

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Южный федеральный университет»

«УТВЕРЖДАЮ»

д.б.н. В.А. Чистяков

«_____» _____ 2016 г.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОТЧЁТ

на тему:

«ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ ПТИЦЫ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА»

Соглашение РФФИ № 16-16-04032 от 11.08.2016 г (вн. № 213.01-03/2016-9) по научному проекту «Замедление репродуктивного старения кур с помощью культур пробиотических микроорганизмов – продуцентов веществ с антиоксидантной и ДНК-протекторной активностью»

Руководитель: д.б.н., В.А. Чистяков

Исполнитель: член-корр. РАН, д.м.н., А.В. Тутельян

Ростов-на-Дону

2016г.

Птицеводство – динамично развивающаяся отрасль сельского хозяйства России. Принята Программа «Развитие птицеводства в Российской Федерации» (2010). Россия входит в пятерку мировых лидеров по производству мяса птицы – около 3,5 млн т в год по данным FAOSTAT 2013 г. (http://www.eurasiancommission.org/ru/act/prom_i_agroprom/dep_agroprom/monitoring/Documents/%D0%9E%D0%B1%D0%B7%D0%BE%D1%80%20%D1%80%D1%8B%D0%BD%D0%BA%D0%B0%20%D0%BC%D1%8F%D1%81%D0%B0%20%D0%BF%D1%82%D0%B8%D1%86%D1%8B.pdf). Причем доля мяса птицы в общем объеме потребления мяса выросла с 22,0 % в 1999 г. до 44,8% по результатам 2013 г. и этот показатель постоянно увеличивается. Это естественный процесс, связанный с эффективностью индустриальных методов производства. В основе растущей эффективности отрасли лежит поиск современных технологий, опирающихся на биологические особенности птицы. Крайне важно обеспечение оптимальной программы выращивания молодняка, которая должна предусматривать недопущение преждевременного выбытия птицы путем исключения факторов, способных вызвать нарушение иммунологической реактивности (Кощаев, 2014).

Особенности иммунной системы птиц

Иммунитет (от лат. Immunitois – освобождение или избавление от чего либо) – состояние невосприимчивости организма к воздействию патогенных микробов, их токсинов и других чужеродных веществ биологической природы (Петров и др., 1982; 1997; Ройт, 2000).

Иммунная система представляет совокупность органов и тканей, которые во взаимодействии с другими системами организма осуществляют специфический антигенно-структурный гомеостаз внутренней среды (Ройт, 2000; Галактионов, 2000; Турицына, 2012).

Антигенный гомеостаз организма, как основная функция иммунной системы, достигается триадой реакций: распознаванием чужеродных субстанций и изменением собственных макромолекул; уничтожением чужеродных антигенов и несущих их клеток; запоминанием контакта с конкретными антигенами, определяющими их ускоренное разрушение при повторном поступлении в организм (Pastoret et al, 1998).

Иммунная система обеспечивает многочисленные функции, в том числе продукцию разнообразных биологически активных веществ, обладающих широким спектром действия и поддерживающих сложную ответную реакцию всего организма на внедрение чужеродных клеток, вирусов, иммунное повреждение, а также воспаление, репарацию и регенерацию (цитокинов, ростовых факторов, медиаторов воспаления и пр.) (Гудин с соавт., 2010).

Функционально нормальная иммунная система может находиться в двух принципиально различных состояниях: спокойного функционирования и активного ответа. Известны два основных типа иммунных ответов организма на антиген – гуморальный и клеточный. Часть иммунологически некомпитированных клеток, образующихся в костном мозге, превращается в иммунокомпетентные клетки в фабрициевой сумке (бурсе) и в скоплении лимфатических узлов в тонком кишечнике – В-лимфоциты. Гуморальный ответ В-лимфоцитов состоит в выработке антител, которые циркулируют в крови и специфически связываются с чужеродными организму молекулами. Иммунный ответ клеточного типа включает образование специализированных клеток в вилочковой железе (тимусе), которые превращаются в иммунокомпетентные клетки Т-лимфоциты: Т-хелперы, Т-киллеры, Т-супрессоры, которые реагируют с антигеном посредством его связывания и последующего разрушения (Ройт, 2000; Петров, 2000; Рябиков, 2012).

