулирующем действии на иммунитет синтетических пептидных тимомиметиков указывали ряд авторов [99, 110,111].

Исследования на телятах, родившихся от опытной группы коров в первые сетки после рождения, свидетельствуют о том, что содержание эритроцитов и лейкоцитов у них на 16,4% и 8,8% было выше, чем у контрольных (Таблица 12). Биохимические показатели телят опытной группы до выпойки молозива в

основном были сходны с контрольной группой, но у опытной группы телят глобулиновые фракции немного превышали (Таблица 13).

После первой выпойки молозива у обеих групп телят количество общего белка немного возросло, более существенное повышение отмечалось по глобулиновой фракции, что обусловлено поступлением их с молозивом. Количество гамма-глобулинов у телят опытной группы на 43,5% было выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Инъекции «Стимулина» беременным коровам и новорожденным телятам существенно стимулировали неспецифическую резистентность новорожденных телят (Таблица 14), что выражалось в повышении бактерицидной, лизоцимной, фагоцитарной активности, а также содержания иммуноглобулинов. Функциональная активность нейтрофилов у опытной группы телят оказалась выше, чем у контрольной группы. Активность нейтрофилов в НСТ-тесте с возрастом у телят опытной группы повышалась, тогда, как у контрольных она несколько снижалась. Об изменениях иммунологического статуса телят при применении различных иммуномодуляторов сообщали ряд исследователей [102, 132, 144]. Это согласуется данными ряда исследователей по формированию колострального, специфического и неспецифического иммунитета [107, 115, 144, 146].

На основании полученных положительных данных по использованию «Стимулина» для повышения показателей естественной резистентности беременных коров и телят дальнейшие исследования были проведены по изучению влияния «Стимулина» на иммуногенез и резистентность телят при вакцинации вакциной ОКЗ, в сравнении с Т-активинном (тимоген). Необходимость вакцинации против колибактериоза и сальмонеллеза связана с тем, что колостральный иммунитет продолжается до 3-4 недельного возраста. Поэтому для дальнейшего предохранения телят возникает необходимость создания активного иммунитета. Опыт был проведен на двух группах телят 28-32 дневного возраста. Телят первой группы вакцинировали подкожно в дозе 1,5 см³ одновременно с 1,0 см³ Т-активина (согласно наставлению). Телятам второй группы вместо Т-активина вводили 8 см³ «Стимулина». От опытных телят до вакцинации, через 14

и 30 суток после нее брали кровь для исследований. В сыворотках крови до вакцинации обнаруживались антитела к *E.coli* в титрах 0,95-1,46 \log_2 . В сыворотках крови бактерицидная активность составляла $33,4 \pm 1,72$. Антител против сальмонелл в сыворотках крови телят обеих групп не обнаруживалось. Наличие специфических антител против эшерихий объясняется остаточным колостральным иммунитетом.

После вакцинации на 14 и 30 сутки произошло накопление специфических антител против *E.coli* и сальмонелл. У первой группы телят титр антител к К-99 и К-88 возросли на 14 сутки в 3,7 и 5,3 раза, а на 30 сутки еще возросли в 1,3-1,4 раза, достигнув уровня $6,81 \pm 0,39$ и $6,67 \pm 0,38$ соответственно. У второй группы телят титры антител против *E.coli* превышали показатели первой группы как через 14, так и через 30 суток.

Бактерицидная активность сывороток крови по отношению к *E.coli* также возросли после вакцинации и более существенное увеличение, было у телят на фоне применения «Стимулина».

Обобщая полученные результаты можно констатировать стимулирование антителогенеза и неспецифической резистентности телят «Стимулином» при иммунизации их вакциной ОКЗ. При этом «Стимулин» оказался эффективнее тимогена, следовательно «Стимулин» может быть использован для повышения резистентности и иммунной реактивности телят, что объясняется наличием в его составе различных пептидов.

С учетом полученных данных следующий опыт был посвящен изучению влияния «Стимулина» и тимогена на показатели неспецифической резистентности и рост телят. Для этого были сформированы три группы телят по пять голов 1-2 суточного возраста. Первая группа (контроль) – внутримышечная инъекция физиологического раствора 5 см³. Вторая группа (опытная) – инъекция тимогена внутримышечно в дозе 250 мг/гол двукратно с интервалом 7 дней. Третья группа (опыт) – двукратная инъекция «Стимулина» в дозе 5 мл внутримышечно.

Проведенные исследования показали, что тимоген и «Стимулин» способствуют активизации клеточного иммунитета, о чем свидетельствует

нарастание Т- и В- лимфоцитов (Таблица 16). Одновременно наблюдалось повышение гуморальных факторов неспецифической резистентности (БА, ЛА) и фагоцитарной активности, а также более высокий уровень иммуноглобулинов (Таблица 17).

Подобные результаты были получены и другими исследователями при изучении влияния тимогена [133, 144, 146,165], пробиотиков [8] и других биологически активных веществ [21,25,26,30,60,73].

При этом влияние на неспецифические факторы защиты у «Стимулина» было более выраженным по сравнению с тимогеном. Инъекции тимогена и «Стимулина» способствовали не только повышению резистентности телят, но и интенсивности их роста (Таблица 18). Среднесуточные приросты при применении тимогена превышали контрольный уровень на 19г, а «Стимулин» повышал среднесуточный прирост на 26г. Следует отметить, что в период опыта среди телят, получавших тимоген и «Стимулин», заболеваний с расстройством желудочно-кишечного тракта и органов дыхания не наблюдалось.

При изучении влияния тимогена и «Стимулина» на иммуногенез при вакцинации вакциной ОКЗ были проведены опыты на 25 коровах (Таблица 19). Титры специфических антител после вакцинации коров в сочетании с тимогеном и «Стимулином» превышали контрольный уровень на 21% и 34% соответственно по отношению к *E.coli*, так и к сальмонеллам (на 25% и 38%). Более высокие титры специфических антител содержались в молозиве от этих коров (Таблица 20). Превентивные свойства сывороток крови также были более высокими: сыворотки от коров со «Стимулином» составляли 90%, с тимогеном – 80%, а без иммуностимуляторов только 70%. Полученные нами данные согласуются и с результатами других исследователей [14, 102]. Иммуностимулирующее действие аминокислот и пептидов было выявлено в работах Г.А. Белокрылова с соавтор. [16,17,110,102,112]. О повышении естественной резистентности при использовании различных комплексных препаратов сообщали ряд исследователей [3,4,6,11,12,73]. При этом отмечается

их положительное влияние на иммуногенез и показатели резистентности животных [159, 160, 161, 173,175].

Полученные экспериментальные данные явились основанием для проведения производственных испытаний вакцинации коров вакциной ОКЗ в сочетании со «Стимулином». За 2016-2017 годы было вакцинировано 2526 коров. Падеж телят по району снизился на 21,7% по сравнению с 2015-2016г. В хозяйствах ООО «Наратлы», ООО «Рассвет», СХ ООО «им. М.Джалиля» выход телят увеличился на 6,7%. В хозяйствах среди поголовья, охваченного вакцинацией, в сочетании со «Стимулином» вспышек колибактериоза и сальмонеллеза в 2017 году не наблюдалось (акты прилагаются). Экономический эффект от использования разработанной схемы иммунизации составил 113,84 рубля на 1 дозу «Стимулина» только за счет сохранности телят.

Результаты проведенных исследований учтены при подготовке «Системы мероприятий по улучшению воспроизводства крупного рогатого скота» и «Временных ветеринарных правил по применению Стимулина», утвержденных начальником ГУВ КМ Республики Татарстан 12.09.2016г.

Полученные данные позволяют сформулировать следующие **выводы**:

1. На фоне снижения естественной резистентности сухостойных коров, колибактериоз телят в обследованных хозяйствах имеет широкое распространение в связи с нарушениями условий содержания и кормления животных, что подтверждено выделением энтеропатогенных штаммов эшерихий, на долю которых приходилось 84,2% из числа изолированных культур.
2. Среди поголовья телят обследованных хозяйств циркулируют эшерихии, на долю которых приходилось 33,9%, протей – 7,1%, сальмонеллы – 4,4%, клебсиеллы – 0,9%, ротавирусы – 2,7%. В отдельных случаях наблюдалось и смешанное течение эшерихиоза с клебсиеллами, протеем и ротавирусной инфекцией.

