

Тарлавин Николай Владимирович

ИММУНОГЕННЫЕ СВОЙСТВА ИММУНОКОМПЛЕКСНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ  
ИНФЕКЦИОННОЙ БУРСАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология,  
микология с микотоксикологией и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

Работа выполнена на кафедре эпизоотологии им. В.П. Урбана федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» (ФГБОУ ВО СПбГУВМ) Министерства сельского хозяйства Российской Федерации.

**Научный руководитель:** Джавадов Эдуард Джавадович,  
доктор ветеринарных наук, профессор, академик  
Российской академии наук

**Официальные оппоненты:** Ирза Виктор Николаевич,  
доктор ветеринарных наук, доцент, ФГБУ  
«Федеральный центр охраны здоровья животных»  
(ФГБУ ВНИИЗЖ), главный научный сотрудник  
информационно-аналитического центра  
Россельхознадзора

Луницин Андрей Владимирович,  
кандидат ветеринарных наук, старший научный  
сотрудник, ФГБНУ «Федеральный  
исследовательский центр вирусологии и  
микробиологии», (ФГБНУ ФИЦВиМ), заместитель  
директора по производству и качеству

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Сибирский федеральный научный центр агrobiотехнологий» Российской академии наук (СФНЦА РАН).

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 220.059.03 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» по адресу: 196084, Санкт-Петербург, ул. Черниговская д.5, тел/факс (812) 388-36-31.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» по адресу: 196084, Санкт-Петербург, ул. Черниговская д. 5 и на официальном сайте <http://spbguvm.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Н.В. Кузнецова

## 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**1.1 Актуальность.** В России, как и в других странах мира, птицеводческая отрасль является одной из ведущих, так как обеспечивает не только высококачественными натуральными продуктами питания, но и сырьем для промышленной переработки (пером, пухом и пометом) (Бобкова Г.Н., 2012; Джавадов Э.Д., 2017). С каждым годом наблюдается прирост продукции производимой птицеводческой отраслью. Это стало возможным благодаря внедрению новых технологий, касающихся производства кормов и самой системы кормления птицы на фермах, но в тоже время из-за высокой скученности птицепоголовья и стрессовых факторов возрастает количество вспышек инфекционных болезней (Бессарабов Б., 2008; Drissi Touzani C. et al., 2019; Hitchner S.V., 2004; Li Y., 2019). Наиболее опасными из них являются иммунодепрессивные болезни (микотоксикозы и некоторые вирусные болезни). К таким болезням относятся: болезнь Марека, инфекционная бурсальная болезнь и инфекционная анемия цыплят (Джавадов Э.Д., 2004; Макаров В.В., 2007; Царукаева Д.В., 2012).

Последствием иммуносупрессии, связанной с ИББ, является восприимчивость цыплят к условно-патогенным микроорганизмам (Фомина Н.В., 2004; Pantin-Jackwood M.J., 2003; Singh J., 2015).

Вакцинация является наиболее важной мерой борьбы с ИББ. Используемые в настоящее время живые вирусные вакцины эффективны против ИББ, но имеют определенные недостатки (Алиева А.К., 2011; Джавадов Э.Д., 2002; Jakka P. et al., 2014; Ray S.M., 2021; Okura T., 2021). В популяции привитых кур одинакового возраста титры антител сходны. Их цыплята через желточный мешок получают материнские антитела (МА), которые обеспечивают защиту в течение первых двух-трех недель после вылупления. При этом у потомства различных вакцинированных популяций могут быть разные титры антител к вирусу ИББ. При совместном выращивании это может привести к различному уровню МА в потомстве и разделить стадо на особей с низкой или высокой восприимчивостью к вирулентному вирусу ИББ (Джавадов Э.Д., 2017; Ahmed Z. et al., 2003; Осипова Н. И., 2008).