Иммунная система птиц, в отличие от млекопитающих характеризуется некоторыми особенностями (Aitken, 1982; Оуэн, 1996). У птиц нет четко выраженной системы лимфатических сосудов и лимфатических узлов. Но, также как у млекопитающих,

иммунокомпетентные органы принято подразделять на центральные (первичные) и периферические (вторичные) (Болотников, Конопатов, 1987; Болотников, 1999; Селезнев, 2000). В центральных органах происходит формирование и созревание иммунокомпетентных клеток, в периферических – их функционирование (Колычев, 2003).

К центральным органам иммунной системы относятся красный костный мозг, тимус (вилочковая железа) и фабрициева сумка (бурса). К периферическим органам иммунной системы относятся селезенка, лимфатические фолликулы, пейеровы бляшки и гардеровы железы (третье веко), состоящие из двух удлинённых долей, расположенных в глубине периорбиты.

Большинство исследователей последних лет подчеркивают, что к моменту рождения центральные лимфоидные органы сформированы и способны выполнять свои функции, тогда как периферические еще только начинают формироваться (Оуэн, 1996; Селезнев, 2000). Признаком функциональной зрелости периферических органов является наличие у них лимфоидных узелков, связанных с образованием иммунокомпетентных клеток (Сапин, Никитюк, 2000).

Тимус и бурса играют существенную роль в онтогенетическом развитии адаптивного иммунитета. Удаление одного из этих органов в первый день жизни позволило выявить две различающиеся клеточные системы в периферической лимфоидной ткани селезенки и кишечника. Тимэктомированные цыплята росли гораздо медленнее, чем интактные птицы и были дефицитны в отношении клеточных иммунных реакций. При этом способность к синтезу антител оставалась неизменной. Бурсоэктомированные цыплята росли с выраженной агаммаглобулинемией и, несмотря на интенсивную повторную стимуляцию бычьим сывороточным альбумином или бруцеллой, не продуцировали антител, в то время как клеточные иммунные реакции осуществлялись с обычной интенсивностью. Таким образом, тимус контролирует клеточный иммунитет, бурса – синтез антител (гуморальный иммунитет) (Болотников, 1982).

Тимус – лимфоэпителиальный орган, в котором происходит развитие и образование большей части Т-лимфоцитов, ответственных за формирование клеточного иммунитета. В эмбриональный период закладывается как парный орган, состоящий из 6-7 долек с каждой стороны шеи (Wockman, 1997). Тимус формируется на 10 день эмбрионального развития. В постнатальном онтогенезе птиц функционирует до 5-месячного возраста. Известно, что в тимусе птиц существуют неперекрывающиеся субпопуляции Т-лимфоцитов, которые контролируют позитивный и негативный пути иммунологического ответа. Однако неясно, каково функциональное значение этих взаимодействий. Считается возможным, что этот тип регуляции может играть роль не только в резистентности к инфекции, но также и в поддержании иммунологического аппарата в равновесии. Примечательно то, что супрессорные клетки более широко представлены у молодых цыплят, а хэлперная функция тимоцитов заметно выше у взрослых птиц (Akihisa et al, 2002).

Фабрициева сумка (бурса) – фолликуло-эпителиальный орган иммунной системы у птиц. Впервые бурса у птиц как анатомический орган была описана Hieronymus Fabricius (1533-1619) еще в XVI в. Расположена на дорсальной поверхности клоаки, являясь её дивертикулом. Формируется между 12-м и 13-м сут. эмбрионального развития. Эта железа очень быстро растет в первые три недели жизни, её индекс увеличивается в четыре раза по сравнению с птицей суточного возраста, а после 7-й недели жизни цыплят начинает атрофироваться. Здесь стволовые клетки созревают и дифференцируются в В-лимфоциты, ответственные за гуморальный иммунитет. У суточного цыпленка фабрициева сумка величиной с горошину, у 3-4 месячных цыплят с крупную вишню (Колычев, 2007; Турицына, 2012).