3. Колостральный иммунитет у телят, полученных от коров, вакцинированных инактивированной вакциной ОКЗ против колибактериоза, сальмонеллеза, клебсиеллеза и протейной инфекции, создается недостаточно напряженным.
4. Комплексный препарат «Стимулин» устраняет вторичный иммунодефицит у крыс, повышает естественную резистентность беременных коров и полученных от них телят. После двукратной инъекции «Стимулина» у опытной группы коров содержание общего белка превышало контрольный уровень на 16%, глобулинов - на 30%, иммуноглобулинов – на 14% ($p < 0,05$). Показатели бактерицидной фагоцитарной активности, фагоцитарного индекса были соответственно на 11,4%, 16,1% и 27,1% выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Функциональная активность нейтрофилов в НСТ-тесте в спонтанном и стимулированном вариантах превышали контрольные показатели на 31,2% и 33,6% ($p < 0,05$). У новорожденных телят, полученных от опытной группы коров, клеточно-гуморальные показатели существенно превышали контрольный уровень.
5. «Стимулин» и тимоген оказывали положительное влияние на иммуногенез и резистентность телят при вакцинации с вакциной ОКЗ. При этом титры специфических антител против эшерихий К-99, К-88 и сальмонелл у телят, получавших «Стимулин», были на 12,6-23,5% и 39,3-54,0% выше ($p < 0,05$), по сравнению с телятами, которым вводили тимоген. Бактерицидная активность сывороток крови у телят второй группы («Стимулин») на 10-18% была также выше ($p < 0,05$).
6. При иммунизации беременных коров вакциной ОКЗ в сочетании со «Стимулином» (первая группа) титры специфических антител против эшерихий и сальмонелл в сыворотках крови и молозиве достоверно превышали контрольный уровень (вторая – тимоген, третья – без иммуномодулятора). Превентивная активность сывороток крови у коров первой группы, также была выше.
7. Проведение вакцинации стельных коров вакциной ОКЗ в сочетании со «Стимулином» и разработанные системы мероприятий, позволили снизить

падеж телят на 21,7% в 2017 году по сравнению с 2015-2016 годами. При этом экономический эффект от применения «Стимулина» составил 79668 рублей (113,84 рубля на 1 дозу «Стимулина»).

4 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Для профилактики колибактериоза и сальмонеллеза телят, целесообразна вакцинация сухостойных коров и телят в сочетании со «Стимулином», согласно разработанных нами «Временных ветеринарных правил по применению стимулина» и проведение «Системы мероприятий по улучшению воспроизводства», утвержденных Начальником ГУВ КМ Республики Татарстан 12.09.2016 г.

5 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А/Г – альбумин/глобулин

АлАТ – аланин-аминотрансфераза

АсАТ – аспартат-аминотрансфераза

БА – бактерицидная активность

БАСК – бактерицидная активность сыворотки крови

Ед.изм. – единица измерения

Е-роз – Е-розеткообразование

Е.coli – *Escherichia coli*

КФХ – крестьянско-фермерское хозяйство

ЛА – лизоцимная активность

ООО – общество ограниченной ответственности

МПА – мясопептонный агар

МПБ – мясопептонный бульон

НСТ – нитросиний тетразолий

с/я – сегменто-ядерные

ФА – фагоцитарная активность

ФИ – фагоцитарный индекс

6 СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абукова, В.В. Выявление потенциально-патогенных штаммов эшерихий в клиническом материале. Люди, сельскохозяйственные животные и объекты внешней среды/ В.В. Абукова, М.И. Гаврилович, И.М. Гаврилович//Мат.научно-практ. Конф. Кабардино-Балкария. – Нальчик. – 1995. – Ч.1. – С. 175-176.
2. Алексеев, Л.П. Регуляторная роль иммунной системы в организме/ Л.П. Алексеев, Р.М. Хаитов// Рос. физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2010. – Т.96. - №8. – С. 787-805.
3. Алимов, А.М. Влияние аминокислот на эффективность лечения заболеваний телят/ А.М. Алимов, Р.Г. Котдусов, М.А. Алимов// Мат.международ.конф.»Практика, диагностика и лечение инфекционных болезней, общих для людей и животных. – Ульяновск. – 2006. – С. 390-393.
4. Алимов, А.М. Влияние железосодержащих препаратов на рост и иммунологическую реактивность поросят/ А.М. Алимов, Р. М. Ахмадиев, Т.М. Галиев, А.Р. Рахматуллин// Свиноводство. – 2008. - №2. – С. 25-27.
5. Алимов, А.М. Достижения биотехнологии в борьбе с инфекционными болезнями животных/ А.М. Алимов// Ветеринарный врач. – 2005 - №2. – С. 71-75.
6. Алимов, А.М. Оценка эффективности железосодержащих препаратов для поддержания гемопоза и иммунологической реактивности поросят/ А.М. Алимов, Т.М. Галиев, М.А. Алимов// Мат.науч.конф. «Актуальные проблемы животноводства, посвящ. 90-летию МГАВМиБ. М. – 2009. – С. 8-10.
7. Алимов, А.М. Профилактика инфекционных болезней животных/ А.М, Алимов// Фермерские хозяйства и крестьянские подворья: вопросы и практическое развитие. – Казань. – 2005. – С. 342-350.
8. Андреева, А.В. Применение в животноводстве пробиотиков на основе бактерий рода *Bacillus*/ А.В. Андреева, О.Н. Николаева, Т.Н. Кузнецова// Системы введения агропромышленного производства в Республике Башкортостан. –Сб. науч. труд. – Уфа, изд. Гилем. – 2012. – С. 518-521.

9. Антонов, В.Я. Лабораторные исследования/ В.Я. Антонов. Под. Ред. П.Н. Блинова// М.: Колос. – 1971. – 112с.
10. Атауллаханов, Р. И. Иммуитет и инфекция: динамическое противостояние живых систем/ Р.И. Атауллаханов, А.Л. Гимбург// Детские инфекции. – 2005. – Т.4. - №4. – С. 11-21.
11. Ахметова, Л.Т. Применение кормовой добавки Винивет в птицеводстве. Сообщение 1. Естественная резистентность и продуктивность кур/ Л.Т. Ахметова, Д.Н. Ефимов, А.М. Алимов// Сельскохозяйственная биология. – 2012. - №6. –С. 80-83.
12. Ахметова, Л.Т. Применение кормовой добавки Винивет в птицеводстве. Сообщение 2. Развитие специфического иммунитета у цыплят/ Л.Т. Ахметова, Д.Н. Ефимов, А.М. Алимов// Сельскохозяйственная биология. – 2012. - №6. – С. 83-86.
13. Ахметсадыков, Н.Н. Адгезивные антигены эшерихий и их морфологические особенности/ Н.Н. Ахметсадыков// Актуальны проблемы патологии животноводства и человека. – Барнаул. – 1996. – С. 16-18.
14. Ашмарин, И.П. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность/ И.П. Ашмарин, М.Ф. Обухова// Биохимия. – 1986. – Т.51. - №4. – С. 531-545.
15. Беклемишев, Н.Д. Иммунопатология и иммунорегуляция (при инфекциях, инвазиях, аллергиях)/ Н.Д. Беклемишев. – «Медицина». – 1986. – 356 с.
16. Белокрылов, Г.А. Аминокислоты как стимуляторы иммуногенеза/ Г. А. Белокрылов, О.Я. Попова, Е.И. Сорочинская// Докл. АН СССР. – М. – 1986. – Т.289. - №2. – С. 471-473.
17. Белокрылов, Г.А. Детоксикация аминокислотами и пептидными препаратами бензола и афлатоксина В1 у цыплят/ Г.А. Белокрылова, О.Я. Попова, Е.И. Сорочинская и др.// Докл. РАСХН, -2000. - №2. – С. 51-52.
18. Беляков, И.М. Иммунная система слизистых/ И.М, Беляков// Иммунология. – 1997. – С. 7-13.

