

**Санитария и экология**

УДК 636/639:614.31

**МЕТОДЫ САНИТАРНОГО КОНТРОЛЯ ЖИВОТНОВОДЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ. СООБЩЕНИЕ VI. ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕВОМИЦЕТИНА\***

М.А. БУРКИН<sup>1</sup>, Г.П. КОНОНЕНКО<sup>2</sup>, А.А. БУРКИН<sup>2</sup>

Оптимизированы условия непрямого иммуноферментного анализа (ИФА) на основе поликлональных кроличьих антител, полученных к конъюгату сукцината левомицетина с бычьим сывороточным альбумином. Чувствительность определения левомицетина с твердофазными антигенами, гетерологичными иммуногену по белковому носителю (яичный альбумин, кроличий сывороточный альбумин и желатин), составила 0,1 нг/мл. Обсуждается возможность применения разработанных иммуноферментных тест-систем для контроля за остатками левомицетина в молоке, мясе и яйцах.

**Ключевые слова:** левомицетин, молоко, мясо, яйца, иммуноанализ.

**Keywords:** chloramphenicol, feeds, milk, meat, eggs, immunoassay.

Антибиотик левомицетин (ЛМ) (или хлорамфеникол) уже многие годы широко используется в России в составе ветеринарных препаратов (1). По данным отечественных исследователей, контроль его остаточного содержания в молоке и мясе можно осуществлять методом непрямого твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) при условии надежного устранения матричных эффектов, например посредством введения 1 % казеина в буферные растворы или разбавления образца (2, 3). В настоящее время проблема снижения порогов чувствительности при определении ЛМ становится особенно актуальной, поскольку с 2012 года допустимая норма для его содержания в продукции снижена с 10 мкг/кг до 0,3 мкг/кг (4).

Целью нашего исследования была разработка высокочувствительного приема непрямого твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа, соответствующего современным требованиям контроля остаточных количеств левомицетина в основных видах животноводческой продукции.

*Методика.* В работе использовали хлорамфеникол (С-0378), хлорамфеникол основание (С-0135), натриевую соль сукцината хлорамфеникола (С-3787), глюкуроид хлорамфеникола (С-9899), N-гидроксисукцинимид (Н-7377), водорастворимый карбодиимид (Е-7750), полный адъювант Фрейнда (F-5881) («Sigma», США), сухое обезжиренное молоко (СМ, # 70166, «Fluka», Германия), бычий сывороточный альбумин (БСА), кроличий сывороточный альбумин (КСА), яичный альбумин (ЯА), желатин (Жел) отечественного производства. Антивидовой ферментный конъюгат получали из пероксидазы хрена (КФ 1.11.1.7) и антисыворотки осла к иммуноглобулинам кролика в соответствии с описанной методикой (5). ИФА выполняли на высокосвязывающих полистирольных планшетах (# 9018, «Co-star», США) с использованием фотометра АКИ-Ц-01 (Россия). УФ-спектры регистрировали на приборе Hitachi-557 («Hitachi», Япония). Синтез белковых конъюгатов осуществляли методом активированных эфиров с соблю-

\* Сообщения I, II, III, IV и V см. в журналах «Сельскохозяйственная биология» № 4 и № 6 за 2010 год, № 2 и № 4 за 2011 год, № 2 за 2012 год.

дением общей процедуры согласно G.T. Hermanson (6).