С возрастом происходит инволюция органов иммунной системы, наиболее выраженная в центральных органах. При этом, тимус сохраняется на протяжении всей жизни, а бурса редуцируется полностью к моменту полового созревания (Селезнев, 2000; Жарова, 2009; E. Ciriaco et al, 2003).

Помимо функции контроля созревания и дифференцировки В-лимфоцитов bursa является эндокринным органом. Образование гуморальных антител обусловлено синтезом специфического медиатора – бурсина, способного восстанавливать антителопродукцию у бурсэктомированных птиц (Audhya et al, 1986).

Известно, что в течение первых 35 сут. жизни bursa обычно больше селезенки (Монтиэль 2003), противоположное соотношение, как правило, указывает на иммунодефицит.

Костный мозг является источником гемопоэтических (полипотентных) стволовых клеток – родоначальниц всех клеток крови, в том числе и лимфоидных стволовых клеток, которые затем дифференцируются в эффекторы иммунитета. Все эти клетки располагаются в ячейках ретикулярной стромы (Галактионов, 1986; Хаитов, Пинегин, 2000). Стволовые клетки поступают в кровоток, циркулируют в организме, поступают в тимус и другие лимфоидные органы, в которых происходит их лимфопоэтическая дифференцировка, сопровождающаяся размножением и накоплением Т- и В-лимфоцитов (Schaffner, 1974).

Периферические органы иммунной системы связаны между собой кровеносными и лимфатическими сосудами. Перемещаясь по этим сосудам, В- и Т-лимфоциты получают информацию об антигене, контактируя с ним, и передают ее во все органы иммунной системы, где они пролиферируют и дифференцируются, превращаясь в иммунокомпетентные клетки (Tizard, 2009).

Селезенка является самым крупным органом, выполняющим разнообразные функции. Содержит до 25% от общего числа лимфоцитов. В основном она участвует в иммунных реакциях гуморального типа, обеспечивая накопление большого количества плазматических клеток, синтезирующих антитела. При внутривенном введении антигена антитела вырабатываются главным образом в селезенке. Формирование ее начинается на 4-е сутки инкубации в виде скоплений клеток мезенхимы. В первые дни постэмбрионального развития в селезенке обнаруживаются диффузные лимфоидные скопления. Для нее характерным является фагоцитоз, главным образом эритроцитов, образование антител и поглощение антигенов (Олейник, 1982).

Пейеровы бляшки располагаются в подслизистом слое тонкого кишечника и представляют собой совокупность зародышевых центров, подобных корковому слою сумки Фабрициуса. В пейеровых бляшках преобладают В-лимфоциты, ответственные за развитие гуморального иммунитета. Установлено, что в подслизистом слое кишечника млекопитающих содержится в три раза больше лимфоцитов, чем в крови (Госманов, Кольчев, 2003).

Лимфатические фолликулы – это скопления лимфоцитов разных форм и размеров, расположенные по ходу лимфатических сосудов пищеварительного тракта и в большинстве тканей органов птиц. В начальной части пищевода и в слепых кишках лимфоидная ткань формирует миндалины. У птиц с возрастом увеличивается инфильтрация органов лимфоидной тканью. Лимфатические фолликулы также разделены на Т- и В-зависимые зоны. В-лимфоциты составляют до 70%, а Т-лимфоциты от 10 до 30% всех клеток пейеровой бляшки. Известно, что большинство лимфоцитов находится в собственной слизистой оболочке и среди клеток эпителия тонкого и толстого отделов кишечника (Воробьев с соавт., 2006; MacDonald, 2003).

