

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

«УТВЕРЖДАЮ»

д.б.н. В.А. Чистяков

---

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

## АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОТЧЁТ

на тему:

«СПЕЦИФИЧЕСКАЯ 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.

Птицеводство является одной из наиболее эффективных отраслей сельскохозяйственного производства Российской Федерации, что достигнуто благодаря успехам в выведении новых кроссов яичной и мясной птицы, технологии кормления, содержания и переработки продуктов птицеводства, разработке мер борьбы и профилактики болезней. Однако, несмотря на достигнутые показатели, в промышленном птицеводстве остается много нерешенных проблем обусловленных как биологией птицы, так и влиянием различных стрессовых факторов (Федотов и др., 2012; Тухфатова, Бессарабова, 2013; Кощаев, 2014).

Особенность промышленного птицеводства заключается в высокой концентрации поголовья на ограниченных площадях, что приводит к повышенной обсемененности производственных помещений микроорганизмами и способствует возникновению заболеваний со сложной этиологической структурой (Мезенцев, Тепегин, 2011). Ретроспективный анализ в целом по стране эпизоотической ситуации в хозяйствах, основанный на результатах серологических исследований проб сыворотки крови, показывает, что в стадах повсеместно циркулируют различные штаммы вируса гриппа, болезни Ньюкасла, инфекционного бронхита, болезни Марека, лейкоза, инфекционной бурсальной болезни, синдрома снижения яйценоскости, инфекционного ларинготрахеита и т. д. Практически в каждом хозяйстве выделяют стафилококковые и стрептококковые инфекции, энтеробактерии (кишечную палочку, сальмонеллы), кокцидии, микоплазмы, споры патогенных грибов - возбудителей аспергиллеза и фузариотоксикоза. Увеличивается также и частота появления новых вирусных болезней птиц: инфекционная анемия кур, инфекционный теносиновит (артрит), синдром большой головы и др. (Мезенцев, Тепегин, 2011).

## **ОСНОВНЫЕ СПОСОБЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОРЬБЫ С ИНФЕКЦИОННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ КУР**

Традиционно описанные проблемы птицеводства решали с помощью антимикробных препаратов (кормовые антибиотики, антибиотики лечебного спектра, сульфамидные препараты). В настоящее время их по-прежнему широко применяют в бройлерном производстве. Это вызвано экономическими причинами.

**Кормовые антибиотики.** Это химические вещества, продуцируемые микроорганизмами, растениями и животными, обладающие антимикробными, антипротозойными и антигельминтными свойствами. Все природные (натуральные) корма обсеменены различной микрофлорой, в том числе продуцирующей антибиотики. В кормах имеются антимикробные соединения двух видов — содержащиеся в компонентах самих кормов (горох, пшеница, корнеплоды, различные травы, лишайники, особенно исландский мох, сухой сфагновый торф, корма животного происхождения) и синтезированные мико- и микрофлорой (Околелова, Королёв, 2016). Примером может служить антибиотик бовиноцидин, вырабатываемый высшими (кормовыми) растениями, грибами рода *Aspergillus* и бактериями рода *Bacillus*, которые находятся во многих кормах. В кормах растительного происхождения обнаружены антибиотики пизатин (в горохе), туяплицин, нуткаитин (в различных растениях), пуротионин (в пшеничной муке), электротуберин (в кормовых корнеплодах и моркови) и др. Антибиотики присутствуют во многих лишайниках. Например, в исландском мхе содержится антибиотик усиновая кислота, которая угнетает развитие туберкулезных палочек. В силосах могут находиться различные антибиотики, продуцируемые некоторыми штаммами молочнокислых и уксуснокислых бактерий. В кормах животного происхождения, особенно в кормовой кровяной муке, могут встречаться эритрин, фагоцитин, антибиотик М, бактерицидин, дейтерогемагин, лейкин, мезогемагин, плазмадиллин, сангвинин и др.; в кормовых дрожжах — малцидин, пенициллин, левомицетин, различные тетрациклины и др. (Айсин, 2015).

