

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

«УТВЕРЖДАЮ»

д.б.н. В.А. Чистяков

«_____» _____ 2016 г.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОТЧЁТ

на тему:

«НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ У КУР»

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.

Своевременное проведение ветеринарных мероприятий – важнейший фактор обеспечения высокой эффективности работы птицеводческих хозяйств. Процессы изменения экологии возбудителей и болезней, появление новых инфекционных заболеваний требуют сегодня более тщательного научного анализа и обобщения, заблаговременной разработки мер профилактики и борьбы с ними. Неспецифическая профилактика включает комплекс санитарно-гигиенических мероприятий (дезинфекция, дезинсекция, дератизация, ограждение ферм, дезбарьеры и т. д.), направленных на недопущение инфицирования животных, и зоогигиенических мероприятий (полноценное кормление, оптимальные условия содержания животных и т. д.), направленных на повышение защитных возможностей организма. При этом важно подчеркнуть, что важна правильная оценка эпидемиологической и экономической эффективности профилактических мероприятий, цель которой состоит в достижении максимального профилактического эффекта при минимальных затратах на организацию и проведение комплекса профилактических мероприятий (Покровский и др., 2012).

При выращивании производственной птицы серьезную проблему представляют инфекционные заболевания вирусной и бактериальной этиологии. По данным Росптицесоюза, доля заболеваний, вызываемых вирусными агентами, в 2011г. составила 6,65%, а в 2012г. – 7,72% (Джаилиди и др., 2014). Основным методом защиты поголовья птицефабрик связан с вакцинацией. Однако в современных условиях производства негативное влияние техногенных факторов способствует развитию иммунодефицитных состояний, что влечет снижение эффективности вакцинации и приводит к «прорыву» иммунитета у птицы. Поэтому применение иммуномодуляторов позволяет проводить иммунокоррекцию таких состояний и увеличивать эффективность слабоиммуногенных вакцин, способствует росту и сохранности поголовья (Аликин, 2004).

Классификация иммуномодуляторов и их применение в птицеводстве

Иммуномодуляторы – это вещества, способные позитивно или негативно модулировать иммунореактивность организма и повышать его естественную резистентность - способность противостоять той или иной инфекции или инвазии (Хаитов, Пинегин, 2000). Перечень иммунотропных препаратов в настоящее время достаточно велик и с каждым годом продолжает расширяться, однако их классификация и механизм действия вызывают некоторые дискуссии.

По определению Соколова В.Д. (2010), иммуномодуляторы – это вещества, влияющие на иммунный статус организма. Он с соавторами предлагает следующую классификацию иммуномодуляторов.

Иммуномодуляторы:

1. Иммунодепрессанты (иммуносупрессоры)
2. Иммуностимуляторы
3. Препараты двойного действия.

Заслуживает внимание классификация Р.М. Хаитова, Б.В. Пинегина (2003), в которой выделено 7 основных групп иммуномодуляторов (Табл. 1).

Таблица 1. Классификация иммуномодуляторов (по Р.М. Хаитову, Б.В. Пинегину, 2003)

Группа	Состав
Микробные	Рибосомы, лизаты бактерий
Тимические	Экстракты, пептиды из тимуса крупного рогатого скота
Костномозговые	Миелопептид, комплексы пептидов
Цитокины	Комплекс естественных цитокинов
Нуклеиновые кислоты	Смесь нуклеиновых кислот из дрожжей, нуклеиновые кислоты из молок осетровых рыб
Растительные	Экстракты растений
Химически чистые	Олигопептиды, высокомолекулярные

Одна из самых подробных классификаций иммуотропных препаратов разработана В.В. Климовым с соавт. (2006).

По происхождению:

1. Микробные продукты и вакцины
2. Продукты и экстракты иммунных органов:
3. Растительные продукты
4. Продукты низших животных
5. Синтетические
6. Рекомбинантные

По направленности действия:

1. Иммуностимуляторы
2. Иммунодепрессанты

По преимущественному воздействию на иммунную систему:

1. Препараты, преимущественно воздействующие на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность Т-лимфоцитов
2. Препараты, преимущественно влияющие на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность В-лимфоцитов
3. Препараты, оказывающие преимущественное действие на нейтрофильно-макрофагальную фагоцитарную активность, показатели врожденного иммунитета
4. Препараты, имеющие преимущественное влияние на межклеточную кооперацию.