Гардерова железа (железа третьего века) – это застенно-трубчатая альвеолярная железа, находящаяся на аборальной поверхности глазного яблока в глубине периорбиты. Максимальных размеров достигает у кур к 30-суточному возрасту, составляя 15x15x1 мм. Абсолютная масса (Вракин, Сидорова, 1984) равна в среднем 0,085 г. Гардеровы железы содержат в основном антителопродуцирующие клетки. В ответ на антигенные стимуляции в железе появляются плазматические клетки; установлено, что плазмоциты Гардеровой железы активно продуцируют иммуноглобулины класса А (Scott, Savage, 1996). С возрастом, так же как и в центральных органах иммунной системы, в железе третьего века

кур происходит уменьшение лимфоидной ткани и разрастание соединительных элементов (Торрера, Запата, 2003).

Таким образом, иммунная система птиц характеризуется четкой дифференцировкой морфологического субстрата для созревания В-лимфоцитов. Различные участки иммунной системы связаны постоянно циркулирующими лимфоцитами, которые осуществляют иммунологический надзор и уничтожают генетически чужеродные элементы непосредственно или вырабатывая антитела (Болотников, Конопатов, 1987).

Иммунодефицитные состояния птицы в условиях промышленного птицеводства

Стресс-факторы, характерные для современного птицеводства, вызывают угнетение функциональной активности иммунной системы цыплят. Если в иммунокомпетентных органах не произошли серьезные деструктивные изменения, приобретенные иммунодефициты обратимы, но только после устранения вызвавших их причин (Болотников, Конопатов, 1987; Сурай, Бородай, 2010).

Профилактическая иммунизация молодняка птиц вынуждает практикующих ветеринарных специалистов проводить большое количество вакцинаций (до 10) в первые 30-40 суток жизни. В результате инфицирования, в том числе и вакцинными вирусами, возникают транзиторные или стабильные иммунодепрессивные состояния, что является естественной физиологической реакцией организма (Джавадов, 2004). В то же время, количество вакцинаций в будущем будет неуклонно расти вследствие появления новых, ранее неизвестных нозологических форм. При этом эффективность проводимых ветеринарных мероприятий в полной мере зависит от состояния иммунной системы организма птиц. В свою очередь, нормальное функционирование системы иммунитета возможно только при условии взаимосвязи всех звеньев специфических иммунных реакций и факторов неспецифической иммунной реактивности. Следует отметить, что в последние годы все чаще стали регистрироваться случаи слабого иммунного ответа птиц на проводимые вакцинации, что связано с возникновением приобретенных (вторичных) иммунодефицитов (Бирман, 2005).

Классификация иммунодефицитов

Термином иммунодефициты принято обозначать нарушения нормального иммунологического статуса организма, которые обусловлены дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа. Поскольку ведущая роль в борьбе с микроорганизмами и любыми чужеродными агентами антигенной природы принадлежит макрофагам, Т-, В-лимфоцитам, НК-клеткам, иммуноглобулинам (Ig) и комплементу, нарушение одного из звеньев иммунной системы приводит к иммунодефицитным состояниям (Петров и др., 1997; Покровский и др., 2002).

Нарушения защитных систем организма на генетической основе (врожденные, генетически детерминированные) классифицируют как первичные иммунодефициты; приобретенные нарушения – как вторичные иммунодефициты (Колычев, Госманов, 1996, 2003).

Согласно классификации Е.С. Воронина с соавт. (2002) иммунодефициты делят на следующие группы:

1. Врожденные (первичные) иммунодефициты;
2. Приобретенные (вторичные) иммунодефициты;
 - 2.1. Физиологические:
 - Иммунодефицит беременных;
 - Иммунодефицит у новорожденных;
 - Возрастные иммунодефициты;
 - 2.2. Патологические:
 - Алиментарные иммунодефициты;
 - Вирусные иммунодефициты;
 - Стрессовые иммунодефициты;

-Экологические иммунодефициты;

-Иммунодефициты, вызываемые лекарственными препаратами.