Применение антибиотиков в качестве стимуляторов роста получило распространение в 1940-х годах, когда впервые были зафиксированы улучшенные зоотехнические

показатели у животных, которых кормили высушенным мицелием *Streptomyces aureofaciens*, содержащим остатки хлортетрациклина (Castanon, 2007).

Для улучшения использования питательных веществ кормов и повышения продуктивности животных антибиотики добавляют в премиксы, комбикорма и рационы. Наиболее распространены кормовые формы бацитрацина, витаминина и гризина. В их состав кроме антибиотических веществ входят остатки компонентов питательной среды, мицелий продуцента антибиотика, побочные продукты биосинтеза (витамины, ферменты, аминокислоты и др.) (Донкова, 2004; Токарев, 2008).

Установлено, что как антибиотики, находящиеся в натуральных кормах, так и антибиотики биопромышленного производства, имеют двойное действие. Они изменяют (главным образом подавляют) жизненные функции и размножение микроорганизмов пищеварительного тракта. Это так называемое первичное действие антибиотиков. Кормовые антибиотики в малых дозах обладают эрготропным эффектом, усиливают секрецию желез желудка и кишечника и активируют многие ферменты, вызывают быстрый рост микроорганизмов, способных синтезировать ряд жизненно важных витаминов. Под влиянием антибиотиков улучшается использование аминокислот, в организме повышается синтез белка. Это так называемое вторичное эрготропное действие антибиотиков. Чаще всего кормовые антибиотики применяют в бройлерном птицеводстве. У птицы под влиянием антибиотиков повышаются прирост живой массы тела, яйценоскость и выводимость цыплят. Кормовые антибиотики способны усилить прирост массы на 5-6% и конверсии корма на 3-4%, причем наиболее выраженные эффекты наблюдаются у молодых животных (Butaye e.a., 2003).

Однако применение кормовых антибиотиков имеет ограничения. Некоторые антибиотики токсичны и небезвредны для обслуживающего персонала (Marshall, Levy, 2011). В 2006 г. в ЕЭС исключили использование в качестве кормовых добавок традиционных антибиотиков тетрациклина и пенициллина; разрешено применять антибиотики, которым не свойственна грамотрицательная активность (цинкбацитрацин, флавомицин, олеандомицин, спирамицин, виргиниамицин, нитровин, авопарцин, эритромицин, линкомицин и менинсин). В Дании, Швеции, Таиланде и других странах запрет введен на все антибиотики, применяемые в качестве стимуляторов роста (ВОЗ, 2011).

Примерно 15—20 % антибиотиков всасывается в желудке, 70—80 %— в тонком отделе кишечника и 5—10 % в толстом отделе кишечника. Чем выше уровень препарата в крови, тем интенсивнее его элиминация. Следовые количества антибиотиков остаются от 2 до 20 сут. В связи с этим существует практика своевременного исключения антибиотиков из рациона животных перед убоем. Установлено, что при длительном использовании антибиотиков возникает реальная опасность контаминации продуктов птицеводства, особенно при производстве мяса цыплят-бройлеров, остаточными количествами антибиотиков (Донкова, 2004) Специальными комиссиями при ФАО/ВОЗ установлена предельная допустимая норма антибиотиков в продуктах животного происхождения. Однако по некоторым данным (Donoghue, Hairston, 1999; Furusawa, 1999) остаточные количества ветеринарных препаратов, в частности антибиотики, обнаруживались в 15-26% птицеводческой продукции. Среди исследуемых антибактериальных препаратов наиболее часто выявлялся тетрациклин, наиболее часто в мясе и яйцах птицы, а также в продуктах их переработки. По мнению ряда исследователей, одной из основных причин попадания антибактериальных средств в пищевые продукты может быть снижение детоксикационной и экскреторной функции печени и почек вследствие цитотоксического воздействия лавины разнообразных лекарственных ксенобиотиков. Поэтому не исключено попадание с пищевыми продуктами в организм человека антибиотиков выше допустимого суточного потребления, что может привести к нарушению микроэкологии кишечника, вызвать аллергические реакции, поражение печени и почек, а также спровоцировать появление

резистентных штаммов микроорганизмов. Важно отметить, что антибиотики в животноводстве применяют все реже также и в связи с тщательным составлением рационов, балансированием их по всем необходимым питательным элементам (Комарова, 2013).