Для получения конъюгатов альбуминов с 25- и 50-кратными избытками ЛМ — БСА-ЛМ(25), БСА-ЛМ(50), КСА-ЛМ(25), КСА-ЛМ(50), ЯА-ЛМ(25), ЯА-ЛМ(50) к раствору, содержащему 8 мг (~ 18 мкмоль) сукцината ЛМ в 0,5 мл диметилформамида, добавляли 4 мг (~ 36 мкмоль) N-гидроксисукцинимид и 3,5 мг (~ 18 мкмоль) водорастворимого карбодиимида и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем эту смесь в соответствующей пропорции приливали к растворам 7,0 мг БСА, 6,5 мг КСА, 4 мг ЯА (0,1 мкмоль каждого) в 0,5 мл карбонатного буфера (рН 9,6), перемешивали в течение 14 ч и диализовали. Для получения конъюгатов Жел с 5-, 10- и 25-кратными избытками ЛМ — Жел-ЛМ(5), Жел-ЛМ(10) и Жел-ЛМ(25) к 3 мг (6,7 мкмоль) сукцината ЛМ добавляли 1,15 мг (10 мкмоль) N-гидроксисукцинимид и 2,9 мг (15 мкмоль) водорастворимого карбодиимида, перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Далее эту смесь в соответствующей пропорции вносили каплями в раствор желатина (8 мг в 1,5 мл карбонатного буфера, рН 9,6), перемешивали 1 ч при комнатной температуре и в течение ночи при 4 °С, затем диализовали. Диализ выполняли против трех смен 1000-кратного объема 0,5 % раствора хлористого натрия в течение 2 сут, после чего к продуктам реакций приливали равные объемы глицерина и хранили при -10...-15 °С.

Процедуры иммунизации кроликов, тестирования антисывороток и выполнения ИФА не отличались от описанных нами ранее (7). Рабочий раствор ЛМ для конкурентного анализа готовили разбавлением в ацетонитриле исходного раствора антибиотика, проверенного спектрофотометрически ( $C = 20$  мкг/мл,  $\lambda = 274 \pm 1$  нм;  $\varepsilon = 9156 \pm 245$ ,  $n = 3$ ). Градуировочные графики в координатах «степень связывания антител—концентрация раствора ЛМ» ( $n = 10$ ) получали в условиях промежуточной прецизионности ежедневно или с интервалом 1-2 сут. Для проверки идентичности и индивидуальности ЛМ и сукцината ЛМ использовали спектрофотометрию и тонкослойную хроматографию на пластинках Силуфол UV 254 (Чехия) в подвижной фазе хлороформ:метанол (9:1).

Исследовали образцы мышечной ткани и внутренние органы (сердце, печень) у кур. Одной особи (живая масса 1,44 кг) зондом в пищевод вводили раствор 300 мг сукцината ЛМ в 25 мл воды двумя равными порциями с интервалом 24 ч, другой (контрольной, живая масса 1,50 кг) — одновременно такие же порции воды. Через 5 ч после второго введения кур декапитировали, отбирали пробы, образцы гомогенизировали и хранили в морозильнике до анализа. Кроме того, объектами исследования были пробы молока, мяса и яиц из торговой сети г. Москвы. Подготовку проб для анализа выполняли, как описано ранее (8, 9).

Данные приведены со средними стандартными отклонениями.

*Результаты.* Идентичность и индивидуальность ЛМ и сукцината ЛМ, использованных в работе, была подтверждена спектрометрическим анализом и тонкослойной хроматографией. Значения хроматографической подвижности ( $R_f$ ) для ЛМ и сукцината ЛМ составили соответственно 0,3 и 0,4. УФ-спектры имели максимумы УФ-поглощения и значения удельного поглощения, близкие к описанным (10).

Выбранный для иммунизации конъюгат БСА-ЛМ(50) уже после 2-го введения (при 1-м отборе крови) обеспечил получение антител с рабочим титром 1:25 000, который возрос до 1:50 000 при двух последующих отборах. Дальнейшая динамика иммунного ответа носила плавный харак-

тер (рис. 1). Антисыворотки от 5-7-го отбора крови по результатам тестирования не различались.