Иммунодепрессанты, угнетающие иммунные реакции организма, в основном используют в медицинской практике при трансплантации, терапии злокачественных новообразований и коррекции различных аллергических реакций. Основные представители иммунодепрессантов – глюкокортикоиды, цитостатики (азатиоприн, меркаптопурин, противоопухолевые антибиотики и др.). В эту группу можно отнести антигистаминные средства, используемые для купирования аллергических реакций. Последние вещества нашли применение и в ветеринарии.

Иммуностимуляторы корректируют иммунологические процессы в организме, повышают устойчивость к неблагоприятным факторам, усиливают иммунный ответ при вакцинации. Данные препараты активизируют защитные силы организма, тем самым способствуют повышению эффективности многих лекарственных средств и прежде всего antimicrobial, противовирусных и антипаразитарных; обладают ростостимулирующими свойствами; оказывают адаптогенное действие и ослабляют воздействие стресс-факторов на организм (Соколов, 2010).

Применение иммуномодулирующих и иммуностимулирующих препаратов с профилактической или лечебной целью в птицеводстве имеет свои особенности, которые заключаются в том, что введение препаратов должно быть групповым и не нарушающим технологические процессы.

В последние годы в птицеводстве активно внедряются препараты, повышающие естественную резистентность и корректирующие состояние иммунной системы птицы. Для повышения неспецифической резистентности организма птиц Е.Г. Турицына и Ю.С. Аликин (2009-2011) применяли иммуномодулятор Провест (ООО Диафарм, г. Бердск, Новосибирская обл.). Исследователями установлено, что препарат положительно влияет на приросты живой массы и сохранность птицы, подавляет размножение внутриклеточных микроорганизмов и стимулирует гуморальный поствакцинальный иммунитет.

В НИКТИ БАН ГНЦ ВБ «Вектор» разработаны и разрешены Департаментом ветеринарии РФ для применения иммуномодуляторы Вестин и Полирибонат на основе РНК из дрожжей. Результаты изучения свидетельствуют о том, что они оказывают

ростостимулирующее воздействие, влияют на систему Т-иммунитета и неспецифическую резистентность организма птиц препаратов (Аликин с соавт., 2004).

Среди препаратов, способных направленно действовать на иммунную систему, большое практическое значение приобретают синтетические иммуномодуляторы на основе полиэлектролитов. Использование полиоксидония позволяло существенно увеличить сохранность и продуктивность животных и птиц в условиях производства.

Проводили обработку цыплят полиоксидонием в дозах 1,5 мл/м³ помещения и 50 мг/кг живой массы. Получен положительный эффект полиоксидония в отношении клеточной антибактериальной активности при экспериментальной стафилококковой инфекции. Авторы рекомендуют использовать препарат для профилактики и лечения цыплят-бройлеров от колибактериоза, пуллороза и смешанных инфекций дыхательной и пищевой систем (Федотов и др., 2012).

Значительные успехи, достигнутые в области разработки лекарственных препаратов для коррекции нарушений иммунной системы организма, обусловлены открытием нового класса биологически активных соединений - тимических пептидных гормонов иммунитета (Goldstein et al., 1974). Имунофан, синтетическое производное гормона тимопоэтина проявляет разностороннюю фармакологическую активность, в том числе выраженное иммуномодулирующее, противовирусное, ростостимулирующее, антиаллергическое, радиопротекторное и антиоксидантное действие (Лебедев и др., 1998; Лебедев, 1999).