#### **Антибиотики лечебного спектра.**

С момента открытия пенициллина Флемингом в 1928 году на рынке препаратов для лечения инфекционных заболеваний как у животных, так и у людей наступила эра антибиотиков. Они могут быть классифицированы на основе их молекулярных мишеней в клетках бактерий (клеточной стенки, синтеза белка, нуклеиновых кислот, метаболизма фолиевой кислоты).

Очевидно, что антибиотики значительно улучшили состояние здоровья человека и животных. Так, за счет применения антибиотиков удалось значительно снизить уровень смертности и заболеваемости, связанной с инфекционными заболеваниями и увеличить продолжительность жизни. Используют их в основном для профилактики и терапии инфекционных, инвазионных болезней. Агенты, используемые для лечения животных и людей часто принадлежат к одному классам антибиотиков, имеющих аналогичные способы действия и целевые бактериальные мишени. Они оказывают на организм благоприятное действие: понижают температуру тела, улучшают общее состояние, нормализуют сердечную деятельность. В то же время показано, что применение антибиотиков вызывает замедление освобождения организма от возбудителя заболевания и формирование лекарственного иммунодефицита (Малеев, 2000; Покровский, 2002). Кроме того, указанные препараты подавляют нормальную микрофлору кишечника, которая, продуцируя различные биологически активные вещества, участвует в становлении и регуляции иммунной системы.

В птицеводстве применение антибиотиков, сульфаниламидов и других препаратов на протяжении последних десятилетий, привело к существенной трансформации сообщества инфекционных патогенов и резкому повышению устойчивости к их воздействию. С одной стороны, в результате иммунодепрессивного воздействия микроорганизмов снижается общая резистентность организма птиц и эффективность специфической профилактики инфекционных болезней на различных этапах технологического цикла (Андреева, 2002; Алиев, Алиева, 2011; Логинова, Карелина, 2013; Hilton et al, 2002). В частности, показано, что антибиотики лечебного спектра (левомицетин, тетрациклин, аминогликозиды), применяемые в птицеводстве в терапевтических дозах, оказывают отрицательное влияние на формирование иммунитета молодняка (Школьников и др., 2014). С другой, особенностями течения инфекционных заболеваний у птиц являются частое рецидивирование и неэффективность антибактериальной терапии, одна из причин которых — устойчивость микроорганизмов к антибиотикам (Андреева, 2002).

#### **Проблема антибиотикорезистентности штаммов микроорганизмов к антимикробным препаратам**

В настоящее время накоплено большое количество доказательств фенотипической гетерогенности и пластичности генетически однородной популяции бактерий, что при воздействии на нее бактерицидных доз антибиотиков обуславливает выживание малочисленной субпопуляции (0,001 – 1%) на фоне гибели большинства клеток (Balaban e.a., 2013). Причиной этого феномена является переход малого числа генотипически чувствительных к антибиотикам клеток в фенотип выживания (персистенции) в присутствии антимикробных препаратов (Gefen, Balaban, 2009). В соответствии с принятой точкой зрения эти клетки, названные персистерами (persister – стойкая бактерия) безразличны к наличию любых антибиотиков в их окружении (Lewis, 2007). Впоследствии это явление устойчивости, отличное от классической антибиотикорезистентности, получило название множественной лекарственной толерантности (multidrug tolerance – MDT), или антибиотикотолерантности (Brauner e.a., 2016).

Интерес к проблеме персистирующих микроорганизмов возрос в связи с: 1) драматическим распространением устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, в том числе устойчивости условно-патогенных бактерий, вызывающих тяжелые инфекционные осложнения, особенно иммунокомпрометированных организмов; 2) наличием особой формы существования микробов в виде биопленок, устойчивой к антибиотикам и факторам иммунной защиты; 3) распространением «геномных островов», содержащих разнообразные гены антибиотикорезистентности и способных как к горизонтальному переносу, так и длительному (до миллионов лет) сохранению в микробных сообществах в условиях вечной мерзлоты. Антибиотикоустойчивость рассматривается как составная часть эволюционно сформированного адаптивного потенциала микробных популяций к внешним воздействиям (Эль-Регистан и др., 2014).