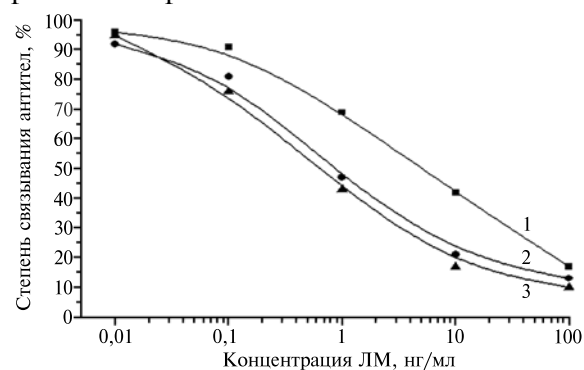


Рис. 1. Степень связывания антител к БСА-ЛМ(50), полученных при 2-м (1), 4-м (2) и 5-7-м (3) отборах крови, с твердофазным антигеном Жел-ЛМ(5) в присутствии ЛМ в буфере ФСБ-т: БСА, Жел, ЛМ — бычий сывороточный альбумин, желатин, левомицетин; ФСБ-т — фосфатно-солевой буферный раствор, содержащий Твин 20 (ИФА).

В конкурентном анализе с антителами от 3-го отбора крови три иммобилизованных конъюгата — Жел-ЛМ(5), КСА-ЛМ(25) и ЯА-ЛМ(25) превосходили все остальные твердофазные антигены (табл. 1). Использование этих конъюгатов для нанесения на твердую фазу из растворов с концентрацией 0,05 мкг/мл обеспечивало возможность определения ЛМ до концентрации 0,1 нг/мл при разведении фосфатно-солевым буфером, содержащим Твин 20 (ФСБ-т).

**1. Степень связывания (%) антител к БСА-ЛМ(50) в сыворотке от 3-го отбора крови с различными иммобилизованными антигенами в присутствии ЛМ (ИФА)**

Иммобилизованный антиген (С = 0,05 мкг/мл)	ЛМ, нг/мл				
	100	10	1	0,1	0,01
БСА-ЛМ(25)	20	44	64	90	100
БСА-ЛМ(50)	34	61	83	97	99
КСА-ЛМ(25)	14	27	50	81	96
КСА-ЛМ(50)	28	52	71	94	104
ЯА-ЛМ(25)	16	36	60	84	98
ЯА-ЛМ(50)	74	90	100	104	101
Жел-ЛМ(5)	17	42	69	91	102
Жел-ЛМ(10)	41	65	85	96	100
Жел-ЛМ(25)	50	74	87	100	99

Примечание. ЛМ, БСА, КСА, ЯА, Жел — соответственно левомицетин, бычий сывороточный альбумин, кроличий сывороточный альбумин, яичный альбумин, желатин.

Выбор иммобилизованного антигена в непрямом ИФА часто имеет решающее значение для функционирования тест-систем. Как правило, наилучшие аналитические показатели достигаются при его гетерологичности иммуногену и сниженной эпитопной плотности, как в случае Жел-ЛМ(5). Эквивалентные характеристики КСА-ЛМ(25) и ЯА-ЛМ(25) представляют собой скорее исключение: высокую чувствительность анализа обеспечивал конъюгированный антиген с почти такой же гаптенной нагрузкой, как у иммуногена, и близким по структуре альбумином, использованным в качестве белкового носителя. Попытка применения конъюгата, гетерологичного по методу синтеза, в качестве твердофазного антигена была предпринята в 1984 году американскими исследователями, однако в тест-системе с антителами к конъюгату сукцината хлорамфеникола с гемицианином улитки и иммобилизованным антигеном, полученным реакцией смешанных ангидридов (белковым носителем антигена служил БСА), порог чувствительности 1 нг/мл преодолеть не удалось (11).

Результаты оценки перекрестной реактивности антител в отношении производных ЛМ (табл. 2) показали более высокую степень узнавания сукцината ЛМ, что вполне ожидаемо в связи с его использованием в качестве гаптена в иммуногене. Как особо важный следует отметить тот факт,

что использованная нами тест-система способна обеспечивать близкое взаимодействие с модифицированной (глиукуронид) и свободной формами ЛМ, которые, как известно, могут совместно участвовать в контаминации биологических жидкостей и тканей животных.