19. Бернет, Ф. М. Клеточная иммунология /Ф.М. Барнет, перев. с англ. Л.Б. Меклера, под. Ред. А.Е. Гуревича// М.: «Мир». – 1971. – 542с.
20. Бернет, Ф. М. Целостность организма и иммунитета/ Ф. М. Бернет. Пер. с англ. А.М. Содовникова. – М.: «Мир». – 1964. – 187 с.
21. Бессарабов, Б.Ф. Влияние изотизона на естественную резистентность организма животных/ Б.Ф. Бессарабов, Л.Н. Миролубов// Ветеринария. – 1994. - №5. – С. 50-51.
22. Бессарабов, Б.Ф. Инфекционные болезни животных/ Б.Ф. Бессарабов, Е.С. Воронин и др.// М.: Колос. – 2007. – С. 92-99.
23. Блинохватов, А.Ф. Состояние Т-клеточного звена иммунитета у телят при введении соединений селена в организм их матерей/ А.Ф. Блинохватов, Г.И. Боряев, Ю.Н. Федоров и др.// Ветеринария. – 2004. - №4. –С. 18-20.
24. Брюсова, М.Б. Идентификация и дифференциация энтерогеморрогических E. Coli методом ПЦР/ М.Б. Брюсова, И.Л. Обухов, О.А. Тугаринов и др.// Ветеринария. – 2008. - №12. – С. 45-48.
25. Бударкова, Э.А. Влияние прополиса на антигенные и иммуногенные свойства столбнячного анатоксина/ Э.А. Бударкова// Дис.канд.вет.наук. – Казань. – 1972. – 16 с.
26. Бухвальдер, Р. Иммунопрофилактика болезней животных/ Р. Бухвальдер, Х. Фукс, Г. Хайдер. Пер. с нем. Н.Б. Черных под ред. Н.З. Хазипова. – М.: Колос. – 1981. – 425 с.
27. Вагдамин, М.В. Гипотоническая регуляция иммунологической реактивности организма/ М.В. Вагдамин// Регуляция иммунного гомеостаза. – Л. – 1982. – С. 11-12.
28. Великанов, В.И. Состояние неспецифической реактивности новорожденных телят под воздействием препаратов аминокислот/ В.И. Великанов, И.С. Шумов, М.А. Маслова, Л.В. Харитонов// Новые фармакологические средства в ветеринарии: мат. XXIII Международной конф. – СПб. – 2006. – С. 49-50.

29. Волкова, С.В. Физиологическое состояние родителей и резистентность новорожденных телят/ С.В. Волкова, Н.Н. Максимюк// Сельскохозяйственная биология, - 2008. - №6. – С. 95-99.
30. Воробьев, А.А. Адьюванты (неспецифические стимуляторы иммунитета)/А.А. Воробьев, Н.Н. Воняев. – М.: «Медицина» - 1969. – 20 с.
31. Воронин, Е.С. Иммунология/ Е.С. Воронин, А.М. Петров, М.М. Серых, Д.А. Девришов. Под ред. Е.С. Воронина.// М.: Колос. –Пресса. – 408 с.
32. Временное наставление по применению агглютинирующих сывороток к адгезивным антигенам К88, К99, 987Р, F41, А20, Уст. ГУВ Госагропрома СССР, 21.02. 1989 г.
33. Гавришева, Н.А. Инфекционный процесс. Клинические и патофизиологические аспекты/ Н.А. Гавришева, Т.В. Антонова// - СПб. – 1999. – 255 с.
34. Галактионов, В.Г. Иммунология/ В.Г. Галактионов// -М. – 1998. – с.4-33.
35. Галактионов, В.Г. Эволюционная иммунология/ В.Г. Галактионов// - М.: ИКЦ «Академкнига». – 2005. – 408 с.
36. Гаффаров, Х.З. Моно- и смешанные инфекционные диареи новорожденных телят и поросят/ Х.З. Гаффаров, А.В. Иванов, Е.А. Непоклонов, А.З. Равилов// - Казань.: «Фэн». -2002. – 592 с.
37. Гильмутдинов, Р.Я. Инфекционные болезни экзотических и диких животных/ Р.Я. Гильмутдинов, А.В. Иванов, А.Н. Панин// -М.: Колос. – 2010. – 668 с.
38. Гильмутдинов, Р.Я. Энциклопедический словарь патофизиологических терминов/ Р.Я. Гильмутдинов/ - Казань. – 2012. – 712 с.
39. Головкин, А.Н. Антигенная вариабельность фибриальных адгезинов *E. Coli*/ А.Н. Головкин, Е. Самофалова// Ветеринария. – 1997. - №8. – С. 23-25.
40. Головкин, А.Н. Фибриальные адгезины энтеропатогенных эшерихий/ А.Н. Головкин// Ветеринария. – 1993. - №9. – С. 31-32.

41. Горбунов, А.П. Иммунокоррекция синдрома дисфункции фагоцитоза/ А.П. Горбунов// Тр. ВИЭВ. – М. – 2009. – Т.75. – С. 168-170.
42. Горлов, И.Ф. Влияние технологических приемов выращивания на иммунное состояние организма телят/ И.Ф. Горлов// Технология производства и переработки продукции животноводства. – Волгоград. – 1996. – С. 139-143.
43. Госманов, Р.Г. Прополис, его антимикробные, иммуностимулирующие и лечебные свойства (монография)/ Р.Г. Госманов, А.К. Галиуллин, А.Х. Волков// Казань. – 2014. – 236 с.
44. Гриневич, В.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной системы/ В.В. Гриневич// СПб.: Симпозиум. – 2004. – 159 с.
45. Дворкин, Г.Л. Содержание специфических агглютининов укоров, привитых поливалентной гидроокись алюминиевой формол – тиомерсальной вакциной против колибактериоза (эшерихиоза) телят/ Г.Л. Дворкин//Вет. наука – производству. - 1984. – Т.22. – С. 21-25.
46. Деева, Э.Г. Иммуно- и нанобиотехнология/ Э.Г. Деева, В.А. Гальцин, О.И, Киселев и др.// СПб.: Проспект науки. – 2008. – 216 с.
47. Джупина, С.И. Этиология и профилактика желудочно-кишечных болезней телят/ С.И. Джупина// Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях. – Воронеж. – 2002. – С. 8-11.
48. Джупина, С.И. Колибактериоз – инфекция факторная/ С.И. Джупина// Ветеринария Сибири. – 2001. - №5. – 14 с.
49. Евглевская, Н.И. Адгезивные антигены и энтеротоксины эшерихий патогенных для молодняка сельскохозяйственных животных/ Н.И. Евглевская, Т.Л. Курашвили и др.// Ветеринария. – 1985. - №5. – С. 33-35.
50. Емельяненко, П.А. Ветеринарная микробиология/ П.А. Емельяненко под ред. Е.В. Козловского// - М.: Колос. – 1982. – 48 с.
51. Емельяненко, П.А. Иммунология животных внутриутробного развития/ Емельяненко// - М.: Агропромиздат. -1987. – 215 с.
52. Емельяненко, П.А. Механизм естественной резистентности новорожденных телят/ П.А. Емельяненко// Ветеринария. – 1979. - №1. – 35 с.