Для вакцинопрофилактики вирусных инфекций птиц препарат использовали как растворитель вакцин; его применение позволило увеличить титры специфических антител, а также повысить продолжительность их циркуляции в организме животных, что значительно потенцирует действие данных биопрепаратов. Как антистрессовый препарат хорошие результаты показало применение за 12-18 ч до перевозки птиц. Регуляторный пептид реализует свое действие на клетки иммунной системы через различные механизмы. С одной стороны, препарат стимулирует образование ИЛ-2 иммунокомпетентными клетками мыши и человека (в дозе 0,05 мкг/мл почти в два раза усиливает синтез ИЛ-2 мононуклеарами человека с 8,9 МЕ/мл (контроль) до 16,0 МЕ/мл, соответственно). С другой стороны, повышает чувствительность лимфоидных клеток к этому лимфокину, что, вероятно, реализуется посредством другого механизма действия, а именно, путем увеличения плотности соответствующих рецепторов (Степанов, 2004).

Было также выявлено, что имунофан стимулирует бласттрансформацию клеток селезенки по сравнению с контролем. Имунофан является эффективным этиопатогенетическим средством при различных заболеваниях органов пищеварения, дыхания, инфекционных болезнях птиц (Степанов, 2004).

Таким образом, использование иммуномодуляторов является перспективным направлением для создания напряженного противовирусного иммунитета, стимуляции неспецифической резистентности организма птицы, снижения поствакцинальных осложнений, повышения сохранности и продуктивности. В то же время, необходимо отметить, что в условиях промышленного птицеводства применение иммуномодуляторов пока не нашло широкого применения (Фисинин, 1999; 2000; Комарова, 2011; 2013).

В последнее время наблюдается повышенный интерес к использованию **альтернативных методов защиты поголовья от болезней**, не снижающих производительности производства и размера прибыли птицеводческих предприятий.

Альтернативой служат различные сорбенты, бентонитовые глины, цеолиты, биологически активные вещества, фито-, ферментные, про- и пребиотические препараты. (Комарова, 2013).

Иммуностимуляторы повышают устойчивость к инфекционным заболеваниям за счет повышения неспецифического иммунитета (Тутельян, 2004). Согласно принятой концепции, иммуотропные соединения регулируют свободнорадикальные реакции посредством двух событий: инициацией образования радикалов-инициаторов (активные

формы кислорода) и нормализацией сбалансированной работы системы ингибиторов свободнорадикальных реакций, в состав которой входят различные перехватчики радикалов-инициаторов и вещества, контролирующие концентрацию и состояние ионов металлов переменной валентности, в частности ионов Fe²⁺. (Тутельян, 2004.)

Проблема неспецифической профилактики инфекций у птицы в промышленных условиях может быть решена за счет повышения качества кормов биологически активными **кормовыми добавками**. В результате воздействия на организм разнообразных биологических факторов (регуляторные пептиды, аминокислоты, флавоноиды, олигосахариды и пр.) осуществляется регуляторный эффект на продукцию медиаторов естественного иммунитета, клеточную пролиферацию и синтез биологически активных соединений в системе антиоксидантной защиты организма.

Одним из наиболее экономически эффективных и одновременно экологически безопасных путей повышения эффективности птицеводства является **использование пробиотических бактерий**. Согласно определению всемирной организации здравоохранения, “пробиотики - это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах укрепляют здоровье хозяина” (FAO/WHO, 2001).

Окислительный стресс лежит в основе действия самых разных экстремальных и патогенных факторов (Fridovich, 1999; Wells e.a., 2005; Sedelnikova e.a., 2010). В их число входят гипоксия/ишемия, воспалительные и аутоиммунные процессы, токсическое действие многих пищевых токсинов, в частности микотоксинов (Atroshi, 2002). Проксиданты вызывают самый широкий спектр негативных эффектов – от острой токсичности до гибели клеток как по пути апоптоза, так и некроза, индукции летальных мутаций и гормональных нарушений. Процессы свободнорадикального окисления являются одной из движущих повреждения ДНК, которое ведет к ускорению старения, а, следовательно, лежит в основе большинства возрастных патологий (Marnett, 2000; Skulachev, 2005; Ames, 1999; 2000). Поэтому усиление антиоксидантной активности и защищенности ДНК клеток хозяина можно отнести к важным проявлениям пробиотической активности.