## 2. Перекрестная реактивность антител к БСА-ЛМ(50) в сыворотке от 3-го отбора крови в отношении производных ЛМ и его структурных аналогов с иммобилизованным антигеном Жел-ЛМ(5) (ИФА)

Вещество	ИК <sub>50</sub> , нг/мл	Реактивность, %
ЛМ	0,64	100
Сукцинат ЛМ	0,29	218
Глюкуронид ЛМ	0,50	128
ЛМ основание	492	0,13
Тиамфеникол	> 1000	< 0,01
Флорфеникол	> 1000	< 0,01

Примечание. ЛМ, БСА, Жел — соответственно левомецетин, бычий сывороточный альбумин, желатин. ИК<sub>50</sub> — концентрация, приводящая к 50 % торможению связывания антител.

Аналоги ЛМ, у которых в молекуле вместо нитрогруппы находится метилсульфонильная группа (тиамфеникол и флорфеникол), не узнавались антителами даже в концентрации 1000 нг/мл, то есть перекрестная реактивность у них была ниже 0,01 %. Доступные сведения о перекрестной реактивности коммерческих тест-систем, широко используемых в России для целей санитарного контроля, весьма ограничены. Например, у тест-системы Ridascreen («R-BioPharm», Германия) заявленная производителем реактивность в отношении ЛМ основания равняется 0,5 %, тиамфеникола — менее 0,05 %, к флорфениколу чувствительность отсутствует; набор ИФА-ХАФ (ЗАО «НВО Иммунотех», Россия) проявляет реактивность в отношении сукцината, составляющую 25 %, для антибиотиков из других групп этот показатель не превышает 1 %.

Таким образом, использование антисыворотки к БСА-ЛМ(50) и твердофазных конъюгатов ЯА-ЛМ(25), КСА-ЛМ(25) или Жел-ЛМ(5) позволяло определять ЛМ в растворах до концентрации 0,1 нг/мл. При многократном повторении анализа значения степени связывания антител имели относительное стандартное отклонение не более 0,05, что указывало на стабильный характер функционирования тест-системы в лабораторных условиях при обычных колебаниях внешних факторов.

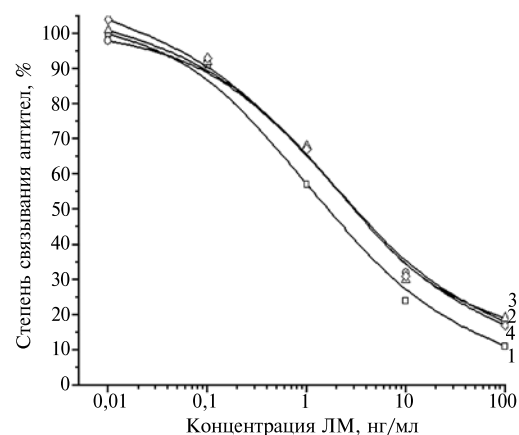


Рис. 2. Калибровочные графики ИФА ЛМ с антисывороткой к БСА-ЛМ(50) от 7-го отбора крови и твердофазным антигеном Жел-ЛМ(5) в имитаторе фона СМ при 3-кратном разбавлении ФСБ-т (1), в смеси ацетонитрила с водой при 10-кратном разбавлении ФСБ-т (2), в водно-ацетонитрильных экстрактах проб мяса и яиц кур при 10-кратном разбавлении ФСБ-т (соответственно 3 и 4): ЛМ, БСА, Жел, СМ и ФСБ-т — соответственно левомецетин, бычий сывороточный альбумин, желатин, сухое молоко и фосфатно-солевой буферный раствор, содержащий Твин 20.

Внесение имитатора фона (раствор СМ в ФСБ-т) в нулевую и контрольную лунки, а также в калибровочные растворы позволяло проводить анализ молока, разведенного ФСБ-т в 3 раза (рис. 2).

Эксперименты с введением добавок ЛМ в молоко в концентрациях 0,4; 2 и 10 мкг/кг показали, что правильность определения при использо-

вании предложенной нами системы в среднем составляет 104 % (табл. 3).