Иммунокомплексная вакцина нового поколения обеспечивает доступный и простой метод защиты птицы от инфекционной бурсальной болезни. Иммунокомплексные вакцины считается возможным применять *in ovo* на 18 день инкубации, либо подкожно в возрасте 1 дня, причем вакцинация подкожно вызывает задержку репликации вируса в клетках фабрициевой сумки, за счет чего стойкий иммунитет может начать формироваться позже (Нечипуренко А.А. и др., 2021; Iván J. et al., 2005). Механизм работы иммунокомплексной вакцины заключается в отложенной репликации вакцинного вируса в клетках фабрициевой сумки цыпленка, что позволяет дождаться снижения уровня материнских антител и успеть колонизировать клетки фабрициевой сумки раньше, чем это успеет сделать вирулентный штамм болезни Гамборо. Отложенная репликация вакцинного вируса достигается за счет взаимодействия иммунного комплекса с фолликулярными дендритными клетками (Нечипуренко А.А. и др., 2021; Jeurissen S.H., 1998; Tammiranta N. et al., 2018). Когда связь

между вируснейтрализующим иммуноглобулином и вакцинным вирусом ослабевает, вирус высвобождается в кровяное русло и получает возможность колонизировать клетки фабрициевой сумки, тем самым формируя иммунный ответ. В качестве штамма используются штамм “ВНИВИП”, который обладает большим антигенным родством с циркулирующими на территории Российской Федерации штаммами инфекционной бурсальной болезни.

**1.2 Степень разработанности темы.** Ранее известны были способы иммунизации птиц против ИББ вакциной, содержащей в комплексе антитела и вирус ИББ штамма, который позволяет добиться требуемого эффекта невосприимчивости птицы к болезни Гамборо (Haddad E.E. et al, 1997, Schat K.A. et al., 2011). Данный эффект достигается за счет безопасного и эффективного штамма ИББ, который можно вводить in-ovo, и, кроме того, возможно обеспечить экономически эффективный процесс производства вакцины для защиты от ИББ. Недостатком данного способа является то, что предлагаемая схема вакцинации in-ovo не подходит для большинства российских птицефабрик ввиду отсутствия необходимого оборудования для данного способа вакцинации (Wit J.J. de et al., 2021; Corley M.M., 2002; Okura T., 2021). Вакцина, иммуногенные свойства которой исследуются в данной работе, пригодна к введению 1-2-суточному цыпленку как внутримышечно, так и подкожно (García C. et al., 2021; Sedeik M.E. et al., 2019). Также, в качестве вакцинного штамма используются штамм “ВНИВИП”, который обладает большим антигенным родством с циркулирующими на территории Российской Федерации штаммами инфекционной бурсальной болезни.

**1.3 Цель и задачи исследований.** Цель исследования - изучить иммуногенные свойства иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП”.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработать иммунокомплексную вакцину против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП”.
2. Научно обосновать проект нормативно-технической документации для изготовления, контроля и применения иммунокомплексной вакцины.
3. Изучить влияние иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” на иммунитет птицы и закономерности экспрессии генов, связанных с иммунным ответом при вакцинации цыплят иммунокомплексной вакциной против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП”.
4. Изучить планируемый годовой экономический эффект при применении иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП”.

**1.4 Научная новизна.** Впервые в Российской Федерации была разработана иммунокомплексная вакцина нового поколения на основе отечественного штамма, пригодная к применению в первые сутки жизни цыплят без учета уровня специфических материнских антител, препятствующих своевременному развитию иммунитета у птиц. Действие данной вакцины на организм птицы было исследовано с применением комплекса серологических, молекулярно-

генетических и метагеномных методов.

Также впервые рассмотрены закономерности экспрессии основных иммунокомпетентных генов в тканях фабрициевой сумки под действием данной вакцины. Установлены закономерности экспрессии иммунных генов птицы (*IL6*, *IL8L2*, *AvBD-9*, *AvBD-10*, *IRF7*, *PTGS-2*) отвечающих за клеточный иммунный ответ, в иммунных тканях организма птицы под влиянием вирусного вмешательства.

**1.5 Теоретическая и практическая значимость.** Ориентировочная потребность российского рынка в наиболее востребованных живых вакцинах от инфекционной бурсальной болезни для цыплят-бройлеров и кур-несушек родительских и промышленных стад и составляет 6,8-7,0 млрд доз в год. Данная потребность лишь частично удовлетворяется вакцинами отечественного производства, тогда как большую долю российского рынка удовлетворяют импортные зарубежные вакцины. Применение разработанной иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” поможет как сократить зависимость отечественного птицеводства от зарубежных поставок, так и облегчить работу ветеринарного врача на птицефабрике за счет допустимости применения в первые сутки жизни цыпленка.