53. Емельяненко, П.А. Сезонная диагностика гуморальных факторов естественной резистентности сыворотки крови новорожденных телят/ П.А. Емельяненко// Доклад ВАСХНИЛ. – 1977. - №10. – С. 32-34.
54. Жидков, С.А. О современной профилактике желудочно-кишечных и респираторных вирусных инфекций телят/ С.А. Жидков, А.И. Лебедев, Л.А. Миникова и др.// Ветеринарный консультант. – 2005. - №11-12 – С. 6-8.
55. Зайко, Н.Н. Патологическая физиология/ Н.Н. Зайко, Ю.В. Быль, А.В. Атаман и др., под ред. Н.Н. Зайко// Киев. «Логос». – 1996. – 644 с.
56. Зароза, В.Г. Колибактериоз новорожденных телят/ В.Г. Зароза, Г.А. Бурова, В.Г. Буров// Ветеринария сельскохозяйственных животных. – М. – 2008. - №4. – С. 1017.
57. Зароза, В.Г. Колибактериоз новорожденных телят/В.Г. Зароза// МСХиП РФ, Главное управление науки и технологического прогресса, НИИ информации и техно-экологических исследований АПК. Обзорная информация.- М. – 1995. – 51 с.
58. Зароза, В.Г. Эшерихиоз телят/ В.Г. Зароза// М.: Агропромиздат. – 1991. – 240 с.
59. Здродовский, П.Ф. Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии/ П.Ф. Здродовский// М. – Медиц. – 1963. – 466 с.
60. Земсков, А.М. Иммуностимулирующие действие РНК/ А.М. Земсков// Актуальные вопросы иммунологии. – М. – 1991. Т.1. – С. 29-30.
61. Земсков, А.М. Клиническая иммунология/ А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов, А.М. Земскова// М. РЕотАР – Медиа. – 2005. – 319 с.
62. Зотова, В.В. Об участии вегетативных центров вегетативных центров в модуляции иммунологических процессов/ В.В. Зотова, А.И. Поляк, Л.П. Сизякина и др.// Регуляция иммунного гомеостаза. – Л. – 1982. – С. 14-15.
63. Иванова, Г.И. Рекомендации по борьбе с болезнями сельскохозяйственных животных/ Г.И. Иванова, И.А. Алексеев, А.П. Воронцов и др.// Чебоксары.-1981.-80с.

64. Игнатов, П.Е. Иммуитет и инфекция/ П.Е. Игнатов// - М.: Время. – 2002. – 352 с.
65. Игнатъев, Л.С. Особенности формирования колострального иммунитета у телят и ягнят/ Л.С. Игнатъев, Н.И. Бондаренко// Ветеринария. – 1994. - №10. – С.21-22.
66. Интегральная оценка статуса естественной резистентности в контексте многомерной статистики/ Е.С. Кутиков, В.В. Захаров, И.В. Науменко// Актуальные проблемы биологии в животноводстве мат. 4-й международной конф., посвящ. 100-летию со дня рождения акад. РАСХН Н.А. Шменинкова. – Боровск. – 2006. – С. 176-180.
67. Калюжный, И.И. Факторы, влияющие на сохранность новорожденных телят/ И.И. Калюжный, Н.Д. Баранов// Ветеринарная медицина. Современные проблемы и перспективы развития: мат. Международной научно-практической конф. – Саратов: ИЦ «Наука». – 2010. – С. 192-193.
68. Караулов, А.В. Иммунология для аллергологов и иммунологов/ А.В. Караулов// -М. – 2001. – 510 с.
69. Кармолиев, Р.Х. Иммуносупрессорные процессы при колостральном иммунитете у телят/ Р.Х. Кармолиев// Ветеринария. – 1993. - №6. – С. 27-29.
70. Кармолиев, Р.Х. Участие белков крови в биологической адаптации организма крупного рогатого скота к условиям среды/ Р.Х. Кармолиев// С/х биология. – 1990. – С.141-149.
71. Карпуть, И.М. Иммунология и иммунопатология молодняка/ И.М. Карпуть. – Минск. Ураджай. – 1993. – 288 с.
72. Кафтырева, Л.А. Использованные молекулярно-генетических методов для уточнения этиологической роли и серотипирования эшерихий/ Л.А. Кафтырева, М.А. Макарова// Молекулярная диагностика: Сб. науч. Трудов. – М. - 2010. – Т.2. – С. 345-347.
73. Кивалкина, В.П. Изучение адъювантных свойств прополиса/ В.П. Кивалкина// Ученые записки КВИ. – Казань. – 1969. – Т.102. – С. 48-52.

74. Ковалев, И.М. Биохимические основы иммунитета и низкомолекулярных соединений/ И.М. Ковалев, О.Ю. Полевая// - М. – 1987. – 190 с.
75. Ковалев, В.Ф. Резистентность эшерихий и сальмонелл к применяемым антибиотикам/ В.Ф. Ковалев, И.Б. Волков, Л.А. Нечаева и др.// Ветеринария. – 1989. - №7. – С. 30-31.
76. Коваленко, Я.Р. Передача иммунитета от матери потомству у животных/ Я.Р. Коваленко, Н.А. Федоров, Н.А. Лихатина// Сельскохозяйственная биология. – 1975. – Т.10. - №3. – С. 424-428.
77. Коваленко, Я.Р. Формирование иммунологического статуса у молодняка сельскохозяйственных животных/ Я.Р. Коваленко// Вестник с/н науки. – 1979. - №2. – 53 с.
78. Козлюк, Иммунологические методы в генетических исследованиях/ А.С. Козлюк, А.А. Анисимова, И.Г. Ждай// - Кишинев. – 1987. – 116 с.
79. Колычев, Н.М. Ветеринарная микробиология и иммунология/ Н.М. Колычев, Р.Г. Госманов// - СПб.: «Лань». – 2014. – 624 с.
80. Коляков, Я.Е. Иммунитет сельскохозяйственных животных/ Я.Е. Коляков, С.С. Гительсон, Л.С. Коврук// - М.: Колос. – 1973. – 242 с.
81. Коляков, Я.Е. Колибактериоз телят/ Я.Е. Коляков, С.С. Гительсон, Л.С. Коврук// - М.: Колос. – 1970. – 223 с.
82. Коновалова, Т.А. Результаты применения методов амплификации нуклеиновых кислот для выявления диарогенных E.coli/ Т.А. Коновалова, А.В. Бондарева, А.Т. Подколзин и др.// Молекулярная диагностика: Сб. науч. Трудов. – М. – 2010. – Т.2. – С.348-351.
83. Конопаткин, А.А. Развитие плазматической реакции в онтогенезе поросят/ А.А. Конопаткин// Индивидуальное развитие с/х животных и формирование их продуктивности. – Киев. – 1996. – С. 24-33.
84. Корнева, Е.А. Гормоны и иммунная система/ Е.А. Корнева, Э.К. Шкинек// - Л.: Наука. – 1988. – 180 с.

85. Кост, Е.А. Справочник по клиническим, лабораторным методам исследования/ Е.А. Кост// - М.: Медицина. – 1975. – 385 с.
86. Котылев, О.А. Рекомендации по лечению и профилактике респираторных и желудочно-кишечных заболеваний молодняка с/х животных/ О.А. Котылев, Х.Н. Макаев, Г.А. Пахомов, М.Г. Нигматуллин// - Казань. – 1989. – 62 с.
87. Кашкин, К.П. Иммунная реактивность организма и антибиотическая терапия/ К.П. Кашкин, З.О. Караев// - Л.: Медицина. – 1984. – 200 с.
88. Краткое руководство по репродукции животных. Крупный рогатый скот. Часть 1 и 2. 10-е издание под ред. М. Пташинской, Н.Ю. Давыдова. MSD Animal Health – 2009. – 176 с.
89. Криштофорова, Б.В. Особенности тканевых взаимоотношений в некоторых иммунокомпетентных органах неонатальных телят/ Б.В. Криштофорова, В.В. Смоляк// Научный вестник НАУ, - 1999. - №16. – С. 113-117.
90. Криштофорова, Б.В. Статус организма и жизнеспособность новорожденных телят/ Б.В. Криштофорова, Т.Р. Коровлева, П.Н. Гаврилин// Ветеринария. – 1994. – С. 17-21.
91. Кудрявцева, А.А. Клиническая гематология животных/ А.А. Кудрявцева, Л.А. Кудрявцева// -М.: Колос. – 1974. – 399 с.
92. Кузник, Б.И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма/ Б.И. Кузник, В.Н. Васильев, Н.Н. Цыбинков. – М.: Медицина. – 1989. – 230 с.
93. Кузник, Б.И. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований/ Б.И. Кузник, В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон// - СПб.: Наука. – 1998. – 310 с.
94. Кулаков, В.В. Влияние некоторых иммуномодуляторов на функциональную активность нейтрофилов здоровых доноров/ В.В. Кулаков, Б.В. Пинегин// Иммунология. – 1997. - №5. – С. 44-47.
95. Курашвили, Т.К. Адгезивный антиген K88 ad E.coli/ Т.К. Курашвили, Н.А. Соколова// Ветеринария. – 1997. - №3. – С. 25-27.