Предполагается наличие двух принципиально различных ветвей антибиотикоустойчивости. Первое (собственно антибиотикорезистентность) связано со структурными изменениями на уровне нуклеотидных последовательностей, приводящими к изменению мишеней для антибиотиков или направленных на их выброс из клетки или деструкцию. Второе направление (скорее всего, наиболее древнее) связано с постгеномными, фенотипическими изменениями. В последнем случае признается, что бактериальная клетка получает селективные преимущества выжить благодаря модификации транскриптома, приводящей к снижению уровня метаболизма, прекращению роста и отсутствию мишеней для антибиотиков. Именно такие механизмы лежат в основе антибиотикотолерантности (Эль-Регистан и др., 2014; Тутельян и др., 2016).

Разработана классификация персистеров, как различных фенотипов антибиотикотолерантных форм антибиотикоустойчивых бактерий (Эль-Регистан и др., 2014). Среди механизмов генерации персистеров выделяют генотоксический окислительный стресс, факторы питания, метаболиты растущих бактерий с индукцией алармонов Quorum sensing - «ощущение достаточности». Механизмы генерации персистеров тесно связаны с функционированием системы врожденного иммунитета; вследствие этого важно интенсифицировать изучение тех взаимодействий микро- и макроорганизмов, которые приводят к генерации и сохранению клеток-персистеров (Тутельян и др., 2014; 2015).

Установлено, что широкое использование антимикробных препаратов является фактором риска повышенной генерации персистеров у иммунокомпрометированных организмов и, следовательно, может служить фактором, определяющим большую вероятность развития оппортунистических инфекций (Тутельян и др., 2016).

В последние годы многие птицефабрики промышленного птицеводства яиц, а особенно репродукторы I и II порядка полностью исключили применение лекарственных препаратов (антибиотиков в частности) из лечебно-профилактических мероприятий. Причиной того, что это стало возможным, послужила эффективная организация профилактических мероприятий в этой отрасли птицеводства (Комарова, 2011; 2013).

**Профилактика в птицеводстве** проводится по двум основным направлениям (Турицына, Донкова, 2010):

- 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;
- специфическая профилактика заключается в использовании вакцин, гипериммунных сывороток и иммуноглобулинов, создающих специфическую невосприимчивость к определенной инфекции.

**Вакцинопрофилактика** занимает ведущее место в борьбе со многими заболеваниями животных (Strube, Dausgschies, 2015), являясь в то же время лишь частью комплекса профилактических мероприятий, без выполнения которых невозможно обеспечить эпизоотическое благополучие хозяйства. Специфическая профилактика должна проводиться с учетом эпизоотической ситуации в птицеводческом хозяйстве, биологических свойств возбудителей, результатов лабораторно-диагностических исследований (Мезенцев, Тепегин, 2011).

Вакцина представляет собой биологический препарат, приготовленный из возбудителей инфекции, лишенных патогенных свойств, но сохранивших иммуногенные свойства. Введение в организм вакцины ведет к активации факторов иммунитета, в том числе и к образованию антител против того возбудителя, из которого приготовлена вакцина. Вакцина — это биопрепарат, предназначенный для создания активного иммунитета. В настоящее время отсутствует общепринятая классификация вакцин (Jacob e.a., 2013).

В зависимости от биологической системы, используемой для культивирования вакцинного штамма вируса, различают тканевые, авинизированные, культуральные вакцины (Болотников, Конопатов, 1993; Госманов, 2006).

Тканевые вакцины в своей основе содержат какую-либо ткань животных, в которой размножился и накапливался вакцинный вирус. Например, вакцину против бешенства готовили из мозговой ткани овец, зараженных пастеровским вирусом-фикс бешенства, лапинизированную вакцину против ящура — из тканей крольчат, зараженных адаптированным к ним вакцинным штаммом. Количество тканевых вакцин постепенно сокращается.