Первичные иммунодефициты имеют четко выраженный наследственный характер, возникают в результате лежащих в их основе дефектов Т- или В-клеток, а также нейтрофилов, влияющих на их абсолютное число и функциональную активность в защитной системе организма (Смирнов, Фрейдлин, 2000).

Вторичные иммунодефициты носят приобретенный характер и обусловлены воздействием на организм вирусов, бактерий, паразитов, нарушением обмена веществ. Они развиваются также под влиянием цитотоксических препаратов, ионизирующей радиации, вследствие нарушений в передаче материнских антител новорожденным животным. Стоит отметить, что особую роль в развитии вторичных иммунных дефицитов играют возбудители вирусных инфекций, поскольку многие вирусы индуцируют подавление разных звеньев иммунного ответа (Джавадов, 2004).

Инфекционные заболевания вирусного и, особенно, бактериального характера могут быть как причиной, так и следствием поражения иммунной системы (Тутельян, 2014, 2015). Характер генной экспрессии в дендритных клетках (ДК) после воздействия dormantных «спящих» форм бактерий указывает на преимущественную стимуляцию противовоспалительного транскриптома гетерогенных клеток врожденного иммунитета – незрелых ДК, обладающих потенциалом функционировать в качестве миелоидных иммуносупрессорных клеток (МИК). Известно, что именно аргиназа и ИЛ-10 относятся к основным факторам, опосредующим иммуносупрессорное действие различных популяций МИК. Бактерии, находящиеся в dormantном персистирующем состоянии, т.н. персистеры, через активацию транскрипции соответствующих незрелых дендритных клетках, имеющих миелоидное происхождение, способны стимулировать экспрессию генов аргиназы и ИЛ-10, обеспечивая их подавляющее действие на систему врожденного иммунитета. Иммуносупрессия, в свою очередь, способствует хронизации инфекции и, тем самым, применению новых разнообразных антимикробных препаратов для противoinфекционной терапии, которые вызывают повышенную генерацию бактериальных клеток-персистеров. И далее по кругу. (Тутельян, 2014, 2015).

При этом способность персистеров к стимуляции провоспалительных реакций, не изменяется. Это указывает на то, что не молекула ЛПС (или по крайней мере, не та его молекулярная форма, которая стимулирует CD14-TLR4-зависимые сигнальные пути, приводящие к экспрессии NFκB) отвечает за данный эффект персистеров при их взаимодействии с ДК. По-видимому, другие молекулы или постгеномные модификации ЛПС (например, ацетилирование молекулы) могут отвечать за такую про-иммуносупрессорную активность бактерий персистеров. Проведенная работа, помимо установленных новых фактов, позволила выявить новую область для будущих исследований, имеющую перспективы практических приложений в области поиска новых молекулярных мишеней персистеров.

Основными этиологическими факторами иммунодефицитов в условиях современных птицеводческих предприятий являются: нарушения технологии, несбалансированное кормление, микотоксикозы, инфекционные болезни, напряженные программы вакцинаций, физиологическое состояние птицы, использование химиотерапевтических средств, особенно антибиотиков, техногенные факторы (Турицына, 2012)

Известно, что некоторые виды кишечной палочки, не вызывающие заболевания здоровой птицы, могут стать причиной тяжелых осложнений при инфицированности их иммуносупрессивными агентами. В связи с этим, беспокойство вызывает высокий уровень заболеваемости птиц колибактериозом. Так, по данным Департамента ветеринарии из всех заразных болезней на долю колибактериоза приходится 55%. По-видимому, эта цифра завышена, поскольку многие практические врачи с легкостью ставят данный диагноз, после чего активно применяют антибактериальные препараты, в то время как истинной причиной чаще всего является иммунодепрессивное состояние птицы (Джавадов, 2004).