### 3. Результаты определения ЛМ в пробах молока с внесением разного количества антибиотика при выполнении ИФА с антисывороткой к БСА-ЛМ(50) от 7-го отбора крови и иммобилизованным антигеном Жел-ЛМ(5)

Внесено ЛМ, нг/г	Обнаружено ЛМ, нг/г ( $\bar{X} \pm x$ , $n = 4$ )	Правильность определения, %
10	11,6 $\pm$ 1,3	116
2	2,13 $\pm$ 0,30	106
0,4	0,36 $\pm$ 0,05	90

Примечание. ЛМ, БСА, Жел — соответственно левомитетин, бычий сывороточный альбумин, желатин.

Результаты, полученные в экспериментах по оценке показателей повторяемости и промежуточной прецизионности анализа образцов при изменении факторов «время», «оператор» и «оборудование», оказались вполне удовлетворительными. В среднем в условиях повторяемости относительное стандартное отклонение составило 0,13, в условиях промежуточной прецизионности — 0,16. Проведение анализа молока с имитатором фона и разведением средней пробы буферным раствором в 3 раза обеспечивало нижний предел измерения ЛМ, равный 0,3 мкг/кг.

Анализ 20 случайно отобранных проб сырого, пастеризованного и стерилизованного молока не выявил случаев контаминации ЛМ — степень связывания антител была равна 90 % или более. Для семи исследованных проб сухого молока этот показатель варьировал от 99 до 107 %. Однако в 2008–2009 годах с помощью ИФА-теста в ходе обследования 106 проб молока из разных регионов страны в трех был выявлен ЛМ в количестве 10, 12 и 26 мкг/кг (12).

За рубежом до настоящего времени продолжается дискуссия относительно выбора методов контроля остаточных количеств ЛМ в пищевых продуктах, начатая еще в 1990-е годы (13, 14). Однако уже не вызывает сомнений тот факт, что подходы, основанные на сочетании иммуноферментного и хроматографического анализа, уступают ИФА по трудозатратам и стоимости. В связи с тем, что необходимый уровень обнаружения остатков ЛМ в продукции в странах Евросоюза снижен до 0,3 мкг/кг (15), в последние годы возобновлены усилия по поиску реагентов для уменьшения порога выявления указанного антибиотика в условиях ИФА (16). В Европе, США и Канаде для животных, предназначенных на пищевые цели, введен категорический запрет на применение ЛМ, поскольку он оказывает на человека специфическое и особо опасное токсическое действие — вызывает нарушение функций костного мозга и необратимую апластическую анемию. В России также продолжают работы по улучшению аналитических свойств антител к ЛМ для смещения нижнего предела измерения его остаточных количеств до значений  $< 0,1$  мкг/кг (17).

Исследование образцов мышечной ткани и внутренних органов кур в эксперименте по внутрижелудочному введению ЛМ подтвердило, что тест-система способна обеспечить обнаружение этого антибиотика в водно-ацетонитрильных экстрактах. У особи, не получавшей антибиотик (контроль), экстракты мышечной ткани после разведения буферным раствором в 10 раз не дали фоновых эффектов (см. рис. 2). Уровни загрязненности тканей после введения ЛМ (опыт) составили 635 $\pm$ 5 мкг/кг (мясо), 330 мкг/кг (печень) и 250 мкг/кг (сердце). Через 5 ч после 2-кратного введения общей дозы, равной 200 мг/кг живой массы, остаточное количество ЛМ в мясе и внутренних органах равнялось 0,5 мг/кг, то есть составило 0,25 % от введенного.

Как было показано нами ранее, анализ мясной продукции и яиц

на содержание антибиотиков, в частности бацитрацина и гентамицина, можно проводить после предварительного высушивания и экстракции водным ацетонитрилом при его эквивалентном избытке по отношению к навеске гомогената (8, 9). В варианте с использованием водно-ацетонитрильных экстрактов мяса и яиц кур после такого высушивания не наблюдалось каких-либо препятствий для применения разработанной тест-системы (см. рис. 2). В этих условиях нижний предел измерения ЛМ в исследованных образцах составил 1 мкг/кг (см. рис. 2).