На сегодняшний день в отечественной науке практически отсутствует понимание особенности процессов жизнедеятельности микрофлоры кишечника птиц под влиянием вакцинации, либо заражения. Также остаются неизвестными закономерности работы генов неспецифического иммунитета при внедрении в организм птицы вирусных агентов. Таким образом, изучение микробного состава кишечника птицы под влиянием вакцинации против вирусных болезней поможет в создании эффективных схем вакцинации на промышленных предприятиях, а изучение закономерностей экспрессии генов неспецифического иммунитета поможет понять характер комплексного иммунного ответа организма сельскохозяйственной птицы.

Результаты исследований были использованы в том числе при создании руководства «Методические рекомендации по использованию современных биотехнологий для оценки экспрессии генов, связанных с продуктивностью и устойчивостью птицы к неблагоприятным факторам», утверждённого УМК ФЗТА в ФГБОУ ВО МГАВМиБ - МВА имени К.И. Скрябина (протокол №13 от 3.11.2019).

Проведенные исследования были поддержаны грантом, предоставляемым Советом по грантам Президента Российской Федерации №МД-2579.2021.5 «Изучение экспрессии генов иммунитета сельскохозяйственной птицы при вакцинации иммунокомплексной вакциной против инфекционной бурсальной болезни».

Получен патент на изобретение RU №2761566 – Вакцина иммунокомплексная против инфекционной бурсальной болезни птиц из штамма “ВНИВИП”, зарегистрированный в Государственном реестре РФ 10 декабря 2021 г.

**1.6 Методология и методы исследований.** В работе использовали методологические принципы, учитывающие условия содержания птицы на птицефабриках, режим кормления и поения, факторы передачи возбудителя, схемы вакцинации на птицефабриках.

В работе использованы следующие методы исследований: клинический, патологоанатомический, серологический, молекулярно-генетический и статистический.

Объектом исследования служили цыплята кросса Ломан Уайт (яйценоский кросс кур) и цыплята кросса Росс-308 (мясной кросс кур). Штамм “ВНИВИП” вируса инфекционной бурсальной болезни был использован для создания иммунокомплексной вакцины.

**1.7 Реализованный личный вклад.** Диссертация является результатом исследования автора в период с 2018 по 2021 гг. Результаты исследований получены автором лично или при его определяющем участии. Вклад соискателя заключается в участии в выборе направления научных исследований, разработке цели и задач исследования, проведении экспериментов, обработке и анализе полученных данных, формулировании выводов и практических предложений. В статьях, опубликованных совместно с соавторами, большая часть работы выполнена диссертантом. Соавторы не возражают против использования данных результатов. Личный вклад составляет 90,0%.

**1.8 Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Иммунокомплексная вакцина против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” состоит из живого вируса инфекционной бурсальной болезни из штамма "ВНИВИП" в смеси с сывороткой крови SPF-кур, содержащей иммуноглобулины G против вируса инфекционной бурсальной болезни.
2. Введение цыплятам иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” в первые сутки жизни вызывает формирование титра антител, способного защитить цыпленка при попадании в организм патогенного вируса;
3. При вакцинации цыплят иммунокомплексной вакциной против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” возникает активная экспрессия иммунокомпетентных генов.

**1.9 Степень достоверности и апробация результатов работы.** Научные положения и выводы обоснованы и базируются на аналитических и экспериментальных данных. Выводы и предложения основаны на научных исследованиях, проведенных с использованием современных методов анализа и расчёта.

Материалы исследований научной работы были представлены:

- на X юбилейной международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны», Санкт-Петербург, 2021;

- на 3-й Международной научно-практической конференции «Молекулярно-генетические технологии анализа экспрессии генов продуктивности и устойчивости к заболеваниям животных», Москва, 2021.

- на национальной научной конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПбГУВМ, Санкт-Петербург, 2021;

- на XX Международной конференции Российского отделения Всемирной научной ассоциации по птицеводству, НП "Научный центр по птицеводству", Сергиев Посад, 2020;

- на 73-й международной научной конференции молодых ученых и студентов СПбГАВМ, Санкт-Петербург, 2019.