96. Курашвили, Т.К. О серогрупповой принадлежности эшерихий, выделенных Грузинской ССР/ Т.К. Курашвили, Н.А. Соколов, И.Ф. Михайлова и др.// Ветеринария. – 1989, - №3. – С. 38-39.
97. Куриленко, А.Н. Бактериальные и вирусные болезни молодняка с/х животных/ А.Н. Куриленко, В.Л. Крупальник, Н.В. Пименов// -М.: Колос. – 2006. – 296 с.
98. Куриленко, А.Н. Колибактериоз молодняка/ А.Н. Куриленко// Ветеринария с/х животных.- 2005. - №10. – С.58-63.
99. Лазарева, Л.И. Стимуляторы иммунитета/ Л.И. Лазарева, Е.К. Алехин// - М.: Медицина. – 1985. – 256 с.
100. Лениджер, А. Основы биохимии/ А. Лениджер. Пер. с англ. В.В. Борисова// - М.: Мир. – 1985. - Т.1. – 367 с.
101. Литман, Г. Иммуноглобулины/ Г. Литман, под ред. Р. Гуда. Пер. с англ. Ю.Ю. Кусова и др.// -М.: Мир. – 1981. – 496 с.
102. Мосеева, А.И. Физиологическое состояние и неспецифическая резистентность у телят при применении препаратов тимогена, ронколейкина и нуклеиновых кислот/ А.И. Мосеева// Автореферат канд. дис. к.б.н. – Казань, 2017. – 26 с.
103. Онищенко, И.С. Распространение, биологические свойства и эпидемиологическая значение кишечной палочки серотипа O157.H7, циркулирующего среди сельскохозяйственных животных/ И.С. Онищенко, В.Ю. Коптер и др.//Матер. Международной научно-практической конференции// Краснообск.-2010. - С. 75-83.
104. Орлянкин, Б.Г. Особенности функционирования иммунной системы слизистых оболочек и стратегия специфической профилактики вирусных гастроэнтеритов/ Б.Г. Орлянкин, Т.И. Алишер// Сельскохозяйственная биология.- 2001.-№2. - С. 10-19.
105. Пацула, Ю.И. Содержание Т- и В- лимфоцитов в крови телят после введения бруцелл/ Ю.И. Пацула, Б.И. Кокдоуров// Ветеринария.-1981.-№7 .- С. 30-32.

106. Петренко, В.М. Развитие тимуса в эмбриогенезе человека и крысы/В.М. Петренко// Вопросы экспериментальной хирургии. Сб. науч.тр.-СПб.-1998. - С.189-193.
107. Петров, М.А. Формирование колострального иммунитета у животных/ М.А. Петров// Ветеринария.-2006.-№8. - С. 35-41.
108. Петров, Р.В. Иммунология/ Р.В. Петров// М.: «Медицина».-1987. – 238 с.
109. Петров, Р.В. Миелопептиды/ Р.В.Петров, А.А. Михайлова, Л.А. Фомина//-М.: Наука.-2000. – 181 с.
110. Петров, Р.В. Полиоксидоний нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия// Р.В. Петров, Р.М. Хантов, А.В. Некрасов// Иммунология-2000.-№5.- С. 24-28.
111. Петров, Р.В. Полифункциональность пептидов костного мозга/ Р.В. Петров, А.А. Михайлова, Л.А. Захарова// Патофизиология и терапия,-1986.-№1. - С. 7-12.
112. Петров, Р.В. Регуляция иммунной системы/ Р.В. Петров// Архив патологии.-М.: «Медицина».-1983.-Т.45.В4. - С. 3-11.
113. Петровская, В.Г. Адгезины энтеротоксических кишечных палочек: роль в патогенезе диарей и генетический контроль/ В.Г. Петровская, В.М. Бондаренко// Микробиология, энзимология и иммунология.-1990.-№5. - С. 110-117.
114. Петрянкин, Ф.Г. Иммунобиология комплекса «мать-плод-новорожденный» у животных/ Ф.Г. Петрянкин// Чебоксары-2008. -72 с.
115. Петрянкин, Ф.Г. Болезни молодняка животных/ Ф.Г. Петрянкин// СПб.: Лань -2014. - 352 с.
116. Пирожков, М.К. Антигенная структура энтерогенных штаммов эшерихий, возбудителей колибактериоза поросят/ М.К. Пирожков, И.Н. Терайко, О.А. Тугаринов, Т.И. Исхакова// Сб. трудов ВГНКИ// -М.-1986. - С. 25-29.
117. Пирожков, М.К. Влияние состава питательной среды на образование эшерихиями адгезивных антигенов/ М.К. Пирожков// Международная

Всесоюзная конференция «Эпизоотология, эпидемиология, средства диагностики, терапии и специфической профилактики болезней, общих для человека и животных»// Львов.-1988.-С. 365.

118. Пирожков, М.К. Влияние состава питательной среды на синтез адгезивных антигенов и термолабильного энтеротоксина эшерихий/ М.К. Пирожков, О.А. Тугаринов// Сбор.науч.трудов ВГНКИ.- М.-1988. - С. 31-38.

119. Пирожков, М.К. Роль веротоксинпродуцирующих эшерихий в желудочно-кишечных заболеваниях человека и животных/ М.К. Пирожков, О.А. Тугаринов, Ю.А. Малахов// Совершенствование методов контроля стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов: Доклад Всесоюз. науч. конфер.-М.-2001. - С. 43-44.

120. Плященко, С.И. Естественная резистентность организма животных/ С.И. Плященко, В.Т. Сидоров// -Л.: Колос.-1979. – 184 с.

121. Полетаев, А.Б. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза)/А.Б. Полетаев, С.Г. Морозов, И.Е. Ковалев// -М.: Медицина.-2002. -168 с.

122. Поляков, О.А. Изыскание ускоренного метода идентификации эшерихий// О.А. Поляков, Н.И. Евглевская// Ветеринария.-1983.-№6.- С. 71-72.

123. Попов, Е.И. Новый антиген адгезии эшерихий – возбудителей колидиареи телят/ Е.И. Попов, Е.А. Светоч// докл. Всесоюз.научн.конф.: Совершенствование методов гос.контроля вет.просп.-М.-1991. – С. 210-211.

124. Прокопенко, Л.Г. Обмен иммуноглобулинов/ Л.Г. Прокопенко, М.Н. Рович-Щербо// -М.: «Медицина»-1974. - 224 с.

125. Рево, М.В. Ветеринарная микробиология/ М.В. Рево, М.Д. Жукова// - М.: Сельхозгиз-1958. - 456 с.

126. Рогожин, В.В. Биохимия молока и мяса/ В.В. Рогожин// - Спб. ГИОРД - 2012. -456 с.

127. Ройтт, А. Иммунология/ А. Ройтт, Дж. Бростофф, Д. Миел// Пер. с англ. –М.: «Мир»-2000. – 592 с.