В зависимости от уровня нарушений и локализации дефектов различают: гуморальные иммунодефициты с дефицитом В-системы иммунитета, иммунодефицитные состояния с преимущественным дефектом клеточного (Т) иммунитета и комбинированные, сопровождающиеся поражением клеточного и гуморального звеньев иммунитета (Самуйленко, 2010).

Предположительно, на фоне недостаточности В-клеточного иммунитета возрастает восприимчивость к бактериальным инфекциям, а Т-клеточного – к вирусным, протозойным и грибковым болезням (Федоров, Верховский 1996; Воронин и др., 2002).

В постовариальном онтогенезе цыплят-бройлеров выделяют три критических иммунологических периода: на 3-5-е, 12-28-е сутки и к концу второго месяца. Из них наиболее выражен иммунодефицит на 3-й неделе жизни. Первый период связан с тем, что происходит рассасывание желточного мешка, который служит главным органом кроветворения и лимфопоэза в эмбриональный период развития. Второй период связан с распадом овариальных глобулинов курицы-несушки и морфофункциональной незрелостью иммунной системы цыплят. Нерезко выраженный третий период, возможно, связан с быстрым ростом и линькой птицы и сопровождается уменьшением содержания иммуноглобулинов и лизоцимной активности сыворотки (Бабина, 2002).

Многие исследователи считают, что с помощью определения содержания Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, нейтрофилов, активности комплемента можно судить о наличии или отсутствии иммунодефицита. Иммунодефицитные состояния необходимо учитывать при селекции, разработке лечебно-профилактических мероприятий в хозяйстве. Знание дефектов иммунной системы основываются на использовании объективных и чувствительных методов оценки состояния иммунной системы. Исследования, проводимые в последние годы, неразрывно связаны с разработкой и совершенствованием иммунологических методов по диагностике иммунодефицитных состояний и оценке иммунного статуса животных и птиц (Самуйленко, 2010; Кощаев, 2014). Таким образом, постоянный контроль иммунного статуса птиц и его коррекция путем применения средств иммунопрофилактики и иммунотерапии является одной из основных задач ветеринарной науки и практики.

1. Бабина М. П. Повышение резистентности и стимуляция у цыплят-бройлеров / М. П. Бабина // Информ. бюл. по птицеводству. – 2002. – № 2. – С. 38-40.
2. Бирман Б. Я. Иммунодефициты птиц и их профилактика / Б. Я. Бирман // Ветеринарный консультант. – 2005. - № 19. – С. 7-8.
3. Болотников И. А. Стресс и иммунитет у птиц / И. А. Болотников, В. С. Михкиева, Е. К. Олейник. - Л., 1999. - 118 с.
4. Болотников И. А. Физиолого-биохимические основы иммунитета сельскохозяйственной птицы / И. А. Болотников, Ю. В. Конопатов. - Л.: Наука, 1987. - 164 с.
5. Воробьев А. А. Иммунология и аллергология : учеб. пособие / А. А. Воробьев, А. С. Быков, А. В. Караулов. - М. : Практ. медицина, 2006. - 288 с.
6. ВОРОНИН Е. С., ПЕТРОВ А. М., СЕРЫХ М. М., ДЕВРИШОВ Д. А. ИММУНОЛОГИЯ. П/ред. академика РАСХН Е. С. Воронина - М. : Колос-Пресс, 2002. - 408 с.
7. Вракин В. Ф. Анатомия и гистология домашней птицы / В. Ф. Вракин, М. В. Сидорова. - М. : Колос, 1984. - 288 с.
8. Галактионов В. Г. Иммунология / В. Г. Галактионов. - М.: Нива России, 2000. - 488 с.
9. Гудин В. А. Физиология и этология сельскохозяйственных птиц : учебник / В. А. Гудин, В. Ф. Лысов, В. И. Максимов ; под. ред. В. И. Максимова. – СПб. : Лань, 2010. – 336 с.