**1.10 Публикации результатов исследований.** По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 7 работ в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, 7 публикаций в материалах научных и научно-практических конференций, две работы индексируются в международной базе данных Scopus. Также материалы исследований были включены в одну монографию, и стали основой для одних методических рекомендаций. Получен один патент.

**1.11 Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, списка использованной литературы и приложений. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 31 рисунком. Список литературы включает 265 источник, в том числе 209 источник зарубежных авторов.

## **2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **2.1 Материалы и методы исследования**

Исследование проводили в период с 2018 по 2021 годы на кафедре эпизоотологии им. В.П. Урбана федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» (ФГБОУ ВО СПбГУВМ) Министерства сельского хозяйства Российской Федерации. Тема диссертационной работы являлась составной частью научно-исследовательской работы по гранту, предоставляемому Советом по грантам Президента Российской Федерации №МД-2579.2021.5 «Изучение экспрессии генов иммунитета сельскохозяйственной птицы при вакцинации иммунокомплексной вакциной против инфекционной бурсальной болезни».

В работе использованы следующие методы исследований: клинический, патологоанатомический, серологический, вирусологический, молекулярно-генетический, биоинформационный и статистический.

Материалом для лабораторных исследований служили образцы сыворотки крови птиц, а также ткани фабрициевой сумки и слепых отростков кишечника.

Лабораторные исследования проводили в Научно-исследовательском консультационно-диагностическом центре по птицеводству ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины».

### 2.1.1 Создание вакцины

Иммунокомплексная вакцина против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” была приготовлена путем смешивания нативного вируса инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” с полученной специфической гипериммунной сывороткой. Производственный штамм “ВНИВИП” вируса инфекционной бурсальной болезни освежали на развивающихся куриных СПФ-эмбрионах 10-12-суточного возраста. Штамм “ВНИВИП” был получен от компании “Кронвет”. Заражение эмбрионов проводили на хориоаллантаоисную оболочку в объеме 0,2 см<sup>3</sup> производственного штамма “ВНИВИП” вируса инфекционной бурсальной болезни, разведенного 1:100 стерильным физиологическим раствором.

Зараженные и контрольные эмбрионы инкубировали при (37,0±0,5) °С в течение 5 суток. В процессе инкубации эмбрионы овоскопировали два раза в сутки через 12 часов. Эмбрионы, погибшие в течение первых 48 часов после заражения уничтожали, считая их гибель неспецифичной.

Через 5 суток инкубации все эмбрионы охлаждали при температуре 4-6°С в течение 16-18 часов и вскрывали.

Перед вскрытием эмбрионов скорлупу над пугой дезинфицировали спиртом и фламбировали. Вскрывали, собирали тушки эмбрионов и хориоаллантаоисные оболочки и готовили гомогенат на физиологическом растворе в соотношении 1:1. Гомогенат центрифугировали в течение 30 мин. при 3000-5000g. Надосадок расфасовывали в стерильные пенициллиновые флаконы и хранили их в низкотемпературном морозильнике при температуре -80°С.

Вычисление биологического титра проводили по методу Рида и Менча.

Вирусосодержащий материал добавляли в гипериммунную сыворотку при постоянном помешивании. Одна доза вакцины содержала не менее 10<sup>3,0</sup> ЭИД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup>.

Контроль внешнего вида вакцины осуществляли по ГОСТ 33821-2016. Контроль вакцины на стерильность и безвредность проводили по ГОСТ 28085-2013.

Образцы тканей фабрициевой сумки для анализа экспрессии генов отбирали от случайным образом выбранных птиц всех исследуемых групп (n=3) через 5 недель после вакцинации (35 день опыта).

Образцы предварительно выдерживали при -20°С для транспортировки в молекулярно-генетическую лабораторию.