128. Романенко, В.Ф. Инфекционные желудочно-кишечные болезни свиней/ В.Ф. Романенко// -М.: Колос - 1984. -158 с.
129. Садилов, В.Е. Профилактика инфекционных болезней крупного рогатого скота/ В.Е. Садилов// -М.: Россельхозиздат. - 1982. – 174 с.
130. Светоч, Э.А. Факторы патогенности возбудителей эшерихиозов сельскохозяйственных животных/Э.А. Светоч// Автореф. дис. д.вет. наук.-М.-1992. - 42 с.
131. Сергеев, В.А. Иммунная система слизистых: концепция общности и механизм функционирования/ В.А. Сергеев, Т.И. Актер, Г.Г. Рухадзе и др.// Вопросы иммунологии.-1988.- С. 382- 402.
132. Середина, А.Д. Иммуностимуляторы. Классификация, характеристика, область применения (обзор)/ А.Д. Середина, В.С. Кропотов, М.М. Зубаиров// Сельскохозяйственная биология. – 2001.-№4.- С. 83 - 86.
133. Сетдилов, Р.А. Изучение профилактической эффективности субъединичной противо -колибактериозной вакцины в неблагополучном по эшерихиозу телят в хозяйстве/ Р.А. Сетдилов// Ученые записки КГАВМ – 2015. – Т.221(І). – С. 201 - 204.
134. Сидоренко, Н.М. Профилактика и неонатальная терапия острых расстройств пищеварения у телят/ Н.М. Сидоренко// Профилактика и лечение болезней сельскохозяйственных животных.-1986.- С. 22-23.
135. Сидоров, В.Т. Естественная реактивность телят при желудочно-кишечных заболеваниях/ В.Т. Сидоров// Генетическая устойчивость сельскохозяйственных животных к заболеваниям.-М.-1983.- С. 41-43.
136. Сидоров, В.Т. Показатели неспецифической реактивности организма телят молочного периода в условиях комплекса/ В.Е. Сидоров, А.П. Смелова, А.М. Романова и др.// Межвед. сб. трудов Белорусского НИИ.- Минск.-1982.- вып.2.-С. 74-78.
137. Сидоров, М.А. Иммунный статус и инфекционные болезни новорожденных телят и поросят/ М.А. Сидоров, Ю.Н. Федоров, О.М. Савич/ Ветеринария.-2006.-№11. - С. 3-5.

138. Сидоров, М.А. Колибактериоз (колиинфекция, колидиария) новорожденных телят// М.А. Сидоров// ВИНТИ. Серия животноводство и ветеринария: инф.бол. при пром. скотоводстве. –М.: -1980.-Т.13.- С. 114-142.
139. Сидоров, М.А. Основы профилактики болезней новорожденных телят и поросят/ М.А. Сидоров// Ветеринария.-1987.-№2. - С. 10-12.
140. Сидоров, М.А. Основы профилактики желудочно-кишечных заболеваний новорожденных телят/ М.А. Сидоров, В.В. Субботин// - Ветеринария.-1998.-№1. - С. 3-7.
141. Сидоров, М.А. Профилактика колибактериоза новорожденных телят/ М.А. Сидоренко// Ветеринария.-1981.-№3. - С. 41-43.
142. Сидоров, М.А. Способы повышения сохранности новорожденных телят/ М.А. Сидоров, Х.И. Давлиханов// Ветеринария.-1988.-№9. - С. 11-12.
143. Симонян, Г.А. Словарь ветеринарных гематологических и цитоморфологических терминов/ Г.А. Симонян// -М.: -1989. – 108 с.
144. Смирнов, В.С, Тимоген в животноводстве и ветеринарии/ В.С. Смирнов// -СПб. -2005. -36 с.
145. Соколова, Н.А. Адгезивные антигены и энтеротоксины эшерихий, патогенных для молодняка сельскохозяйственных животных/ Н.А. Соколова, Н.И. Евглевская, Т.К. Курашвили и др.// Ветеринария.-1989.-№5.-С. 33-35.
146. Спиридонов, Г.Н. Желудочно-кишечные заболевания новорожденных телят в условиях производственных комплексов и разработка лечебно-профилактических мероприятий/ Г.Н. Спиридонов// Ветеринарный врач.-2007.- №2. - С. 26-29.
147. Справочник. Лабораторные исследования в ветеринарии. Бактериальные инфекции/ Под ред. Б.И. Антонова.// -М.: Агропромиздат. -1986. - 352 с.
148. Степанюк, В.Д. Эпизоотологический словарь/ В.Д. Степанюк, В.П. Литвин. Под.ред. В.И. Ротова// Киев,-1976. -120 с.

149. Стрельченко, С.А. Тест-системы для выявления веротоксинов *E.coli* и антител к ним в сыворотке крови животных/ С.А. Стрельченко, М.К. Пирожков// Ветеринария-2010.-№4. - С. 54-57.
150. Субботин, В.В. Желудочно-кишечные болезни поросят с симптомокомплексом диареи. Причины, профилактика и терапия/ В.В. Субботин// Ветеринария-2005.-№3. - С. 5-7.
151. Субботин, В.В. Основные элементы профилактики желудочно-кишечной патологии новорожденных животных/ В.В. Субботин, М.А. Сидоров// Ветеринария.-2001.-№4. - С. 3-7.
152. Сухарев, Ю.С. Гипериммунная сыворотка к энтеротоксинам *E.coli*/ Ю.С. Сухарев// Ветеринария-1994.-№8. - С. 21-23.
153. Тимаков, В.Д. Микробиология / В.Д. Тимаков// -М. «Медицина». – 1973. – 432 с.
154. Тугаринов О.А. Колибактериоз/ О.А. Тугаринов. Инфекционные болезни животных. Справочник. Под ред. Д.Ф. Осидзе// - М. Агропромиздат – 1987. - С. 203-211.
155. Тугаринов, О.А. Колибактериоз телят и ягнят/ О.А. Тугаринов // Справочник инфекционных болезней животных. - М. Агропромиздат – 1987. - С. 204-207.
156. Тугаринов, О.А. Факторы вирулентности энтеропатогенных эшерихий и питательные среды/ О.А. Тугаринов, М.К. Пирожков, Т.И. Исхакова// Сб. научных трудов «Профилактика специфических средств защиты животных и методы контроля биопрепаратов» - М. – 1991. – Т.53. – С. 17-24.
157. Усенко, В.И. Определение физико-химических свойств и биологической активности высокоразбавленных растворов полиоксидония и их влияние на иммуногенез/ В.И. Усенко и др.// Ветеринарный врач. –Казань. – 2016. -№5. – С.21-26.
158. Ушкалов, В.А. Факторы патогенности *E.coli*, выделенных от телят/ В.А. Ушков, А.Н. Головкин// Ветеринария. – 1992. -№4. – С. 23-24.

159. Федоров, Ю.Н. Иммунодефициты крупного рогатого скота: характеристика, диагностика и пути коррекции/ Ю.Н. Федоров// Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2009. - №3. – С. 4-8.
160. Федоров, Ю.Н. Иммунологические основы и профилактические рекомендации по сохранению телят в первые дни жизни/ Ю.Н. Федоров// Ветеринария. – 1988. - №1. – 8с.
161. Федоров, Ю.Н. Иммунопрофилактика болезней новорожденных телят/ Ю.Н. Федоров// Ветеринария. – 1996. - №11. – С.10-11.
162. Фомина, Н.Ф. Возрастная анатомия лимфоидных органов птиц и млекопитающих в сравнительном аспекте/ Н.Ф. Фомина, С.Б. Селезнева// Эколого-экспериментальные аспекты функционирования природной и возрастной морфологии птиц. – Воронеж. -1989. – С. 147-150.
163. Фурович, А.И. Профилактика и лечение колибактериоза новорожденных телят/ А.И. Фурович, В. Зысна// Новости вет.форм.мед. – 1988. – Т.4. - №1. – С.6-8.
164. Хавинсон, В.Х. Пептидные биорегуляторы и стероиды / В.Х. Хавинсон, В.Н. Анисимов// -СПб.: Наука. – 2003. – 223 с.
165. Хавинсон, В.Х. Тимоген / В.Х. Хавинсон, Н.В. Синкевич, С.В. Серый// СПб. - 1991. - 46 с.
166. Хаертдинов, Р.А. Белки молока/ Р.А. Хаертдинов, М.П. Афанасьев, Р.Р. Хаертдинов/ - Казань.-«Идел- Пресс» - 2009. – 256 с.
167. Хазипов, Н.З. Биохимия животных с основами физколлоидной химии/ Н.З. Хазипов, А.А. Аскарлова, Р.Т. Тюрикова// Под ред. Н.З. Хазипова. – М.:Колос. – 2010. – 328 с.
168. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии: диагностика заболеваний иммунной системы/ Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Яремин// Изд. ГЭОТАР.Медиа.- М. – 2009. – С. 108-111.
169. Хаитов, Р.М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения/ Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин// Иммунология, - 2000. - №5. – С. 4-7.