10. Госманов Р. Г. Ветеринарная вирусология / Р. Г. Госманов, Н. М. Колычев. – М.: КолосС, 2006. – 304 с.
11. Госманов Р. Г. Ветеринарная вирусология: учебник./ Р.Г. Госманов, Н. М. Колычев, В. И. Плешакова. - 3-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Лань, 2010. – 480 с.
12. Госманов Р. Г. Основы противомикробного иммунитета: учеб. пособие / Р. Г. Госманов, Н. М. Колычев. – Омск : Изд-во ОмГАУ, 2002. – 124 с.
13. Джавадов Э.Д. Вирус-индуцированные иммуносупрессии и способы их предупреждения в промышленном птицеводстве : автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук / Э. Д. Джавадов. - М., 2004. - 49 с.
14. Жарова Е. Ю. Гистология клоаки у кур кросса «Иза-Браун» / Е. Ю. Жарова // Современные научные тенденции в животноводстве : сб. ст. междунар. науч.-практ. конф. - Киров, 2009. - Ч. 2. Ветеринарная медицина. - С. 99-103.
15. Колычев Н. М. Ветеринарная микробиология и иммунология / Н. М. Колычев, Р. Г. Госманов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: КолосС, 2003. – 432 с.
16. Кощаев А.Г. Здоровье животных – основной фактор эффективного животноводства / А.Г. Кощаев, В.В. Усенко, А.В. Лихоман // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета [Электронный ресурс]. – Краснодар: КубГАУ, 2014. – №05(099). - С. 1431-1442.
17. Монтиэль Э. Значение иммунной системы для промышленного птицеводства / Э. Монтиэль // БИО. - 2003. - № 9. - С. 2-5.
18. Олейник Е. К. Т- и В-системы иммунитета птиц / Е. К. Олейник // Биохимические и морфологические основы иммунологии птиц. -Петрозаводск, 1982. - С. 62-74.
19. Оуэн Р. Л. Иммунная система птицы / Р. Л. Оуэн // Птицеводство. -1996. - № 2. - С. 39-41.
20. Петров Р.В. Иммунореабилитация и стратегия медицины. / Int. J. on immunorehabilitation. 1994. - №1. - Стр. 5-66.
21. Петров Р.В., Череев АН., Цховребова А.З. // Иммунология. -1982.-№4.-Стр. 463.
22. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунодиагностика иммунодефицитов. // Иммунология. 1997. - №4.- Стр. 4-7.
23. Покровский В.И. Медицинские проблемы биологической безопасности // Вестник РАМН. - 2002. - Т. 10. - Стр. 6 - 9.
24. Приказ Минсельхоза РФ от 15 декабря 2010 г. N 433 "Об утверждении целевой программы ведомства "Развитие птицеводства в Российской Федерации на 2010-2012 годы" и Концепции развития отрасли птицеводства Российской Федерации на период 2013-2020 года" <http://base.garant.ru/2173642/#ixzz4PykaqjXS>
25. Рябиков А. Я. Физиология и этология птиц : учеб. пособие / А. Я. Рябиков. – Омск : Изд-во ОмГТУ, 2012. – 352 с.
26. Самуйленко А. Я. Диагностические алгоритмы в клинической ветеринарной иммунологии / А. Я. Самуйленко, Ю. Н. Федоров, В. И. Ключкина // Ветеринария. - 2010. - № 11. - С. 3-6.
27. Сапин М. Р. Иммунная система, стресс и иммунодефицит / М. Р. Сапин, Д. Б. Никитюк. - М. : Джангар, 2000. - 184 с.
28. Селезнев С. Б. Постнатальный органогенез иммунной системы птиц и млекопитающих: эволюционно-морфологическое исследование: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук / С. Б. Селезнев. - Иваново, 2000. - 27 с.
29. Смирнов В. С. Иммунодефицитные состояния / В. С. Смирнов, И. С. Фрейдлин. - СПб., 2000. - 568 с.
30. Сурай П. Ф., Бородай В. П. Стрессы в птицеводстве: от понимания механизмов развития к разработке методов защиты // Сучасне птахівництво. – 2010. - № 7. – С. 31-36.