Отбор крови у цыплят осуществлялся в возрасте 7, 14 и 35 суток. Полученную сыворотку крови исследовали на базе Научно-исследовательского консультационно-диагностического центра ФГБОУ ВО “СПбГУВМ” на фотометре микропланшетного формата Multiskan FC в реакции диффузионной преципитации и методом иммуноферментного анализа. Для проведения реакции диффузионной преципитации использовали набор антигенов и сывороток для выявления специфических антител и антигенов вируса инфекционной бурсальной болезни в реакции диффузионной преципитации “БИОТЕСТ-РДП”. Для постановки реакции использовался набор The Infectious Bursal Disease Virus Antibody test kit производства компании BioChek согласно инструкции

производителя.

### **2.1.2 Метагеномные исследования**

Метагеномные исследования выполняли методом NGS-секвенирования, путём анализа гена прокариотической 16S-рибосомальной РНК (16S рРНК).

Тотальную ДНК из исследуемых образцов выделяли с использованием набора «Genomic DNA Purification Kit» («Fermentas, Inc.», Литва) следуя рекомендациям производителя. Метагеномное секвенирование осуществляли на геномном секвенаторе MiSeq («Illumina, Inc.», США) с набором MiSeq Reagent Kit v3 («Illumina, Inc.», США).

### **2.1.3 Анализ экспрессии генов**

Анализ уровня относительной экспрессии генов иммунитета проводили методом ПЦР в реальном времени (qPCR). Общая РНК из образцов была выделена с использованием набора Aurum™ Total RNA Mini Kit (Bio-Rad) в соответствии с инструкциями производителя. Расчет относительной экспрессии был произведен при помощи метода  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ .

## **2.2 Результаты собственных исследований**

### **2.2.1 Исследование сыворотки крови гипериммунизированных птиц в реакции диффузионной преципитации для создания иммунокомплексной вакцины.**

Положительную сыворотку крови получали путем иммунизации СПФ-кур вирусом ИББ по стандартной методике. Для иммунизации использовали живую вакцину против инфекционной бурсальной болезни птиц из штамма «ВНИВИП». Вакцинацию осуществляли двукратно: интраназально и интраокулярно по 1 капле вакцины на голову. Затем через 2 недели после второй иммунизации проводили ревакцинацию инактивированной вакциной против инфекционной бурсальной болезни птиц в дозе 0,5 мл подкожно. Спустя 3 недели отбирали у птицы сыворотку крови с соблюдением правил асептики и антисептики. Активность полученной сыворотки составила 10000 – 30000 в ИФА.

### **2.2.2 Комбинация вирусодержащего материала с полученной гипериммунной сывороткой для создания вакцины.**

Иммунокомплексная вакцина против инфекционной бурсальной болезни из штамма «ВНИВИП» была приготовлена путем смешивания нативного вируса инфекционной бурсальной болезни из штамма «ВНИВИП» с полученной вышеописанным образом специфической гипериммунной сывороткой. Вирусодержащий материал добавляли в гипериммунную сыворотку при постоянном помешивании.



Рисунок 1 - Пробирка объемом 15 мл с опытной партией иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” (светло-розовый цвет, однородная жидкость, хранение при -80 °С)

### **2.2.3 Подготовка проекта нормативно-технической документации для изготовления, контроля и применения иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП”.**

#### **2.2.3.1 Контроль изготовленной серии вакцины.**

В процессе производства опытных партий вакцины для обоих опытов (на цыплятах кросса Ломан Уайт и цыплятах кросса Росс-308) был проведен контроль вакцины на стерильность и безвредность.

##### **1. Контроль внешнего вида вакцины.**

Внешний вид вакцины оценивали по ГОСТ 33821-2016. Внешний вид вакцины удовлетворяет предъявляемым в ГОСТе требованиям.

##### **2. Контроль вакцины на стерильность.**

Определение стерильности 2-х лабораторных серий вакцины проводили по ГОСТ 28085-2013. Установлено, что высевы 2-х лабораторных серий вакцины были свободны от контаминации аэробными и анаэробными бактериями, грибами и микоплазмами.

3. Контроль вакцины на безвредность проводили по ГОСТ 28085-2013. Все куры, участвовавшие в определении безвредности вакцины, остались живыми, без видимых клинических признаков переболевания и в месте введения вакцины отсутствовали следы воспалительной реакции.