Авинизированные вакцины готовят из эмбриональных жидкостей и тканей развивающихся эмбрионов птиц, зараженных вакцинным штаммом. Наиболее часто для этих целей используют эмбрионы кур, реже уток и японских перепелов, например, для получения вакцин против гриппа птиц, болезни Ньюкасла, гепатита утят и др.

Культуральные вакцины готовят из зараженных культур клеток или переживающих тканей, при этом применяют роллерный (используют вращающиеся бутылки) или суспензионный (глубинный — используют реакторы) методы культивирования клеток и тканей. Это наиболее перспективный и прогрессивный метод получения вакцин. Таким методом готовят, например, вакцины против инфекционного ринотрахеита и др.

В зависимости от видовой принадлежности вакцинного штамма различают гомологические и гетерологические противовирусные вакцины (Болотников, Конопатов, 1993; Госманов, 2006). Гомологические вакцины готовят из того вида вируса, против которого предполагается создать иммунитет, например, вакцины против вирусной диареи и др. Большинство вирусных вакцин — гомологические. Гетерологические вакцины готовят из вирусов другого вида, но имеющих в своем составе сходные антигены и обладающих перекрестной иммуногенностью. Например, вакцину против оспы кур готовят из вируса оспы голубей, вирус герпеса индеек используют для защиты кур от болезни Марека и т. д.

В зависимости от количества типов или видов возбудителей, включенных в состав вакцины, различают моновалентные, поливалентные, ассоциированные и смешанные вакцины. Моновалентные вакцины содержат антигены одного типа (вида) вируса. Поливалентные вакцины (бивалентные, трехвалентные и т. д.) готовят из нескольких типов одного вируса. Ассоциированные вакцины содержат антигены возбудителей разных видов, например, ассоциированной вакцины против инфекционного бронхита кур и ньюкаслской болезни, «Вакситек» — против болезни Марека и болезни Гамборо кур, вакцина ассоциированная против синдрома снижения яйценоскости, ньюкаслской болезни птиц и инфекционной бурсальной болезни. Смешанные вакцины представляют собой смесь вирусных и бактериальных антигенов, например, вакцина ОЛИВАК (OLIVAC) - для профилактики бактериальных и вирусных инфекционных болезней кур.

В зависимости от жизнеспособности (способности к репродукции) вируса, входящего в состав вакцины, все противовирусные вакцины подразделяют на живые и инактивированные. Живые вакцины содержат живые селекционированные ослабленные (аттенуированные) штаммы вирусов. Инактивированные вакцины содержат инактивированные штаммы вирусов. Чаще для этой цели используют эпизоотические штаммы, которые инактивируют (обезвреживают) физическими или химическими методами.

Все вакцинные препараты можно разделить на две большие группы: цельновирионные и компонентные. К цельновирионным относятся как живые, так и инактивированные вакцины. К компонентным можно отнести все вакцины, которые не входят в рубрику цельновирионных вакцин, т. е. сплит-вакцины, субъединичные и синтетические вакцины, а также вакцины, полученные генноинженерными методами (Болотников, Конопатов, 1993; Госманов, 2006).

В современном отечественном птицеводстве, при выращивании ремонтного молодняка (1-100 дней) яичных кроссов, для дальнейшего их использования, как кур-несушек проводят до 15 вакцинаций в зависимости эпизоотической обстановки и назначения использования несушек (репродуктивное стадо или промышленное) (Комарова, 2013).

Основные лечебно-профилактические мероприятия проводятся также во время выращивания ремонтного молодняка. Самыми надежными методами вакцинации на сегодня являются интраназальный, интраокулярный и интрамускулярный (Мезенцев, Тепегин, 2011).