Способность пробиотических лактобактерий вырабатывать соединения, обладающие ДНК-протекторной активностью, отмечается в литературе с 90-х годов прошлого века (Renner, 1991). Позже была выявлена высокая антимуtagenная активность бифидобактерий и спорообразующих бацилл (Prazdnova, 2015). В этих экспериментах пробиотические микроорганизмы снижали генотоксичность таких соединений как 4-нитрохинолин-1-оксид, N-метил-N-нитро-нитрозогуанидин, 2-амино-3,4-диметилимидазо[4,5-f]хинолин, полиароматические углеводороды, афлатоксины и др. (McBain, MacFarlane, 2001; Lo e.a., 2004; Cenci e.a., 2008). Большинство обнаруженных эффектов основано на разрушении генотоксинов ферментами бактерий, либо низкомолекулярными вторичными метаболитами. Пробиотические культуры способны защищать ДНК от деструктивного действия физических агентов (Matsuu e.a., 2003; Liu e.a., 2005).

Способность лакто- и особенно бифидобактерий вырабатывать вещества, инактивирующие АФК, надежно подтверждена экспериментами как *in vitro* так и *in vivo* (Gotteland e.a., 2006; Shen e.a., 2011; Achuthan e.a., 2012; Prescott, Nowak-Węgrzyn, 2011). Оптимальные дозы пробиотических микроорганизмов увеличивают эффективность удаления АФК как за счет прямого действия, так и в результате активации антиоксидантных ферментов клеток хозяина (Mishra e.a., 2015). Есть работы, указывающие на то, что ответственными за такую активность могут быть каротиноиды (Avdeeva e.a., 2015) либо пептиды, образующиеся в результате гидролиза белков протеазами бактерий (Virtanen e.a., 2007). Было показано, что пробиотические штаммы *Bacillus amyloliquefaciens* B-1895 и *Bacillus subtilis* КАТМІРА1933 способны обогащать культуральную среду соединениями, обладающими как антиоксидантным, так и ДНК-протекторным эффектом (Prazdnova e.a., 2015). Препарат, приготовленный на основе

одного из этих штаммов [B-1895], оказался перспективным при выращивании цыплят бройлеров. В 28-дневном опыте наблюдалось 7-8 % превышение массы опытных цыплят над контрольными. Наблюдалась также 5,3 – 8,8 % разница по конверсии корма в пересчете на килограмм живой массы (1,97 кг в контроле в сравнении с 1,81 – 1,87 кг в опытной группе) (Chistyakov e.a., 2015).

Иммуномодулирующий эффект пробиотических добавок в корм птицы описан как способность изменить распределение Т-клеток в крови и лимфатической ткани у молодых кур (Asgari e.a., 2016); улучшение гуморального иммунитета за счет увеличения концентрации IgG в сыворотке крови кур-несушек (Cox, Dalloul, 2015), модуляция адаптивного антитело-опосредованного иммунного ответа птицы против инфекционных заболеваний (Li e.a., 2015).

Иммуномодулирующее и детоксикационное действие осуществляется также напрямую за счет секреции пробиотиками антимикробных ингибирующих веществ – бактериоцинов (Dicks e.a., 2011; Chikindas, 2014; Cavera e.a., 2015).

Неоспоримые преимущества для промышленного птицеводства несет использование **пребиотических кормовых добавок** (Roberfroid e.a., 2010; Комарова, 2013). Пребиотики (например, фруктаны и фруктоолигосахариды) представляют собой неперевариваемые пищевые ингредиенты, селективно стимулирующие рост и / или активность микрофлоры кишечника, в частности, бифидо- и лактобактерий (Roberfroid e.a., 2010). Пребиотики лактулоза и инулин (как правило, извлеченный из корня цикория *Cichorium intybus* L.), представляют собой полисахариды, образованные цепью молекул фруктозы, соединенных бета- (2-1) гликозидными связями, которая не разрушается пищеварительными ферментами позвоночных (Glibowski, Bukowska, 2011), но является идеальным источником углерода для роста кишечных бактерий. Есть данные о положительном влиянии инулина на метаболизм липидов в печени (Velasco e.a., 2010); структуру костной ткани, усиление иммунных функций, профилактики инфекций и кишечных заболеваний, а также повышения биологической доступности минералов (кальция и магния) (Ortiz e.a., 2013, Bosscher e.a., 2006; Roberfroid M, Buddington, 2007).

