

УДК 612.017.1:615.37:615.03

16.00.00 Ветеринарные науки

**ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ МЕЛКИХ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ И ИХ КОРРЕКЦИЯ МУРАМИЛДИПЕПТИДАМИ**

Колесникова Наталья Владиславовна  
д-р биол. наук, профессор  
SPIN-код: 9685-7584  
*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия*  
350064, г. Краснодар, ул. Седина, 4  
E-mail: [nvk24071954@mail.ru](mailto:nvk24071954@mail.ru)

Кощаев Андрей Георгиевич  
д-р биол. наук, профессор  
SPIN-код: 8508-1224  
E-mail: [kagbio@mail.ru](mailto:kagbio@mail.ru)  
*Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина, Краснодар, Россия*

Гурьянова Светлана Владимировна  
канд. биол. наук;  
SPIN-код: 6722-8695  
*Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, Москва, Россия; АО Пептек, Москва, Россия*  
E-mail: [svgur@mail.ru](mailto:svgur@mail.ru)

Революционные открытия последних лет в иммунологии доказали, что в защите от инфекций и биологической агрессии ведущую роль играет врожденный иммунитет, который обуславливает запуск и последующую работу специфического адаптивного иммунитета. Сегодня хорошо известно, что практически любая патология животного затрагивает иммунную систему и формирует иммунный дисбаланс, приводящий к хронизации патологического процесса, к частому его рецидивированию и к развитию разного рода осложнений. Вторичные иммунодефицитные состояния широко распространены и отличаются многочисленными этиологическими факторами возрастной, алиментарной, лекарственной, инфекционной и опухолевой природы, что приводит к повышенной восприимчивости животного к различным патогенным факторам на фоне ослабления организма. Осознание роли иммунологических нарушений в патогенезе целого ряда заболеваний привело к необходимости использования в ветеринарной практике лекарственных препаратов, способных направленно воздействовать на иммунную систему животного по известному молекулярному механизму, сочетать его безопасность с высокой клинической эффективностью. В этом отношении перспективны иммуномодуляторы микробного происхождения, что обусловлено знаниями в области механизмов распознавания врожденной им-

UDC 612.017.1:615.37:615.03

Veterinary sciences

**SECONDARY IMMUNODEFICIENCIES OF SMALL PETS AND THEIR CORRECTION USING MURAMYLDIPEPTIDE**

Kolesnikova Nataya Vladislavovna  
Dr.Sci.Biol., professor  
SPIN-code: 9685-7584  
*Kuban state medical University, Krasnodar, Russia*  
350064, Krasnodar, Sedina St., 4  
E-mail: [nvk24071954@mail.ru](mailto:nvk24071954@mail.ru)

Koshchaev Andrey Georgievich  
Dr.Sci.Biol., professor  
SPIN-code: 8508-1224  
E-mail: [kagbio@mail.ru](mailto:kagbio@mail.ru)  
*Kuban State Agrarian University named after I.T. Trubilin, Krasnodar, Russia*

Guryanova Svetlana Vladimirovna  
Cand.Biol.Sci.  
SPIN-code: 6722-8695  
*Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia; AO Peptek, Moscow, Russia*  
E-mail: [svgur@mail.ru](mailto:svgur@mail.ru)

The revolutionary discoveries of recent years in immunology has proved that protection from infections and biological aggression leading role played by innate immunity, which leads to the launch and subsequent work of specific adaptive immunity. Today, it is well-known that almost any pathology of the animal affects the immune system and creates an immune imbalance, leading to development of chronic pathological process, frequent relapses and to the development of different kind of complications. Secondary immunodeficiency states are widely distributed and differ in many etiological factors age, nutritional, medicinal, infectious and neoplastic nature, which leads to increased susceptibility of animal to various pathogenic factors, the weakening of the body. Awareness of the role of immunological disorders in the pathogenesis of a number of diseases has led to the need use in veterinary medicines that are aimed to influence on the immune system of the animal at the known molecular mechanism, to combine safety with high clinical efficacy. In this respect, a promising immunomodulators of microbial origin, due to the knowledge of the recognition mechanisms of the innate immune system such as bacteria as a whole, separate structural units, including mini-optimal biologically active fragments. This review is dedicated to one of the immunomodulator of microbial origin – which is an analog of biologically active fragment of muramyldipeptide of bacterial cell walls – glucosaminylmuramildipeptide (GMDP),