### 2.2.3.2 Исследование антигенной активности иммунокомплексной вакцины.

Поскольку при иммунизации организма вакцинами против инфекционной бурсальной болезни иммуногенность напрямую коррелирует со значением титра антител, были проведены испытания антигенной активности иммунокомплексной вакциной против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП”. Организм птицы считается защищенным от полевого штамма вируса инфекционной бурсальной болезни при титре антител большем либо равным 500 в иммуноферментном анализе, и при цельном титре антител в реакции диффузионной преципитации.

### 2.2.3.3 Титр антител титра антител в крови цыплят кросса Ломан Уайт после введения иммунокомплексной вакцины в суточном возрасте.

Основным эффектом вакцинации иммунокомплексной вакциной против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” является формирование защитного титра антител у птиц в момент снижения у птицы титра материнских антител до достаточных значений, чтобы вакцинный вирус инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” смог проникнуть в клетки-мишени, располагающиеся главным образом в фабрициевой сумке и слепых отростках кишечника.

Рисунок 2 демонстрирует, что на 35 сутки жизни уровень иммунитета цыплят кросса Ломан Уайт к вирусу инфекционной бурсальной болезни сильно разнится. Можно видеть, что в иммуноферментном анализе показатель титра антител к вирусу инфекционной бурсальной болезни в среднем составляет 68 (контрольная группа цыплят) и 514 (вакцинированная группа цыплят). В реакции диффузионной преципитации антитела обнаруживались в цельном титре (таблица 1).

Результаты серологических исследований сывороток крови вакцинированной группы является положительным согласно инструкции к набору The Infectious Bursal Disease Virus Antibody test kit. Данный уровень антител свидетельствует об активности вакцинного вируса в иммунных клетках-мишенях организма цыплят кросса Ломан Уайт. Также данный уровень антител способен защитить организм цыплят от полевых штаммов вируса инфекционной бурсальной болезни.

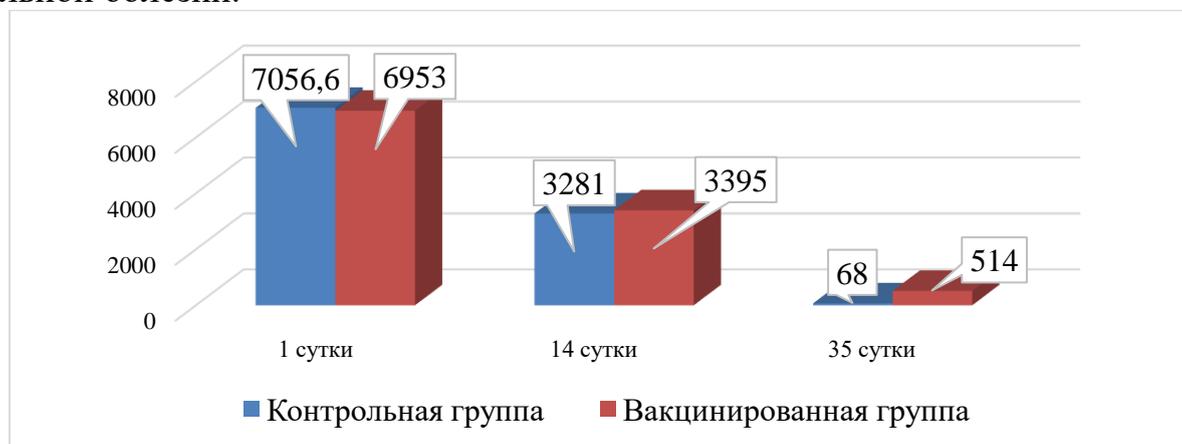


Рисунок 2 - Титр антител в крови цыплят кросса Ломан Уайт, ИФА, обратные значения (n=50).