В период яйцекладки применение любых лекарственных препаратов, особенно антибиотиков исключено, так как через несколько часов они попадают в яйцо. Любые ревакцинации также противопоказаны, хотя некоторые птицефабрики по производству пищевых яиц делают ревакцинации против инфекционного бронхита кур и ССЯ (синдром снижения яйценоскости). Дело в том, что применение трех или четырех валентных вакцин в возрасте 90-100 дней рассчитано на стойкий иммунитет у кур в течение 10-12 месяцев (в зависимости от вакцины и гарантии производителя). В некоторых случаях иммунитет сохраняется до 15-18 месяцев. Иногда же проблема инфекционного бронхита кур в промышленном стаде возникает на пике продуктивности, т. е. в возрасте 30-35 недель. В итоге ветеринарные специалисты принимают решение проводить ревакцинацию. Кстати, это одна из проблем продления срока использования кур-несушек (Комарова, 2013).

По данным литературы, многократная **вакцинация** цыплят в раннем постнатальном онтогенезе **вызывает снижение иммунобиологической реактивности организма птицы**, что является одним из пусковых механизмов в патогенезе инфекционных, и в особенности вирусных болезней, в условиях промышленной технологии (Иголкин и др., 2007).

Подводя итог, можно выделить следующие проблемы, связанные с комплексным применением средств специфической профилактики заболеваний в промышленном птицеводстве.

1. В условиях промышленных птицеводческих предприятий птица за ограниченный период выращивания одновременно подвергается многочисленным антигенным стимуляциям и массивному воздействию лекарственных средств специфической профилактики.

2. Антигенные стимуляции птицы, осуществляемые при реализации программ специфической профилактики, вызывают комплекс цитоморфологических изменений органов и тканей иммунологического обеспечения, что, с одной стороны, ведет к усилению противовирусной защиты организма, с другой, снижает устойчивость к бактериальным инфекциям.

3. Применение антибиотиков, сульфаниламидов и других препаратов привело к существенной трансформации сообщества инфекционных патогенов и резкому повышению устойчивости к их воздействию.

4. Интенсивное применение средств специфической профилактики приводит к повышению загрязнения продуктов птицеводства лекарственными контаминантами.

#### **Список использованных источников:**

1. Айсин М. Ж. Экспертиза кормов и кормовых добавок для продуктивных животных - Костанай, 2015. – 96 с.
2. Алиев А.С. Перспективы применения цитокинов в птицеводстве / А. С. Алиев, А. К. Алиева // Ветеринария. – 2011. - № 5. – С. 23-27.
3. Андреева Л. Н. Побочное действие лекарственных средств и фармакокоррекция лекарственных отравлений / Л. Н. Андреева // Клиническая фармакология / под ред. В. Д. Соколова. - М.: Колос, 2002. - С. 64-120.
4. Болотников И. А. Физиолого-биохимические основы иммунитета сельскохозяйственной птицы / И. А. Болотников, Ю. В. Конопатов. - Л.: Наука, 1987. - 164 с.
5. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европе. // [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0011/144695/e94889R.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/144695/e94889R.pdf)
6. Госманов Р. Г. Ветеринарная вирусология / Р. Г. Госманов, Н. М. Колычев. – М.: КолосС, 2006. – 304 с.
7. Донкова Н.В. Цитофункциональная эндозоология сельскохозяйственных птиц при воздействии лекарственных ксенобиотиков: моногр. / Краснояр. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, 2004. – 268 с.
8. Иголкин А. С. Изучение динамики иммунного ответа после применения экспериментальной вакцины против гриппа и Ньюкаслской болезни птиц / А. С. Иголкин [и др.] // Ветеринарная патология. - 2007. - № 4. – С. 152-154.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Логинова Т. В. Способы коррекции постнатального развития иммунокомпетентных органов кур-несушек путем введения в рацион кедрового шрота / Т. В. Логинова, Л. Н. Карелина // Вестник ИрГСХА. – 2013. - № 56. – С. 75-79.
13. Малеев В.В. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2000. -№3.-Стр. 4-8. С. Мезенцев, Н. Тепегин ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПТИЦ «Птицеводческое хозяйство. Птицефабрика» №7, 2011 г.
14. С. Мезенцев, Н. Тепегин ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПТИЦ// «Птицеводческое хозяйство. Птицефабрика» - 2011. - №7.
15. Околелова Т.М., Королёв А.В. АЛЬТЕРНАТИВА КОРМОВЫМ АНТИБИОТИКАМ// Птицеводство. - 2016. - № 8. - С. 24 - 26.