мунной системой как бактерии в целом, так отдельных ее структурных единиц, включая минимальные биологически активные фрагменты. Настоящий обзор посвящен одному из иммуномодуляторов микробного происхождения – аналогу биологически активного фрагмента мурамилдипептида клеточной стенки бактерий – глюкозаминилмурамилдипептиду (ГМДП), являющемуся действующим началом зарегистрированного в России в виде готовой лекарственной формы с торговым названием Гликопин для применения в ветеринарной практике. Препарат показал высокую эффективность при использовании его у кошек, собак, декоративных грызунов и хорьков при инфекциях бактериальной и вирусной этиологии; онкологических заболеваниях; с целью повышения естественной резистентности организма молодых и старых животных; усиления эффективности вакцинации у ослабленных животных; уменьшения поствакцинных осложнений; уменьшения стрессового состояния при транспортировке и различных зооветеринарных обработках; травмы и оперативные вмешательства (для стимуляции процессов репарации и регенерации тканей); профилактика иммунодефицитов новорожденных животных; сокращение инволюционных послеродовых процессов в матке. Анализ данных литературы позволяет считать важным итогом иммунологических открытий последних лет изменение взглядов на вопрос лечения инфекционных болезней и роли лекарственных препаратов, как активаторов врожденного иммунитета, среди которых важную роль играет синтетический аналог мурамилдипептида (ГМДП) – лекарственный препарат с известным молекулярным механизмом действия

Ключевые слова: ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ, ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ, ИММУНОТЕРАПИЯ, МУРАМИЛДИПЕПТИДЫ

Doi: 10.21515/1990-4665-131-049

which is the active substance of registered in Russia drug with the trade name Glicopin for use in veterinary practice. The drug showed high efficiency when used in cats, dogs, rodents, ferrets with infections of bacterial and viral etiology; cancer; with the aim of improving the natural resistance of the organism of young and old animals; enhance the effectiveness of vaccination in immunocompromised animals; post-vaccine reduce complications; reduce stress financial position, such as during transportation and various veterinary treatments; injuries and on-line intervention (for stimulation of repair processes and tissue regeneration); prevention of immunodeficiency in newborn animals; the reduction of postpartum involucional processes in the uterus. Analysis of literature data allows us to consider an important outcome of immunologic discoveries of recent years is the change of views on the question of the treatment of infectious diseases and the role of drugs as activators of innate immunity, among which an important role is played by a synthetic analogue of muramyl dipeptide (GMDP) is a drug with a known molecular mechanism of action

Keywords: INNATE IMMUNITY, SECONDARY IMMUNODEFICIENCY, IMMUNOTHERAPY, MURAMYLDIPEPTIDE

Приобретенные иммунные нарушения являются вторичными состояниями по отношению к факторам, их вызывающим. Нарушения в работе иммунной системы животных, возникают на фоне опухолевых процессов, после перенесенных инфекций, после заражения некоторыми видами вирусов и действия других эндогенных факторов или факторов окружающей среды. Вторичные иммунодефициты (ИДС), как правило, наблюдаются у взрослых животных и подвергаются иммунокоррекции, что отличает их от наследуемых иммунодефицитов [19, 21, 29].

Вторичные ИДС гораздо более распространены, а их этиология, наряду с физиологической (возрастной) иммунной недостаточностью, зачастую обусловлена действием инфекционных агентов (парвовирусная инфекция у собак, вирус чумы собак, вирус панлейкопении и лейкемии кошек, вирус иммунодефицита кошек, демодекоз, эрлихиоз и системные грибковые болезни); опухолевых образований; лекарственных субстанций (кортикостероиды, противоопухолевые препараты, иммунодепрессанты, антибиотики, сульфаниламидные препараты); эндогенных гормонов (гиперадренкортицизм, дефицит соматотропного гормона, инсулина, гиперэстрогения); а также являться следствием негативных факторов окружающей среды (радиация); нарушения питания или санитарных норм содержания; повышенной восприимчивости животного к различным факторам на фоне ослабления организма [7, 12, 30].