**Таблица 1 - Титр антител в крови цыплят кросса Ломан Уайт, РДП (n=50)**

Группа птиц/возраст		Разведение							
		Ц	2	4	8	16	32	64	128
Контрольная группа цыплят кросса Ломан Уайт	1 сутки	+	+	+	+	-	-	-	-
	14 сутки	+	+	+	-	-	-	-	-
	35 сутки	-	-	-	-	-	-	-	-
Вакцинированная группа цыплят кросса Ломан Уайт	1 сутки	+	+	+	+	-	-	-	-
	14 сутки	+	+	+	-	-	-	-	-
	35 сутки	+	-	-	-	-	-	-	-

#### **2.2.3.4 Титр антител в крови цыплят кросса Росс-308 после введения иммунокомплексной вакцины в суточном возрасте.**

В возрасте 35 суток, на момент окончания опыта, результаты ИФА и РДП показали, что уровень антител у двух групп цыплят кросса Росс-308 сильно различается. В контрольной группе в иммуноферментном анализе был обнаружен титр 47, а реакция диффузной преципитации дала отрицательные результаты. Это говорит о том, что материнские антитела полностью разрушены и контакта с полевым либо вакцинным вирусом у птиц контрольной группы не произошло.

При исследовании сыворотки крови птиц вакцинированной группы было обнаружено, что в иммуноферментном анализе средний титр антител против вируса инфекционной бурсальной болезни составил 3240 (рисунок 3), а в реакции диффузионной преципитации – 1:4 (таблица 2). Данный уровень антител никак не может являться материнским, поскольку по прошествии 35 суток материнские антитела не могут сохраниться в организме птицы. Также, обнаруженный уровень антител превышает уровень антител, обнаруженный в ИФА и РДП на 14-е сутки после вылупления, что означает, что данный результат может являться только следствием действия иммунокомплексной вакцины.

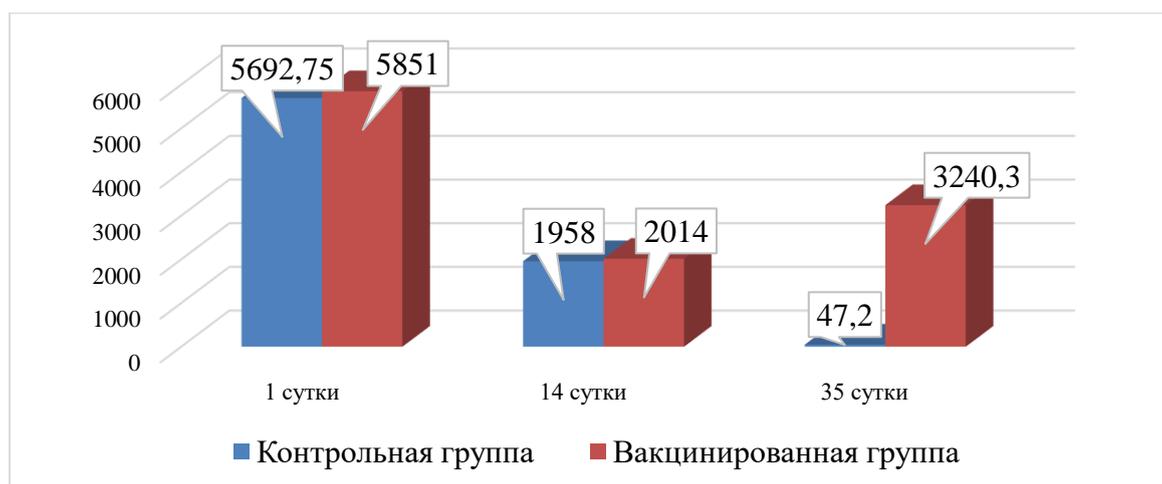


Рисунок 3 - Титр антител в крови цыплят-бройлеров, ИФА, обратные значения (n=30)

Таблица 2 - Титр антител в крови цыплятах кросса Росс-308, РДП (n=30)

Группа птиц/возраст		Разведение							
		Ц	2	4	8	16	32	64	128
Контрольная группа цыплятах кросса Росс-308	1 сутки	+	+	+	+	-	-	-	-
	14 сутки	+	+	-	-	-	-	-	-
	35 сутки	-	-	-	-	-	-	-	-
Вакцинированная группа цыплятах кросса Росс-308	1 сутки	+	+	+	+	-	-	-	-
	14 сутки	+	+	-	-	-	-	-	-
	35 сутки	+	+	+	-	-	-	-	-

На сегодняшний день на некоторых российских птицефабриках используется схема вакцинации, которая включает в себя применение зарубежных иммунокомплексных вакцин. Наиболее близким аналогом является вакцина Poulvac® Bursaplex® производства компании Zoetis, США. Согласно опубликованным исследованиям, проведенным Sedeik M.E. с соавторами, обратный титр антител при применении данной вакцины составляет от 1000 до 3500 на 35 сутки жизни бройлеров. Таким образом, иммунокомплексная вакцина против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” обладает антигенной активностью, равной антигенной активности зарубежных импортных коммерческих вакцин.