Установлена высокая эффективность введения в рацион различных видов сельскохозяйственных животных и птицы пребиотических кормовых добавок на основе лактулозы. Одними из них являются пребиотические добавки на основе лактулозы «Лактофит», «Лактофлэкс», «Лактумин», в сочетании с растительными экстрактами, активизирующими метаболизм микрофлоры желудочно-кишечного тракта и положительно влияющими на организм (Комарова, 2012; Горлов, 2015а; 2015б). Однако механизмы развития этих эффектов неясны: это считается прямым следствием пребиотика на иммунную систему хозяина посредством воздействия на рецепторы кишечного эпителия, который индуцирует иммунный ответ и активизирует иммунную систему (Lomax, Calder, 2009); кроме того, многие из позитивных эффектов вызваны изменениями кишечной флоры за счет обеспечения субстратов для роста пробиотических бактерий (Roberfroid e.a., 2010).

Задача обеспечения птицеводства РФ **полноценными кормами с адаптогенным потенциалом** решается также внедрением экологически безопасных комплексных препаратов отечественного производства, в частности высокобелковых продуктов растительного происхождения (нут, тыквенный и расторопшевый жмыхи и т.д.) в сочетании с минеральными добавками. Например, применяется кормовая добавка «Баксин-КД» (Komarova e.a., 2015; Горлов, 2015а), представляющая собой инактивированную биомассу галобактерий непатогенного штамма *Halobacterium Halobium* 353П, иммобилизованную на природном ионообменнике и адсорбенте - глауконите, являющимся минеральной кормовой добавкой для животных и птиц, в смеси с разрыхлителем - аэросилом. Биологические свойства добавки обусловлены входящими в ее состав БАВ, содержащимися в инактивированной биомассе галобактерий, способствующих стимуляции естественной резистентности организма и, как следствие,

улучшает воспроизводительную функцию животных и птицы, продляя срок их использования.

Во всем мире птицеводство находится перед проблемой поиска средств защиты поголовья от болезней, не препятствующих производительности и экономической эффективности отрасли. Разработка новых эффективных кормовых добавок как средства неспецифической профилактики инфекций у объектов птицеводства является задачей, ориентированной на эко-гармоничное будущее.

Список использованных источников:

1. Аликин, Ю. С. Опыт создания иммунологических препаратов на основе природных РНК. От экспериментальной биологии к превентивной и интегративной медицине. Здоровье человека – фундамент прогресса общества: Междунар. междисциплинарный симп. // Ю. С. Аликин, Е. Д. Даниленко, В.И. Масычева, В.Ф. Подгорный, Е.Ю. Рослякова, С.И. Прудников, Н.А. Шкиль. – Новосибирск. - 2007. - С.7.
2. Горлов, И.Ф. Влияние препарата «Баксин-КД» на воспроизводительные свойства петухов и кур родительского стада кросса «Хайсекс коричневый» / И.Ф. Горлов, З.Б. Комарова, А.Н. Струк, П.С. Андреев, Т.В. Берко // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее профессиональное образование. – Волгоград. – 2015. – № 2(38). – С. 128-132.
3. Горлов, И.Ф. Эффективность использования лактулозосодержащих препаратов при выращивании индюшат / И.Ф. Горлов, З.Б. Комарова, В.А. Бараников, А.Ф. Кайдалов, С.Н. Лысенко // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее профессиональное образование. – Волгоград. – 2015. – № 3(39). – С. 109-114.
4. Джаилиди Г.А. Анализ эпизоотического состояния птицеводства в Российской Федерации / Г.А. Джаилиди, А.Е. Лосаберидзе, А.А. Лысенко, Ю.Ю. Пономаренко // Ветеринария Кубани. – 2014. - №2. – С. 25-27.
5. Климов В.В. Иммунная система и основные формы иммунопатологии /В.В Климов. Е.Н. Кологривова. НА. Черевенко и др. - Ростов-на-Дону; Феникс. 2006. - 224 с.
6. Комарова, З.Б. Современные кормовые добавки в яичном птицеводстве / З.Б. Комарова, С.М. Иванов, М.А. Шерстюгина // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее профессиональное образование. – Волгоград, 2011. – № 4(24). – С. 132-138.
7. Комарова, З.Б. Использование лактулозосодержащих препаратов в рационах моногастричных животных: монография / З.Б. Комарова. – Волгоград: ФГБОУ ВПО ВолГАУ, ИПК «Нива», 2012. – 96 с. – Тираж 500 экз.
8. Комарова З.Б. Научно-практическое обоснование использования новых кормовых добавок при производстве конкурентоспособной мясной и яичной продукции. Диссертация на соискание степени доктора сельскохозяйственных наук. Волгоград, 2013.
9. Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г. *Тутельян А.В., Данилина А.В.* Имунофан - регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных заболеваний. Под редакцией Покровского В.И. -Москва. 1998.- 141 с.
10. Лебедев В.В. Имунофан - синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения. // Иммунология. - 1999. - №1. - Стр. 25-30.
11. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям / В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, Н.И. Брико, Е.Б. Брусина, Л.П. Зуева, О.В.