Заболевания и состояния, сопровождающиеся иммунологической недостаточностью, чаще всего проявляются повторяющимися бактериальными, вирусными, грибковыми инфекциями или инфекциями смешанной этиологии. При этом длительные вялотекущие воспалительные процессы различной локализации могут быть инертными к проводимой терапии, что значительно повышает риск развития осложнений вплоть до гибели животного [12]. Зачастую иммунные нарушения сопровождаются потерей веса животного, ухудшением волосяного покрова и развитием оппортунистических заболеваний [7, 12, 20, 30].

В виду того, что основным способом заражения вирусным иммунодефицитом кошек или вирусом лейкемии кошек являются укусы (через слюну), то группу риска по развитию вирусиндуцированных иммунодефицитов составляют взрослые некастрированные коты (наиболее предрасположенные), а также кошки с постоянным доступом к выходу на улицу [22, 23]. Кроме того, отсутствие на данный момент вакцины от вирусного иммунодефицита кошек или от вирусной лейкемии кошек [12] существенно

повышает риск инфицирования и развития иммунной недостаточности. Среди собак некоторые породы являются более подверженными иммунным нарушениям (бигли, шарпеи, бассетхаунды, британские спаниели) [25]. В отличие от кошек и людей, у собак практически не встречаются вирус-индуцированные нарушения иммунитета, однако собаки более предрасположены к формированию вторичной иммунной недостаточности, связанной с возрастом, опухолями, неправильным питанием (истощением), стрессами (особенно служебные, выставочные, племенные животные, животные, часто переезжающие или же переживающие смену хозяев). Довольно часты нарушения иммунитета, вызванные интоксикацией организма вследствие отравления или терапией определенными лекарствами – например, противоопухолевые препараты, эстрогены, и др. [25].

Между тем наибольшее опасение вызывают вирус-индуцированные нарушения в иммунной системе (вирус-индуцированный иммунодефицит кошек – FIV), имеющие тенденцию протекать без каких-либо характерных симптомов, в результате чего инфицированные животные могут в течение долгого времени быть бессимптомными носителями и распространять заболевание в популяции [7, 12, 30]. Иммуносупрессия, вызываемая вирусами, приводит к истощению лимфоидной ткани (вирус чумы собак), развитию лимфоидных опухолей (вирус лейкемии кошек), а также к чрезмерному образованию циркулирующих иммунных комплексов (вирус инфекционного перитонита кошек). Отмечено, что при вирус-индуцированной иммуносупрессии замедляются репаративные (заживление ран) и общие восстановительные процессы, однако животные с «вирусной» иммуносупрессией крайне редко умирают непосредственно от вируса – гораздо чаще их гибель связана с оппортунистическими инфекциями ЦНС, респираторного тракта, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [23, 26].

Сегодня известна вторичная иммунная недостаточность, ассоциированная с *Eperythrozoonosis*, *Trypanosomiasis*, *Demodex canis* и *Ehrlichia* spp. [28]. Наибольший интерес представляют случаи генерализованного демодекоза, что связано не только с распространенностью заболевания в популяции и этиологическими генетическими дефектами, но и с выраженными Т-клеточными нарушениями иммунитета [27]. Известно, что развитие демодекоза у собак может возникать на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии, опухолевых образований и может быть связано с наличием эндокринной патологии у животных – гипердренокортицизма, гипотиреоза и сахарного диабета [18].

Наряду с нарушениями клеточного иммунитета довольно часто наблюдается приобретенный дефицит гуморальных защитных факторов. Так у взрослых животных количественный дефицит иммуноглобулинов наблюдается при опухолевом росте и вирусных инфекциях (чума плотоядных, парвовирус собак, вирус иммунодефицита кошек, вирусная лейкемия кошек и др.) [7, 12, 30]. В некоторых случаях вирусные инфекции (вирусный иммунодефицит кошек, вирусная лейкемия кошек, вирусная панлейкопения кошек и др.), прием некоторых лекарственных средств и миелопролиферативные расстройства у животных также могут приводить к глубокому и хроническому ослаблению гранулоцитопоеза и к нарушению функций фагоцитов. В частности, известно, что при пиодермии у собак почти в два раза снижается число активных фагоцитов в крови, их погложительная и переваривающая способность [10]. Опасность таких состояний состоит в развитии благоприятных условий для присоединения и прогрессирования вторичной бактериальной и оппортунистических инфекций, которые часто переходят в угрожающую жизни форму [7, 12, 30].