170. Харитонов, Л.В. Участие аминокислот в формировании естественной резистентности телят// Л.В. Харитонов, В.В. Ванюхин, В.И. Великанов и др// Труды ВНИВИ ФБ и П – Боровск. – 2003. – Т.42. – С. 35-38
171. Харитонов, Л.В. Влияние препаратов на функциональное состояние и неспецифическую резистентность организма телят/ Л.В. Харитонов, Д.Е. Пронькин, В.И. Великанов// Труды ВНИВИ ФБ и П – Боровск. – 2002. – Т.41. – С. 83-96.
172. Чекишев, В.М. Зависимость резистентности телят от уровня колострального иммунитета/ В.М. Чекишев, В.М. Васильев, А.И. Кайнов// Ветеринария. – 1983. - №11. – С. 25-28.
173. Чеснокова, В.Н. Эндокринная регуляция иммуногенеза/ В.Н. Чеснокова// - Киев.: Здоровья. – 1979. – 160 с.
174. Чеснокова, В.Н. Эндокринная функция тимуса и его связь с другими железами/ В.Н. Чеснокова, Л.К. Иванова, Е.В. Грунтенко// Успехи современной биологии. – 1984. – Т.97. - №3. – С. 435-446.
175. Шабашова, Н.В. Иммуитет, иммунная система и профилактика инфекционных и неинфекционных заболеваний/ Н.В. Шабашова// - СПб.: Изд. политех. унив. – 2013. -118 с.
176. Шарабрин, О.И. Коронавирусный энтерит (неонатальная диарея) новорожденных телят/ О.И. Шарабрин// Справочник инф.биол. животных. – М.:Агропромиздат. – 1998. – С. 48-50.
177. Шахов, А.Г. Повышение эффективности специфической профилактики факторных инфекций путем коррекции антиоксидантного и иммунного статуса коров и телят/ А.Г. Шахов и др.// Ветеринарная патология. – 2005. - №3. – С. 84-89.
178. Шесточенко, М.А. Профилактика инфекционных болезней молодняка/ М.А. Шесточенко, Л.А. Таранова, В.И. Косенко// - М.: «Колос». – 1983. – 82 с.
179. Шибалова, Т.А. Использование цитокинов в ветеринарной медицине/ Т.А. Шибалова, С.А. Катминский, А.С. Симбирцев и др// Новые

фармакологические средства в ветеринарии: Доклад 2-ой международной межвузовской научно-практической конференции. –М. – 1990. – С. 81-82.

180. Шляхов, Э.Н. Иммунология, иммунодиагностика, иммунопрофилактика инфекционных болезней/ Э.Н. Шляхов// - Кишинев. Изд. «Карта Молдовеняска» - 1917.- 424 с.

181. Эльце, К. Болезни молодняка сельскохозяйственных животных/ К. Эльце, Х. Мейер, Г.В. Штейнбах// -М.: «Колос». – 1977. – 286 с.

182. All-Charrakh, A. Prevalence of vetotoxine – producing Escherichia coli (VTEC) in a survey of clarity cattle in Vajaf, Iraq/ A. All-Charrakh, All-Muhana// Iranian journal of Microbiology – 2010/ - v.2. -№3. - P.130-136.

183. Anon, S.T. New approaches to an old problem/ S.T. Anon// Pig Farmg. - 1984. – v.14 - №6. – P.26-32.

184. Bosten, A. et.ol. Relationship between Fe receptors, Antigen- binding Sites on T and B Cells, and H-2 Complex-associated Determinants/ A. Bosten, I.F.A.P. Miller, R. Abracham// I.esp. med. -1975. – v.141. – P. 547-560.

185. Carr, I. The biology of macrophages/ I. Carr// Clin. and invest. med/ - 1978/ - v.1/ - №2. – P.59-69.

186. Codens, A. Erythrocyte and Proteine Intestinal Glycospingolipids Recognized by F4 Fimbriae of Enterotoxigenic Ecsherichie coli/ A. Codens, E. Valis, I. Benktander et al.// Plos one. – 2011/ - 6(9). – P.23-30.

187. Contrepolis, M. Frequence oles pili FY ef K-99 parmi oles gouches de Escherihie coli issoles ole veaux dir rheiques en France/ M. Contrepolis, I.H. Martel, C. Berdaes ef al.//Ann. Rech. vet. – 1985. – v.16. - №1. – P.25-28.

188. Coutrapois, M. Vaccination anti K-99 et profession cloistral des veorux in fetes experimentalement avec Escherichia coli K-99/ M. Coutrapois, I.P. Girardean, H.C. Dubarquieretol// Ann. Rech. vet. – 1985. – v.16. - №1. – P.41-46.

189. Coutrapois, M. Vaecination anti-K99 et protection colostrale des veaux in fectes experimentalement avec Eseherichia coli K99/ M. Coutrapois, I.P. Girardean, H. C. Dubaurquier et al.// Ann. Rech. vet. – 1985. – v.16. - №.1. – P.41-46.

190. Darham, P.J.K. Viruses and viruses like particles during examination of feces from sows and piglets with diarrhea// *Candd. Veter.I.* – 1989. – 30,11. – P.876-881.
191. Dastmalchi, S.H. Characterization of shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) in feces of healthy and diarrheic calves in Urmia region, Iran/ S.H. Dastmalchi, N. Agremlon// *Iran journal of Microbiology.* – 2012. – v.4. - №2. –P.63-69.
192. Deschaux, P. The thymus: key organ between immunologic and endocrinologic system/ P. Deschaux, M. Ronabhia// *Ann.,N.Y. Acad. Sei.* – 1987. – v.496. – P.49-55.
193. Dicardo, F.I. On the ponent of zymosan/ F.I. Dicardo, I. K. Fiore// *Science.* – 1958. – v.127. – P. 756-757.
194. Ewans, M.G. Prevalence of K88, K99, and 987P pili of *Escherichia coli* in neonatal pigs with enteric colibacteriosis/ M.G. Ewans, G.Z. Waxber, I.P. Newman// *Am. I. vet. Res.* – 1986. – v.47. - №11. – P.2431-2434.
195. Fabri, Z. Nervous tissue as an immune compartment: The divalent of the immune response in the CNS/ Z. Fabri, C. S. Raine, M.N. Hart// *Immanuel. Today.* – 1994. –v.15. - №5. – P.218-224.
196. Fairbrother, I. M. New fimbrial antigen from *E. coli* serogrup 0115 strains isolateu from peglets with diarrhea/ I.M. Fairbrother, R. Lallier// *Infect. Immun.* – 1986. – v51. - №1. – P.10-15.
197. Francis, D.H. Production of K88, R99, and 987P antigens by *Escherichia coli* cultured on synthetic and complex media/ D.H. Francis, G.A. Remmers, P.S. Dezeew// *I. of clinical microbiology.* – 1982. –v.15. - №1. – P. 11-183.
198. Geene, Y.I. De kwaliteit van het colostrum in relatie tot neonatal oliaree bij kolveren tengevolge van enteropathogene *Escherichia coli*/ Y.I. Geene// *Tigdschr. diergeneesk.* – 1985. –T.110. - №9. – P. 345-355.
199. Girard, F. Interactions of typical and atypical enteropathogenic *Escherichia coli* strains with the calf intestinal Mucosa Ex vivo/ F. Girard, F. Dniva, M. P. Strevens, O. Frankel// *Applies and Environmental Microbiology.* – 2009. –v.75. -№18. – P.591-595.