31. Турицына Е. Г. Иммунодефициты птиц: этиология, патогенез, морфологическая диагностика, и способы коррекции : монография / Е. Г. Турицына ; Краснояр. гос. аграр. ун-т. – 2-е изд., доп. и перераб. – Красноярск, 2012. – 283 с.
32. Тутельян А.В., Лебедев В.В. Имунофан регуляторный пептид иммунной системы. // Медицинский бизнес. - 2001. - №10. - Стр. 12-13.
33. Тутельян А.В. Разработка системы оценки иммуотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе анализа взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты. Диссертация докт. Мед. Наук. М, 2004 г.- 220 с.
34. Тутельян А.В., Писарев В.М., Гапонов А.М, Акимкин В.Г. Перспективы научных исследований в области профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи// Эпидемиология и Инфекционные болезни – 2014. - №2. – С. 45 – 51.
35. [Тутельян А.В.](#), [Гапонов А.М.](#), [Писарев В.М.](#), [Эль-Регистан Г.И.](#) Дормантное состояние микроорганизмов и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи//Терапевтический архив. - 2015.- N 11.- С.103-108.
36. Тутельян А.В., Писарев В.М., Минаева Н.З., Гапонов А.М., Грачёва А.Н., Солопова Г.Г. Генерация антибиотикотолерантных бактерий при гематологических и онкологических заболеваниях, сопровождающихся иммунокомпрометацией: новая проблема инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Вестник Российской академии медицинских наук. 2016;71(3). DOI:10.15690/vramn687).
37. Федоров Ю. Н. Иммунодефициты домашних животных / Ю. Н. Федоров, О. А. Верховский. - М.: 1996. - 95 с.
38. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. - № 1. – С. 61-64.
39. Aitken I. D. The avian immune system / I. D. Aitken // Poultry diseases. –London, 1982. - P. 328-341.
40. Akihisa T. Immunol / T. Akihisa [et al.] // J. Nat. Prod. – 2002. – Vol. 65, № 3. – P. 278–282.
41. Audhya T. Tripeptide structure of bursin, a selective B-cell-differentiating hormone of the bursa of Fabricius / T. Audhya, D. Kroon, G. Heavner // Science. 1986. - Vol. 231. - N4741. - P. 997-999.
42. Bockman D. E. Development of the thymus / D. E. Bockman // Microsc. Res. Tech. - 1997. - Vol. 38, № 3. - P. 209-215.
43. [Ciriaco E.](#), [Pncera P.P.](#), [Dhaz-Esnal B.](#), [Laura R.](#) Age-related changes in the avian primary lymphoid organs (thymus and bursa of Fabricius)// Microscopy Research and Technique. - 2003. - Vol. 62 (6). - P. 482-487.
44. McDonald T. T. The mucosal immune system// Parasite Immunology. - 2003. - Vol. 25, № 5. - P. 235-246.
45. [Pastoret P.-P.](#), [Griebel P.](#), [Bazin H.](#), [Govaerts A/](#) Handbook of vertebrate immunology – Academic Press, 1998. – 673 p.
46. Schaffner T. The bursa of Fabricius; a central organ providing for contact between the lymphoid system and intestinal content / T. Schaffner // Cell. Immunol. - 1974. - P. 304-312.
47. Scott T. Immune cell proliferation in the Harderian gland : an avian model / T. Scott, M. Savage // Microsc. Res. - 1996. - Vol. 34, № 2. - P.149-155.
48. Tizard I. R. Veterinary immunology. An Introduction / I. R. Tizard. – 8th ed. - Saunders Elsevier, 2009. - 574 p.
49. M. Torroba, A. G. Zapata Aging of the vertebrate immune system// Microsc. Res. Tech. - 2003. - Vol. 62 (6). - P. 477-481.