Осознание роли иммунологических нарушений в патогенезе целого ряда заболеваний привело к необходимости использования в ветеринарной практике лекарственных препаратов, способных воздействовать на иммун-

ную систему животного. Одним из перспективных подходов к повышению естественной резистентности животных является комплексное использование иммуномодуляторов направленного действия, способствующих усилению функциональной активности фагоцитов, как основной популяции клеток врожденного иммунитета. Согласно современным представлениям, перспективными корректорами дефектов функциональной активности клеток врожденного иммунитета (нейтрофильных гранулоцитов, моноцитарно-макрофагальных клеток) признаны агонисты их рецепторов, существующие в виде синтетических и природных минимальных биологически активных фрагментов (МБАФ) патоген-ассоциированных молекул (РАМР). Таковым является иммуномодулятор Гликопин – единственный зарегистрированный в России в качестве лекарственного препарата синтетического МБАФ – глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) для применения в ветеринарии [9]. ГМДП представляет собой минимальный биологически активный фрагмент пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий [7], основной точкой приложения которого являются фагоцитирующие клетки [8, 11], активация которых происходит при взаимодействии ГМДП и специфических внутриклеточно расположенных NOD2-рецепторов с последующим синтезом провоспалительных цитокинов [24]. Рецептор NOD-2 экспрессируется практически во всех тканях животных и человека, но в большей степени в лейкоцитах, включая нейтрофилы, моноциты, макрофаги, натуральные лимфоциты-киллеры. Локализация рецептора, через который происходит взаимодействие аналогов мурамилдипептида в целом и ГМДП, в частности, объясняет его преимущественное действие на фагоциты и фагоцитарную функцию животных и человека. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* (на лабораторных животных) описано влияние ГМДП как на количество фагоцитов, так и на качество их основных функций – фагоцитарной, рецепторной, микробицидной [4, 5]. Позитивные клинико-иммунологические эффекты Гликопина получены в комплексной

терапии собак с пиодермией, о чем свидетельствует не только восстановление фагоцитарной функции клеток, но и более раннее (на 4-5 день лечения) затухание воспалительного процесса, полное заживление кожных ран (на 7-12 день), сокращение числа рецидивов. Между тем при изолированной традиционной терапии антибиотиками положительную динамику отмечали лишь на 10-12 день, а выздоровление затягивалось до 3-х и более недель [10].

Понимание молекулярных механизмов работы той или иной молекулы, включая «молекулу» лекарственного препарата, обеспечивает безопасное его применение у животных и человека. В этой связи основными механизмами действия ГМДП являются: увеличение экспрессии HLA-DR антигенов; усиление поглощения микроорганизмов и завершенности фагоцитарного акта, за счет повышения уровня лизосомальных ферментов и образования активных форм кислорода; увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12, КСФ), а также усиление цитотоксичности по отношению к вирус-инфицированным и опухолевым клеткам.

В естественных условиях процесс высвобождения ГМДП из клеточной стенки бактерий при переваривании их макрофагами происходит непрерывно, за счет чего и осуществляется поддержание иммунной системы в активном состоянии. Будучи природным модулятором иммунной системы, действие ГМДП в наибольшей степени приближено к процессу естественной иммунорегуляции.

Поскольку ГМДП представляет собой минимальный биологически активный фрагмент пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий, в том числе и естественной микрофлоры слизистых, интерес представляют исследования Т. В. Clarke (2014), который в ряде клинико-экспериментальных исследований доказал иммунорегуляторную роль комменсальной микрофлоры на локальном и системном уровне, установив

возможность нивелировать функциональные дефекты клеток врожденного иммунитета путем регулирования взаимодействия бактериальных лигандов с NOD-2-рецепторами, специфически взаимодействующих с мурамилдипептидами (МДП) [14]. Особую значимость представляет выявленный факт о том, что связывание NOD-2 рецепторов с лигандами бактерий на слизистых желудочно-кишечного тракта, оказывает позитивное влияние на иммунитет в бронхо-легочной системе, посредством значительного усиления цитотоксической и микробицидной активности альвеолярных макрофагов.