- Ковалишена, В.Л. Стасенко, А.В. Тутельян, И.В. Фельдблюм, В.В. Шкарин. – Н. Новгород: Издательство «Ремедиум Приволжье», – 2012. – 84 с.
12. Соколов В.Д. Фармакология: учебник / под ред. В.Д. Соколова. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб. : Лань, 2010. – 560 с.
 13. Степанов О.Г. Фармакология и применение имунофана в животноводстве. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Краснодар, 2004. – 23 с.
 14. Тутельян А.В. Разработка системы оценки иммунотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе анализа взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты. Диссертация докт. Мед. Наук. М, 2004 г.- 220 с.
 15. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. - № 1. – С. 61-64.
 16. Федотов С.В. Черных М.Н., Капитонов Е.А. ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ДЛЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ МОНО- И СМЕШАННЫХ ИНФЕКЦИЙ У КУР// Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2012. - № 5 (91). – С. 97 – 103.
 17. Фисинин, В.И. Стратегия развития отрасли и научных исследований по птицеводству в XXI веке / В.И. Фисинин. – Сборник научных трудов ВНИТИП (юбилейный выпуск, 70 лет ВНИТИП). – Сергиев Посад, 2000 – Т. 75. – С. 3–18.
 18. Фисинин, В.И. Биологические основы повышения эффективности производства куриных яиц / В.И. Фисинин, А.Ш. Кавтарашвили, Ш.А. Имангулов. – Сергиев Посад, 1999. – 180 с.
 19. Черных М. Н. Неспецифическая профилактика ассоциированных инфекций / М. Н. Черных, С. В. Федотов // Птицеводство. – 2008. - № 11. – С. 23-24.
 20. Achuthan A.A., Duary R.K., Madathil A., Panwar H., Kumar H., Batish V.K., Grover S. Antioxidative potential of lactobacilli isolated from the gut of Indian people// Mol Biol Rep. - 2012. - № 39(8). - P. 7887 - 7897. doi: 10.1007/s11033-012-1633-9.
 21. Ames B.N. Micronutrient deficiencies: a major cause of DNA damage // Annals of The New York Academy of Sciences. - 1999. - Vol. 889. - P.87-106.
 22. Ames B.N., Gold L.S. Paracelsus to parascience: the environmental cancer distraction // Mutation Research. - 2000. - Vol.447. - №.1. - P. 3-13.
 23. Asgari F., Madjd Z., Falak R., Bahar M.A., Nasrabadi M.H., Raiani M., Shekarabi M. Probiotic feeding affects T cell populations in blood and lymphoid organs in chickens// Benef Microbes. – 2016. – 28. – P. 1-8.
 24. Atroshi F., Rizzo A., Westermarck T., Ali-Vehmas T. Antioxidant nutrients and mycotoxins // Toxicology. — 2002. — Vol. 15. — № 180 (2). — P. 151—167.
 25. Avdeeva L.V., Nechypurenko O.O., Kharhota M.A. Probiotic features of carotene producing strains Bacillus sp. 1.1 and B. amyloliquefaciens UCM B-5113// Mikrobiol Z. 2015 V.77. N.2. P.22-27.
 26. Bosscher D, Loo JV, Franck A. Inulin and oligofructose as functional ingredients to improve bone mineralization// Int Dairy J. – 2006. – 16. – P. 1092–1097.
 27. Cavera VL, Arthur TD, Kashtanov D, Chikindas ML. Bacteriocins and their position in the next wave of conventional antibiotics. Int J Antimicrob Agents. 2015 Nov;46(5):494-501. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.011 4.30 Impact Factor
 28. Cenci G., Caldini G., Trotta F., Bosi P. In vitro inhibitory activity of probiotic spore-forming bacilli against genotoxins// Lett. Appl. Microb. - 2008. - Vol.46. - №.3. - P. 331 - 337.
 29. Chikindas ML. Probiotics and antimicrobial peptides: the creatures' and substances' future in the twenty-first century: an opinion letter. Probiotics Antimicrob Proteins. – 2014. - 6(2). – p. 69 - 72. doi: 10.1007/s12602-014-9161-7.
 30. V. Chistyakov, V. Melnikov, M.Chikindas, M. Khutsishvili, A.Chagelishvili, A. Bren, N. Kostina, V. Cavera and V. Elisashvili. Poultry-beneficial solid-state Bacillus amyloliquefaciens B-1895 fermented soybean formulation// Bioscience of Microbiota,