Итак, твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) на основе поликлональных кроличьих антител к левомицетину (ЛМ), конъюгированному с бычьим сывороточным альбумином, и иммобилизованных антигенов — конъюгатов ЛМ с яичным альбумином, кроличьим сывороточным альбумином или желатином позволяет измерять количество ЛМ в растворах до концентрации 0,1 нг/мл и проводить определение этого антибиотика в молоке — с чувствительностью 0,3 мкг/кг, в мясе и яйцах — 1 мкг/кг, используя простую процедуру подготовки проб. Разработка этой новой линии иммуноферментных аналитических тест-систем, обеспечивающей высокоспецифичное выявление ЛМ и пригодной для практического использования, — безусловно, важный этап повышения эффективности санитарного контроля животноводческой продукции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кленова И.Ф., Яременко Н.А. Ветеринарные препараты в России. Справочник. М., 2001.
2. Колосова А.Ю. Иммуноферментный анализ антибиотиков и принципы его использования для лекарственного мониторинга и контроля продуктов питания. Автореф. канд. дис. М., 1998.
3. Колосова А.Ю., Samsonova J.V., Egorov A.M. Comparative ELISA of chloramphenicol: Influence of immunoreagent structure and application of the method for the inspection of food of animal origin. Food Agric. Immunol., 2000, 12(2): 115-125.
4. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 2.3.2.2804-10. М., 2010.
5. Nakane P.K., Kawaoi A. Peroxidase-labeled antibody. A new method of conjugation. J. Histochem. Cytochem., 1974, 22(2): 1084-1091.
6. Hermanson G.T. Bioconjugate techniques. San Diego-N.Y.-Boston-London-Sydney-Tokyo-Toronto, Academic Press, 1996: 436-439.
7. Буркин А.А., Кононенко Г.П., Буркин М.А. Методы санитарного контроля животноводческой продукции. Сообщение I. Иммуноферментный анализ тетрациклинов. С.-х. биол., 2010, 4: 110-117.
8. Кононенко Г.П., Буркин А.А. Методы санитарного контроля животноводческой продукции. Сообщение II. Иммуноферментный анализ бацитрацина. С.-х. биол., 2010, 6: 88-93.
9. Буркин М.А., Кононенко Г.П., Буркин А.А. Методы санитарного контроля животноводческой продукции. Сообщение III. Иммуноферментный анализ гентамицина. С.-х. биол., 2011, 2: 93-98.
10. Moffat A.C., Jackson J.V., Moss M.S., Widdop B. Clarke's isolation and identification of drugs (2<sup>nd</sup> ed.). London, The Pharmaceutical Press, 1986.
11. Campbell G.S., Mageau R.P., Schwab B., Johnston R.W. Detection and quantitation of chloramphenicol by competitive enzyme-linked immunoassay. Antimicrob. Agents Chemother., 1984, 25(2): 205-211.
12. Буркин М.А., Гальвидис И.А. Мониторинговое исследование контаминации молока антибиотиками с помощью иммуноферментного анализа. Молекулярная медицина, 2010, 4: 47-51.
13. Van de Water C., Haagsma N. Analysis of chloramphenicol residues in swine tissues and milk: comparative study using different screening and quantitative methods. J. Chromatogr., 1991, 566(1): 173-185.
14. Laurensen J.J., Nouws J.F. Monitoring of chloramphenicol residues in muscle tissues by an immunoassay (La Carte test). Vet. Q., 1990, 12(2): 121-123.
15. Commission Decision of 13 March 2003 amending Decision 2002/657/EC as regards the setting of minimum required performance limits (MRPLs) for certain residues in food of animal origin. Official Journal of the European Union, 2003, L 71: 17-18.

16. Fodey T., Murilla G., Cannavan A., Elliott C. Characterisation of antibodies to chloramphenicol, produced in different species by enzyme-linked immunosorbent assay and biosensor technologies. *Analytica Chimica Acta*, 2007, 592: 51-57.
17. Samsonova J.V., Fedorova M.D., Andreeva I.P., Rubtsova M.Yu., Egorov A.M. Characterization of anti-chloramphenicol antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. *Anal. Lett.*, 2010, 43: 133-141.