Данные доклинических и фармакокинетических исследований ГМДП (Гликопина), проведенных в крупных лабораторных и научных центрах Великобритании, Латвии и России, свидетельствуют о том, что ГМДП (Гликопин) относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1 007-76), не оказывает токсического действия на органы и ткани, местно-раздражающего, тератогенного, эмбриотоксического, гепатотоксического и сенсибилизирующего действия. Однако наибольшую практическую значимость имеют результаты многочисленных клинических исследований ГМДП (Гликопина), демонстрирующие его высокую эффективность у кошек, собак, декоративных грызунов и хорьков в следующих клинических ситуациях: инфекционные болезни бактериальной и вирусной этиологии; онкологические заболевания; повышение естественной резистентности организма молодых и старых животных; усиление эффективности вакцинации у ослабленных животных; уменьшения поствакцинационных осложнений; уменьшения стрессового состояния при транспортировке и различных зооветеринарных обработках; травмы и оперативные вмешательства (для стимуляции процессов репарации и регенерации тканей); профилактика иммунодефицитов новорожденных животных; сокращение инволюционных послеродовых процессов в матке.



Связывание ГМДП с NOD2-рецептором в конечном итоге приводит к активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, который стимулирует продукцию ряда цитокинов (в свою очередь индуцирующих пролиферацию, активацию и дифференцировку клеток адаптивного (приобретенного) иммунитета – Т- и В-лимфоцитов) и усиливает эффекторные функции фагоцитов (фагоцитоз активных форм кислорода, активность лизосомальных ферментов). Важным биологическим свойством ГМДП (Гликопина) следует считать его способность повышать продукцию гранулоцитарных колониестимулирующих факторов, с последующим усилением лейкопоэза и восстановлением количества лейкоцитов. В результате действия Гликопина происходит активация всех звеньев иммунной системы с существенным усилением противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета [2]. В литературе описана способность ГМДП подавлять пролиферацию опухолевых клеток в системе *in vitro*, а также угнетать рост экспериментальных опухолей и их метастазирование в системе *in vivo*, что в целом выражается в увеличении продолжительности жизни экспериментальных животных [3] и обусловлено способностью ГМДП увеличивать экспрессию опухолевых маркеров на трансформированных клетках. Кроме того, ГМДП обладает потенцирующим действием на эффект цитостатиков, способствует восстановлению гемопоэза после химио- и лучевой терапии [13].

Нельзя не отметить, что ГМДП (Гликопин) обладает адьювантной активностью, то есть способностью увеличивать выработку антител при введении слабоиммуногенных вакцин, усиливает иммуногенез у крыс и кроликов при вакцинации против некробактериоза, инфекционного ринотрахеита, аденовирусной инфекции и вирусной диареи, вследствие чего он входит в Международный перечень адьювантов вакцин 2-го пересмотра [1, 6].

Таким образом, революционные открытия последних лет в иммунологии дали ответ на многие насущные вопросы и доказали, что в защите от

инфекций и биологической агрессии ведущую роль играет врожденный иммунитет, от состояния которого во многом зависит запуск и реализация адаптивного иммунитета. Между тем одним из практически важных итогов иммунологических открытий последних лет является изменение взглядов на проблемы лечения инфекционных и опухолевых болезней, как в медицине, так и в ветеринарии, связанное со значимой ролью иммунотропных лекарственных препаратов – активаторов врожденного иммунитета, среди которых лидирующее значение отведено иммуномодуляторам микробного происхождения, аналогам мурамилдипептида (ГМДП) с известным молекулярным механизмом действия.