- Food and Health. - 2015. - Vol. 34 (1). - P. 25–28.
31. Cox CM, Dalloul RA. Immunomodulatory role of probiotics in poultry and potential in ovo application// *Benef Microbes*. – 2015. - 6(1). – P. 45-52. doi: 10.3920/BM2014.0062.
 32. Dicks L.M.T., T.D.J. Heunis, D.A. van Staden, A. Brand, K. Sutyak Noll, and M.L. Chikindas. 2011. Medical and Personal Care Applications of Bacteriocins Produced by Lactic Acid Bacteria. In: *Prokaryotic Antimicrobial Peptides*. Djamel Drider and Sylvie Rebuffat (Editors). Springer ISBN 978-1-4419-7691-8. DOI 10.1007/978-1-4419-7692.
 33. Fridovich I. Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen? // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1999. — Vol. 893. — P. 13—18.
 34. Glibowski P, Bukowska A (2011) The effect of pH, temperature and heating time on inulin chemical stability. *Acta Sci Pol, Technol Aliment* 10: 189–196.
 35. Goldstein A.L., Hooper J.A., Schulof R.S., Cohen G.H., Thurman G.B., McDaniel M.C., White A., Dardenne M. Thymosin and the immunopathology of aging// *Fed Proc.* – 1974. - 33(9). – P. 2053 -2056.
 36. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2006. - Vol. 23. - №.8. - P. 1077 - 1086.
 37. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 1-4 October 2001/ <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>
 38. Komarova, Z.B., Berko, T.V., Ivanov, S.M., Nozhnik, D.N. 2015. Use in diets of roosters of the pumpkin cake enriched with the bioavailable form of iodine. [Использование в рационах петухов тыквенного жмыха, обогащённого биодоступной формой йода]// *Poultry Farming* - 2015. - № 7. – P. 29-33.
 39. Liu J.R., Chen M.J., Lin C.W. Antimutagenic and antioxidant properties of milk-kefir and soymilk-kefir// *J. Agric. Food Chem.* – 2005. - Vol. 53. - №7. - P. 2467 - 2474.
 40. Lo P.R., Yu R.C., Chou C.C., Huang E.C. Determinations of the antimutagenic activities of several probiotic bifidobacteria under acidic and bile conditions against benzo[a]pyrene by a modified Ames test // *Int. J. Food Microbiol.* - 2004. - Vol.93. - №2. - P. 249 - 257.
 41. Lomax A.R., Calder P.C. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans// *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – 15. – P. 1428 – 1518.
 42. Marnett L.J. Oxyradicals and DNA damage // *Carcinogenesis*. 2000. Vol. 21, № 3. P. 361-370.
 43. Matsuu M., Shichijo K., Okaichi K., Wen C.Y., Fukuda E., Nakashima M., Nakayama T., Shirahata S., Tokumaru S., Sekine I. The protective effect of fermented milk kefir on radiation-induced apoptosis in colonic crypt cells of rats// *Radiat. Res.* - 2003. - Vol. 44. - №. 2. - P. 111 - 115.
 44. McBain A.J., MacFarlane G.T. Modulation of genotoxic enzyme activities by non-digestible oligosaccharide metabolism in in-vitro human gut bacterial ecosystems // *Medical Microbiology*. - 2001. - Vol. 50. - P. 832 - 841.
 45. Mishra V., Shah C., Mokashe N., Chavan R., Yadav H., Prajapati J. Probiotics as potential antioxidants: a systematic review// *J. Agric. Food Chem.* 2015. V.63. N.14. P.3615-3626.
 46. Ortiz LT, Rebolé A, Velasco S, Rodríguez ML, Treviño J, et al. (2013) Effects of inulin and fructooligosaccharides on growth performance, body chemical composition and intestinal microbiota of farmed rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquac Nutr* 19: 475–482.
 47. Prazdnova E.V., Chistyakov V.A., Churilov M.N., Mazanko M.S., Bren A.B., M.L. Chikindas, Volsky A. DNA-protection and anti-oxidant properties of fermentates from