16. Токарев В.С. Кормовые средства Западной Сибири: учебное пособие.- Новосибирск, 2008. - 308 с.
17. Тутельян А.В., Лебедев В.В. Имунофан регуляторный пептид иммунной системы. // Медицинский бизнес. - 2001. - №10. - Стр. 12-13.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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).
22. Е.Г. Турицына, Н.В. Донкова ПРОБЛЕМЫ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ В ПРОМЫШЛЕННОМ ПТИЦЕВОДСТВЕ// Вестник КрасГАУ. - 2010. - №7. – С. 101 -107.
23. Тухфатова Р.Ф. Гематологические показатели кур при использовании препарата на основе серебра / Р. Ф. Тухфатова, Е. В. Бессарабова // Птица и птицепродукты. - 2013. - № 1. – С. 39-40.
24. 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.
25. Школьников Е.Э., Еремец Н.К., Павленко И.В., Неминущая Л.А., Скотникова Т.А., Токарик Э.Ф., Бобровская И.В., Филимонов Д.Н., Гаврилов В.В., Ковальский И.В., Канарская З.А., Хусаинов И.А. ЭКОБИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ АГРОПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА РОССИИ// Вестник Казанского технологического университета. - 2014. - Т. 17. - № 13. - С. 255 - 263.
26. Эль-РЕГИСТАН Г.И., НИКОЛАЕВ Ю.А., МУЛЮКИН А.Л., ЛОЙКО Н.Г., ДЕМКИНА Е.В., ПИСАРЕВ В.М., ГАПОНОВ А.М., ТУТЕЛЬЯН А.В. ЯВЛЕНИЕ ПЕРСИСТЕНЦИИ - ФОРМЫ И МЕХАНИЗМЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПОПУЛЯЦИЙ// Медицинский алфавит. – 2014. - Т.2. - № 10. - С. 49-54.
27. Balaban N.Q., Gerdes K., Lewis K., McKinney J.D. A problem of persistence: still more questions than answers?// Nat Rev Microbiol. – 2013. - 11(8). – P. 587-91.
28. Butaye P., Devriese L.A., Haesebrouck F. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on gram-positive bacteria// Clin Microbiol Rev. – 2003. - 16(2). – P. 175 - 188.
29. Brauner A., Fridman O., Gefen O., Balaban N.Q. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment// Nat Rev Microbiol. – 2016. - 14(5). – P. 320-30. doi: 10.1038/nrmicro.2016.34.
30. Castanon J.I. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds// Poult Sci. – 2007. - 86(11). – P. 2466 - 2471.
31. Gefen O., Balaban N.Q. The importance of being persistent: heterogeneity of bacterial populations under antibiotic stress// FEMS Microbiol Rev. – 2009. - 33(4). – P. 704- 717.

32. Hilton L.S.; Bean A.G.D.; Lowenthal J.W. The emerging role of avian cytokines as immunotherapeutics and vaccine adjuvants: *Veter.Immunol.Immunopathol.*, 2002; Vol.85. - № 3/4. - P. 119-128.
33. Jacob S., Cherian S., Sumithra T.G., Raina O.K., Sankar M. Edible vaccines against veterinary parasitic diseases--current status and future prospects//*Vaccine.* – 2013. - 8;31(15). – P. 1879-1885. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.02.022. Epub 2013 Feb 26.
34. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease//*Nat Rev Microbiol.* – 2007. - 5(1). – P. 48-56.
35. Marshall B.M., Levy S.B. Food animals and antimicrobials: impacts on human health// *Clin Microbiol Rev.* – 2011. - 24(4). – P. 718 - 733.
36. Strube C, Dauschies A. Vaccines against livestock parasites: expectations and reality// *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* – 2015. - 128(11-12). – P. 437-450.