*<sup>1</sup>ФГБУ НИИ вакцин и сывороток  
им. И.И. Мечникова РАМН,  
105064 г. Москва, Малый Казенный пер., 5а,  
e-mail: instmech@iitp.ru;*

*<sup>2</sup>ГНУ Всероссийский НИИ ветеринарной  
санитарии, гигиены и экологии Россельхозакадемии,  
123022 г. Москва, Звенигородское ш., 5,  
e-mail: kononenkogp@mail.ru*

*Поступила в редакцию  
24 февраля 2012 года*

## METHODS OF SANITARY SURVEILLANCE OF LIVESTOCK PRODUCTION. VI. IMMUNE-ENZYME ANALYSIS OF CHLORAMPHENICOL

*M.A. Burkin<sup>1</sup>, G.P. Kononenko<sup>2</sup>, A.A. Burkin<sup>2</sup>*

### S u m m a r y

For monitoring of chloramphenicol residues, the conditions were optimized of an indirect immune-enzyme assay on the basis of polyclonal rabbit antibodies to chloramphenicol succinate conjugated with bovine serum albumin. Chloramphenicol succinate conjugated with a heterologous protein carrier, such as egg albumin, rabbit serum albumin and gelatin, was used as an immobilized antigen. A sensitivity of the assay makes 0.1 ng/ml. The possibility to use a developed immune-enzyme test-system in control of chloramphenicol residues in milk, meat and eggs is discussed.

### Новые книги

Манько В.М., Девришов Д.А. **Ветеринарная иммунология. Фундаментальные основы.** М.: изд-во «Агривет», 2011, 752 с.

В книге подробно охарактеризованы основные этапы становления и развития иммунологии, в том числе в России, представлены сведения о Нобелевских лауреатах по иммунологии. Даны современные представления о структурно-функциональном строении иммунитета животных, птиц и человека. Охарактеризованы процессы дифференцировки и функционирования центральных клеток системы иммунитета — Т- и В-лимфоцитов на организменном, клеточном и молекулярном уровнях, описаны функционально различные субпопуляции этих клеток с эффекторной, хелперной и супрессорной активностью. Даны современные представления об антигенах и изоантигенах (лейкоциты, эритроциты), продуктах покоящихся и активированных клеток системы иммунитета и иммунологически значимых мембранных молекулах этих клеток (цитокины, иммуноглобулины, рецепторный аппарат, молекулы адгезии, корцепции, костимуляции и др.). Представлены различные формы и механизмы формирования реакций гуморального и клеточного иммунитета, включая трансплантационный, механизмы формирования толерантности (центральной, периферической, оральной), элиминации «запрещенных» клонов и др. Показана важная роль генетического аппарата особей, контролирующего поддержание иммунологического гомеостаза. Большое внимание уделено глав-

ному комплексу гистосовместимости и его биологическим функциям. Подробно описаны особенности врожденного иммунитета и механизмы его функционирования — эффекторные клетки (макрофаги, естественные киллеры), механизмы распознавания PRR-рецепторами PAMP-структур микробов (молекулярная мозаика патогена), значение в реакциях врожденного иммунитета физических, химических и гуморальных факторов. Показана роль реакций врожденного иммунитета в формировании адаптивного иммунитета. Охарактеризованы ILL-лимфоциты (Innate-like lymphocytes), играющие важную роль в реакциях врожденного иммунитета и выполняющие функции первичных барьеров иммунной системы — B1-, MzB-, MAIT-,  $\gamma\delta$ -T- и NK-T-лимфоциты. Учебник предназначен для студентов, аспирантов, ординаторов, преподавателей ветеринарных и биологических факультетов вузов, курсов и кафедр повышения квалификации ветеринарных врачей и биологов, для научных работников различного профиля.

Иванов А.А., Войнова О.А., Ксенофонтов Д.А., Маннапов А.Г. **Сравнительная физиология животных.** СПб: изд-во «Лань», 2010, 416 с.

Подробно описаны физиологические особенности животных разных систематических групп, служащие биологической основой при изучении зоотехнических дисциплин (в частности, кормления, содержания и разведения рыб, птиц, копытных млекопитающих и медоносных пчел).