- two bacilli strains with probiotic capacity// *Letters in Applied Microbiology*, 09/2015; DOI:10.1111/lam.12491.
48. Prescott S., Nowak-Węgrzyn A. Strategies to prevent or reduce allergic disease // *Ann. Nutr. Metab.* - 2011. - Vol.59. - Suppl 1. - P. 28-42.
 49. Renner H.W., Münzner R. The possible role of probiotics as dietary antimutagen // *Mutation Research.* - 1991. - Vol.262. - №.4. - P.239 - 245.
 50. Roberfroid M, Buddington R.K. Inulin and oligofructose: proven health benefits and claims// *J Nutr.* – 2007. – 137. - S2489–S2597.
 51. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Coxam V, Davicco MJ, Léotoing L, Wittrant Y, Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM, Meheust A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits// *Br J Nutr.* – 2010. – 104. - Suppl 2. - P. 1-63.
 52. Sedelnikova O.A., Redon C.E., Dickey J.S., Nakamura A.J., Georgakilas A.G., Bonner W.M. Role of oxidatively induced DNA lesions in human pathogenesis // *Mutat. Res.* – 2010. – Vol. 704. - №1-3. – P.152-159.
 53. Shen Q., Shang N., Li P. In vitro and in vivo antioxidant activity of *Bifidobacterium animalis* 01 isolated from centenarians // *Curr Microbiol.* - 2011. - Vol. 62. - №.4. - P. 1097 - 1103.
 54. Skulachev V.P. How to Clean the Dirtiest Place in the Cell: Cationic Antioxidants as Intramitochondrial ROS Scavengers // *IUBMB Life.* — 2005. — Vol. 57. — № 4—5. — P. 305—310.
 55. Velasco S, Ortiz LT, Alzueta C, Rebolé A, Treviño J, et al. Effect of inulin supplementation and dietary fat source on performance, blood serum metabolites, liver lipids, abdominal fat deposition, and tissue fatty acid composition in broiler chickens// *Poult Sci.* – 2010. – 89. – P. 1651–1662.
 56. Virtanen T., Pihlanto A., Akkanen S., Korhonen H. Development of antioxidant activity in milk whey during fermentation with lactic acid bacteria// *J. Appl. Microbiol.* - 2007. - V.102. - N.1. - P.106-115.
 57. Wells P.G., Bhuller Y., Chen C.S., Jeng W., Kasapinovic S., Kennedy J.C., Kim P.M., Laposa R.R., McCallum G.P., Nicol C.J., Parman T., Wiley M.J., Wong A.W. Molecular and biochemical mechanisms in teratogenesis involving reactive oxygen species // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 207. - Suppl.2. – P. 354-366.