### Список литературы

1. Козлов А. Ю., Климова Р. Р., Шингарова Л. Н. Болдырева Е. Ф., Некрасова О. В., Гурьянова С. В., Андропова Т. М., Новиков В. В., Куц А. А. Сравнительный анализ адьювантных свойств глюкозаминилмурамилдипептида и гена гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора при ДНК-иммунизации против вируса простого герпеса // Молекулярная биология, 2005. – Т. 39. – №3. – С. 504-512.
2. Козлов И. Г., Андропова Т. М. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета // Аллергология и иммунология, 2013. – Т.14. – №4. – С. 254-259.
3. Козлов И. Г., Воронина Е. В., Валякина Т. И., Симонова М. А., Гурьянова С. В., Мещерякова Е. А., Андропова Т. М. ГМДП в иммунотерапии опухолей – обзор экспериментальных исследований // Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии, 2011. – №10 (2). – С. 32-38.
4. Колесникова Н. В., Коков Е. А., Кокова Л. Н. и др. Экспериментальная оценка механизмов IgE – супрессирующих эффектов мурамилдипептидов // Кубанский научный медицинский вестник, 2010. – №1 (115). – С. 48-51.
5. Колесникова Н. В., Кулагина М. Г., Никулин Л. А. Иммунокоррекция ГМДП нарушений фагоцитарной и микробицидной функций нейтрофильных гранулоцитов у новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких // Иммунология, 2004. – № 3. – С.155-158.
6. Кучерук О. Д. Влияние гликопина на иммуногенез у животных при комплексном применении с вакцинами// Автореф. дисс. канд...вет. наук, 2011. – Москва. – 25 с.
7. Несмеянов В.А. Глюкозаминилмурамоилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности // Межд. журнал иммунореабилитации, 1998. – № 10. – С. 19-29.
8. Нестерова И. В., Колесникова Н. В., Чудилова Г. А., Пинегин Б. В. Иммуномодулирующие эффекты ГМДП при экспериментальной депрессии нейтрофильных гранулоцитов // Иммунология, 1999. – №6. – С.60-61.

9. Пинегин Б. В., Андропова Т. М., Карсонова М. А, Препараты мурамил-дипептидного ряда – иммуностимулирующие лекарственные средства нового поколения // Юбилейный сборник научных статей «Ликопид в комплексной программе иммунодефицитных состояний». – М., 2005. – С. 19-36.
10. Терехова О. Б. Влияние Гликопина на фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов при пиодермиях у собак // Росс. иммунологический журнал, 2007. – №9(4). – С. 84-85.
11. Хаитов Р. М. Главная мишень иммуномодулирующего действия ГМДП (Ликопида) // Иммунология, 1994. – № 2. – С. 47-50.
12. Addie D. D., Dennis J. M., Toth S., Callan I. J., Read S., Jarrett O. Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus // Vet Rec., 2000. – V. 146. – P. 419-424.
13. Armstrong N.A., Bolton E.J., Morris D.L. Study on the reduction of chemotherapy induced neutropenia in mice using glucosaminylmuramyl dipeptide // Arzneimittelforschung, 1999. – V. 49(8). – P. 716-720.
14. Clarke T. B. Early Innate Immunity to Bacterial Infection in the Lung Is Regulated Systemically by the Commensal Microbiota via Nod-Like Receptor Ligands// Infect Immun., 2014. — V. 82(11). – P. 4596-4606.
15. Datz C. A. Noninfectious causes of immunosuppression in dogs and cats // Vet. Clin. Small Anim., 2010. – V. 40. – P. 459-467.
16. Day M. J. Clinical immunology of the dog and cat. //2 edition, Manson publishing, London, 2012. – 442 p.
17. Day M. J. Immune system development in the dog and cat. // J. Comp. Path., 2007. – V. 137. – S. 10-15.
18. Duclos D.D., Jeffers J. G., Shanley K. J. Prognosis for treatment of adult-onset demodicosis in dogs: 34 cases (1979–1990) // J Am Vet Med Assoc, 1994. – V. 204. – P. 616-619.
19. Foster A. P. Immunomodulation and immunodeficiency //Veterinary Dermatology, 2004. – V. 15. – P. 115-126.
20. Hartmann K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection // Veterinary immunology and Immunopathology, 2011. – V. 143. – P. 190-201.
21. Kobayashi S., Sato R., Abe Y., Inanami O., Yasui H., Omoe K., Yasuda J., Hankanga C., Oda S., Sasaki J. Canine neutrophil dysfunction caused by downregulation of beta2-integrin expression without mutation // Vet Immunol Immunopathol., 2009. – V. 130(3-4). – P. 187-196.
22. Levy J. K. FeLV and non-neoplastic FeLV-related disease. // In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 2000. – WB Saunders; Philadelphia.
23. Little S., Bienzle D., Carioto L. et al. Feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus in Canada: recommendations for testing and management // Can Vet J., 2011. – V. 52. – P. 849-855.
24. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides // Vaccine. – 2007. – V. 25. – P. 4515-4520.
25. Modiano J. F., Getzy D. M., Akol K. G., Van Winkle T. J. and Cockerell G. L. Retrovirus-like activity in an immunosuppressed dog: Pathological and immunological findings // J Comp Path, 1995. – V. 112. – P. 165-183.
26. Obert L. A., Hoover E. A. Relationship of lymphoid lesions to disease course in mucosal feline immunodeficiency virus type C infection // Vet Pathol., 2000. – V. 37. – P. 386-401.