200. Gorezgnski, R.M. Bceel Heferogenecity – Difference tes Responoling to T Dependent and Indigendent Antidenes/ R.M. Gorezgnski, M. Feldman// Cell. Immunol. – 1975. - №18. – P.88-97.
201. Grumel, F.C. Genetic Control of the Immune Response/ F.C. Grumel// Amer. I. Clin. Path. – 1975/ - №63. -P.646-655.
202. Hariharan, H. Antibiotic resins trance among enterotoxigenie Escherichia coli from calves with diarrhea/ H. Hariharan, M. Colves, D. Poole// Com. vet.y. – 2004. - №45. – P.605-606.
203. Hoblet, K.H. Study of porcine past-weaning diarrhea involving K88 hemolytic Escherichia coli/ K.H. Hoblet, E.M. Kohler, H.J. Saif// Am. y. veter. Res. – 1986. – v.47. - №9. – P.1910-1912.
204. Karmali, M.A. Infection by Verocytotoxin – Producing Escherichia coli/ M.A. Karmali// clinical Microbiology Reviewes. – 1989. – v.2. - №1. – P. 15-38.
205. Kim, I. Colostral Mit chauf nahme neugeborener Kalber in der Mutterkuhaltung/ I. Kim, F Schmidt, H. Langhals [et al.] // Geitshrizift. F. Tierzuchtang guchtungs Biologie. – 1983. – Bolf.100. - №3. – s.187-195.
206. Lentsch, R.M. Vaccination against enferotoxigenic E.coli infection/ R.M. Lentsch, D. E. Bozdt// Mod. vet. Pract. – 1983. – v.9. - №9. – P.729-730.
207. Lincoff, W.D. The bovike Kement System. In: The ruminant immuns system/ W.D. Lincoff, R.P. Triglis. – Ed. by Butler i.e. – 1981. – 34. -P.433.
208. Moon, H. W. Pathogenic relationships of rotavirusand Escherichia coli and other agents on mix infections in calves/ H.W. Moon, A.W. Meclurkin, R.E. Isacson ef. I. Am. vet. med. Ass. – 1978. – v.173. – P.577-583.
209. Ogilvie, T.H. Laboratory diagnosis of enteropatogenic Escherichia coli in calves/ T.H. Ogilvie, R.A. Curtis, D.G. Better, G.K. Maclead// Can. vet.y. – 1982/ - v.23. m-P.307.
210. Pearson, G. The pathogenesis of eateriescolibaeillasis in neonatal unsullied calves/ G. Pearson ef. ol.// I. vet. Res. – 1979. –v.105. - № 8. – P.159-164.

211. Pearson, G. Ultrastructural changes in small intestinal epithelium of neonatal pigs infused with pigs rotavirus/ G. Pearson, M. Mentality// *Acch. Virol.* – 1979. – v.59. - №1. –P. 127-136.
212. Pierazd, D. 0157:H7 and 0104:H4 vero / siga toxinproducing *Escherichia coli* ant breaks: respective role f cattle and humans- D. Pierazd, H.D. Greve, F. Heasebrauk, H.Y. Mainil// *Veter. Research.* – 2012/ - v.43. - №13. –P.1-12.
213. Pierpaoli, W. Role of the thymus in programming functions/ W. Pierpaoli, H.O. Besedovsky// *Clin. Exp. Immunol.* – 1975. - v.20. - №2. – P.323-328.
214. Renoux, G. L'immunopharmacologie au service d'immunotherapie/ G. Renoux// *Nouv. Presse med.* – 1980. – v.9. – P.1633-1636.
215. Reynolds, D.I. Microbiology of calf diarrhoea in Scotland/ D.I. Reynolds, I.H. Morgan, N. Chanter et al. // *Veterinary Record* et al. – 1986. – v.119. – P. 34-39.
216. Rollinghoff, M. Interleukin ihre rolle und Wirkung be der immunologischen Adwecherreaction/ M. Rollinghoff// *Allergologic*, - 1983. – v.6. - №11. – P. 397-400.
217. Shaw, D.I. Shedding patterns of verocytotoxin producing *Escherichia coli* strains in a cohort of calves and their dams on a Scottish beef farm/ D.I. Shaw, C. Jenkins, M.C. Pearee et.al.// *Appl. Environ. Microbiol.* – 2004. – v.70. - №12. – P.7256-7465.
218. Snodgrass, D.R. Aetiology of diarrhoea in young calves/ D.R. Snodgrass, H.R. Terzolo, D. Sherwood et.al.// *Vet. Rec.* – 1986. - №2. - P 31-34.
219. Spangelo, B.L. Biology and chemistry of thy masin peptides. Modulators of immunity and neuroendocrine circuits/ B.L. Spangelo, N. R. Hall, A.L. Goldstein// *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1987. – v.496. – P.196-204.
220. Stokes, C.R. Immunology on the porcine gastrointestinal tract/ C.R. Stokes, M. Bailey, A.D. Wilson// *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 1994. - №43. – P.143-150.
221. Stott, G. H. Selective absorption of immunoglobulin M in the newborn calf/ G. H. Stott, B.E. Monefee// *J. Dairy Sci.* – 1978/ - v. 61. № 4. – P. 461-466.
222. Tizard, I. *Veterinary Immunology*/ I. Tizard// Philadelphia. London. Toronto. – 1987. – 483 p.

223. Tzipori, S. The etiology and diagnosis of calf diarrhea/ S. Tzipori// Vet. Rec. – 1981. – v.108. -№24. – P.510-515.

224. Varshney, B.C. Develop meant of monoclonal antibody – based co agglutination test to detect enterotoxigenic Escherichia coli isolated from diarrheic isolated from diarrhetic neonatal calves/ B.C. Varshney, N.M. Ponnamma, P.A. Sarkar et. al.// Y. of veterinary Sc. – 2007. – v.8. - №1. – P.61-65.

225. Zijderveid, F. G. The ELISA as a diagnostic tool for the olection of enteratoxigenic strain E. coli (etec) in pig fauns/ F.G. Zijderveid, M.I.A. von Nabuurs, h. Ham ef. al.// Proceedings – 1984. – 80 p.

7. СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 – Материалы, объекты и объем исследований

Таблица 2 – Обобщенные данные по скотоводству Бугульминского района за 2016 год

Таблица 3 – Результаты бактериологических и вирусологических исследований патологического материала

Таблица 4 – Биологические свойства выделенных культур E.coli от телят

Таблица 5 – Морфо-биохимические показатели крови сухостойных коров

Таблица 6 – Показатели резистентности сухостойных коров

Таблица 7 – Показатели естественной резистентности новорожденных телят

Таблица 8 – Влияние циклофосфана на гематологические показатели крыс

Таблица 9 – Гематологические показатели крыс на фоне применения «Стимулина»

Таблица 10 – Морфологический состав крови сухостойных коров за 3-7 дней до отела

Таблица 11 – Биохимические показатели крови и резистентность сухостойных коров на фоне применения «Стимулина»

Таблица 12 – Морфологический состав крови новорожденных телят

Таблица 13 – Биохимический состав крови новорожденных телят

Таблица 14 – Показатели неспецифической резистентности в крови новорожденных телят

Таблица 15 – Титры специфических антител и бактерицидная активность сывороток крови телят

Таблица 16 – Морфологические показатели крови телят на фоне применения иммуномодуляторов

Таблица 17 – Показатели неспецифической резистентности телят при применении тимогена и «Стимулина»

Таблица 18 – Росто-весовые показатели телят

Таблица 19 – Титры специфических антител сывороток крови коров

Таблица 20 – Содержание специфических антител в молозиве коров и сыворотках крови телят

Таблица 21 – Превентивная активность сывороток крови коров

Таблица 22 – Влияние на воспроизводство скота системы мероприятий

8. ПРИЛОЖЕНИЯ

Список приложений

- № 1. Временные ветеринарные правила по применению Стимулина
- № 2. Система мероприятий по улучшению воспроизводства крупного рогатого скота
- № 3. Акт о применении препаратов «Стимулин» и «Фераминовит» в ООО «Рассвет» Бугульминского района РТ.
- № 4. Справка о внедрении результатов исследований Сайфутдинова Р.Ф. в ООО «Колос» Бугульминского района Р.Т.
- № 5. Справка о внедрении инновационного препарата «Стимулин» и результатов исследования Сайфутдинова Р.Ф.