27. Singh S. K., Dimri U., Sharma M. C., Sharma B., Saxena M. Determination of CD4+ and CD8+ T cells in the peripheral blood of dogs with demodicosis // *Parasitology*, 2010. – V. 136. – P. 1921-1924.
28. Snyder P. W. Diseases of immunity // *In Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 2011. – P. 242-288.
29. Stockham S. L., Scott M. A. *Fundamentals of veterinary clinical pathology* // Blackwell publishing, 2008.
30. Tizzard I. Immunologic diseases. // *In: The Merck Veterinary Manual 10th Ed.*, 2010. – Kahn, C.M. (ed.), Merck & Co. Inc., Washington DC.

### References

1. Kozlov A. Ju., Klimova R. R., Shingarova L. N. Boldyreva E. F., Nekrasova O. V., Gur'janova S. V., Andronova T. M., Novikov V. V., Kushh A. A. Sravnitel'nyj analiza ad'juvantnykh svojstv gljukozaminilmuramildipeptida i gena granulocitarno-makrofagal'nogo koloniestimulirujushhego faktora pri DNK-immunizacii protiv vi-rusa prostogo gerpesa // *Molekuljarnaja biologija*, 2005. – T. 39. – №3. – S. 504-512.
2. Kozlov I. G., Andronova T. M. Lekarstvennye vozdeystvija cherez receptory vrozhdennogo immuniteta // *Allergologija i immunologija*, 2013. – T.14. – №4. – S. 254-259.
3. Kozlov I. G., Voronina E. V., Valjakina T. I., Simonova M. A., Gur'janova S. V., Meshherjakova E. A., Andronova T. M. GMDP v immunoterapii opuholej – obzor jeksperimental'nykh issledovanij // *Voprosy gematologii, onkologii i immunologii*, 2011. – №10 (2). – S. 32-38.
4. Kolesnikova N. V., Kokov E. A., Kokova L. N. i dr. Jeksperimental'naja ocenka mehanizmov IgE – supressirujushhih jeffektov muramildipeptidov // *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*, 2010. – №1 (115). – S. 48-51.
5. Kolesnikova N. V., Kulagina M. G., Nikulin L. A. Immunokorrekcija GMDP narushenij fagocitarnoj i mikrobidnoj funkcij nejtrofil'nykh granulocitov u novorozhdennykh s dyhatel'nymi rasstrojstvami, nahodjashhihsja na dlitel'noj iskusst-vennoj ventiljacii legkih // *Immunologija*, 2004. – № 3. – S.155-158.
6. Kucheruk O. D. Vlijanie glikopina na immunogenez u zhivotnykh pri kom-pleksnom primenenii s vakcinami // *Avtoref. diss. kand...vet. nauk*, 2011. – Moskva. – 25 s.
7. Nesmejanov V.A. Gljukozaminilmuramoidpeptidy: na puti k ponimaniju molekulyarnogo mehanizma biologicheskoi aktivnosti // *Mezhd. zhurnal immunoreabilitacii*, 1998. – № 10. – S. 19-29.
8. Nesterova I. V., Kolesnikova N. V., Chudilova G. A., Pinegin B. V. Immunomodulirujushhie jeffekty GMDP pri jeksperimental'noj depressii nejtrofil'nykh granulocitov // *Immunologija*, 1999. – №6. – S.60-61.
9. Pinegin B. V., Andronova T. M., Karsonova M. A. Preparaty muramildi-peptidnogo rjada – immunotropnye lekarstvennye sredstva novogo pokolenija // *Jubi-lejnyj sbornik nauchnykh statej «Likopid v kompleksnoj programme immunodeficit-nykh sostojanij»*. – M., 2005. – S. 19-36.
10. Terehova O. B. Vlijanie Glikopina na fagocitarnuju aktivnost' nejtro-fil'nykh granulocitov pri piodermijah u sobak // *Ross. immunologicheskij zhurnal*, 2007. – №9(4). – S. 84-85.
11. Haitov R. M. Glavnaja mishen' immunomodulirujushhego dejstvija GMDP (Likopida) // *Immunologija*, 1994. – № 2. – S. 47-50.
12. Addie D. D., Dennis J. M., Toth S., Callan I. J., Read S., Jarrett O. Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus // *Vet Rec.*, 2000. – V. 146. – P. 419-424.

13. Armstrong N.A., Bolton E.J., Morris D.L. Study on the reduction of chemotherapy induced neutropenia in mice using glucosaminylmuramyl dipeptide // *Arzneimittelforschung*, 1999. – V. 49(8). – P. 716-720.
14. Clarke T. V. Early Innate Immunity to Bacterial Infection in the Lung Is Regulated Systemically by the Commensal Microbiota via Nod-Like Receptor Ligands// *Infect Immun.*, 2014. — V. 82(11). – P. 4596-4606.
15. Datz C. A. Noninfectious causes of immunosuppression in dogs and cats // *Vet. Clin. Small Anim.*, 2010. – V. 40. – P. 459-467.
16. Day M. J. Clinical immunology of the dog and cat. //2 edition, Manson publishing, London, 2012. – 442 p.
17. Day M. J. Immune system development in the dog and cat. // *J. Comp. Path.*, 2007. – V. 137. – S. 10-15.
18. Duclos D.D., Jeffers J. G., Shanley K. J. Prognosis for treatment of adult-onset demodicosis in dogs: 34 cases (1979–1990) // *J Am Vet Med Assoc*, 1994. – V. 204. – P. 616-619.
19. Foster A. P. Immunomodulation and immunodeficiency // *Veterinary Dermatology*, 2004. – V. 15. – P. 115-126.
20. Hartmann K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection // *Veterinary immunology and Immunopathology*, 2011. – V. 143. – P. 190-201.
21. Kobayashi S., Sato R., Abe Y., Inanami O., Yasui H., Omoe K., Yasuda J., Hankanga C., Oda S., Sasaki J. Canine neutrophil dysfunction caused by downregulation of beta2-integrin expression without mutation // *Vet Immunol Immunopathol.*, 2009. – V. 130(3-4). – P. 187-196.
22. Levy J. K. FeLV and non-neoplastic FeLV-related disease. // In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 2000. – WB Saunders; Philadelphia.
23. Little S., Bienzle D., Carioto L. et al. Feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus in Canada: recommendations for testing and management // *Can Vet J.*, 2011. – V. 52. – P. 849-855.
24. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides // *Vaccine*. – 2007. – V. 25. – P. 4515-4520.
25. Modiano J. F., Getzy D. M., Akol K. G., Van Winkle T. J. and Cockerell G. L. Retrovirus-like activity in an immunosuppressed dog: Pathological and immunological findings // *J Comp Path*, 1995. – V. 112. – P. 165-183.
26. Obert L. A., Hoover E. A. Relationship of lymphoid lesions to disease course in mucosal feline immunodeficiency virus type C infection // *Vet Pathol.*, 2000. – V. 37. – P. 386-401.
27. Singh S. K., Dimri U., Sharma M. C/, Sharma B., Saxena M. Determination of CD4+ and CD8+ T cells in the peripheral blood of dogs with demodicosis // *Parasitology*, 2010. – V. 136. – P. 1921-1924.
28. Snyder P. W. Diseases of immunity // In *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 2011. – P. 242-288.
29. Stockham S. L., Scott M. A. Fundamentals of veterinary clinical pathology // Blackwell publishing, 2008.
30. Tizzard I. Immunologic diseases. // In: *The Merck Veterinary Manual 10th Ed.*, 2010. – Kahn, C.M. (ed.), Merck & Co. Inc., Washington DC.