Вышеперечисленные результаты контроля внешнего вида вакцины, контроля стерильности и безвредности вакцины, оценки антигенной активности вакцины, стали основой для разработанного проекта нормативно-технической документации для изготовления, контроля и применения иммунокомплексной

вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” (Технологического регламента, Стандарта организации (СТО) по контролю иммунокомплексной вакцины, Инструкции по применению иммунокомплексной вакцины).

#### 2.2.4 Зоотехнические показатели подопытных птиц

Таблица 3 демонстрирует, что иммунокомплексная вакцина против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” не оказала существенного влияния на зоотехнические показатели цыплят кросса Ломан Уайт, поскольку разница в весе между обеими группами была в пределах 10-20 грамм, что не является достоверным отличием.

Как видно из таблицы 4, в начале эксперимента средняя масса тела цыплятах кросса Росс-308 в обеих группах составляла 38 г. Однако уже на 7 сутки птицы, получившие дозу иммунокомплексной вакцины в суточном возрасте, превосходили средний вес контрольной птицы на 20 г. К концу опыта этот показатель в опытной и контрольной группах был равен 2341,25±155 г и 2056,3±184 г соответственно, что составляет разницу практически в 300 г. Таким образом можно сделать вывод, что иммунокомплексная вакцина против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” позитивно влияет на привесы цыплят-бройлеров.

**Таблица 3 - Показатели живой массы цыплят кросса Ломан Уайт, г (M±m, n=50)**

До заражения	Суточные цыплята	7-суточные цыплята	14-суточные цыплята	21-суточные цыплята	28-суточные цыплята	35-суточные цыплята
Контрольная группа цыплят кросса Ломан Уайт	36±0,8	120,7±1,12	204±2,26	290±3,4	415±4,8	523±6,3
Вакцинированная цыплят кросса Ломан Уайт	36±1,1*	125,7±2,4	227±2,12	280,4±3,8	396,8±4,3*	512,25±5,9

\*-при сравнении групп контрольной и вакцинированной групп,  $p \leq 0,05$

**Таблица 4 - Показатели живой массы цыплятах кросса Росс-308, г (M±m, n=30)**

До заражения	Суточные цыплята	7-суточные цыплята	14-суточные цыплята	21-суточные цыплята	28-суточные цыплята	35-суточные цыплята
Контрольная группа цыплятах кросса Росс-308	38±1,5	154,9±1,9	379±2,4	894,1±104	1468±233	2056,3±184
Вакцинированная группа цыплятах кросса Росс-308	38±1,85*	175,9±2,4	481,7±81	1056,8±54	1703,9±231*	2341,25±155

\*-при сравнении групп контрольной и вакцинированной групп,  $p \leq 0,05$

### **2.2.5 Морфологические изменения в организме птиц при введении иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП”**



Рисунок 4 - Отсутствие кровоизлияний на слизистой оболочке вскрытой фабрициевой сумки цыплят кросса Ломан Уайт, вакцинированная группа, 35 день эксперимента

На рисунках №4-5 видно, что Фабрициева сумка у цыплят кросса Ломан Уайт не подверглась дегенеративным изменениям, характерно возникающим после применения живых вакцин против инфекционной бурсальной болезни. Стенка фабрициевой сумки гладкая, напряжена, розового цвета. Складчатость внутренней поверхности ровная, без кровоизлияний, наложений и пролиферативных включений. В качестве обнаруженных изменений можно отметить усиленное кровенаполнение сосудов фабрициевой сумки, что может свидетельствовать о неких внутренних воспалительных процессах, являющихся

следствием действия вакцинного вируса. Прочие внутренние органы также не подверглись патологическим и дегенеративным изменениям.

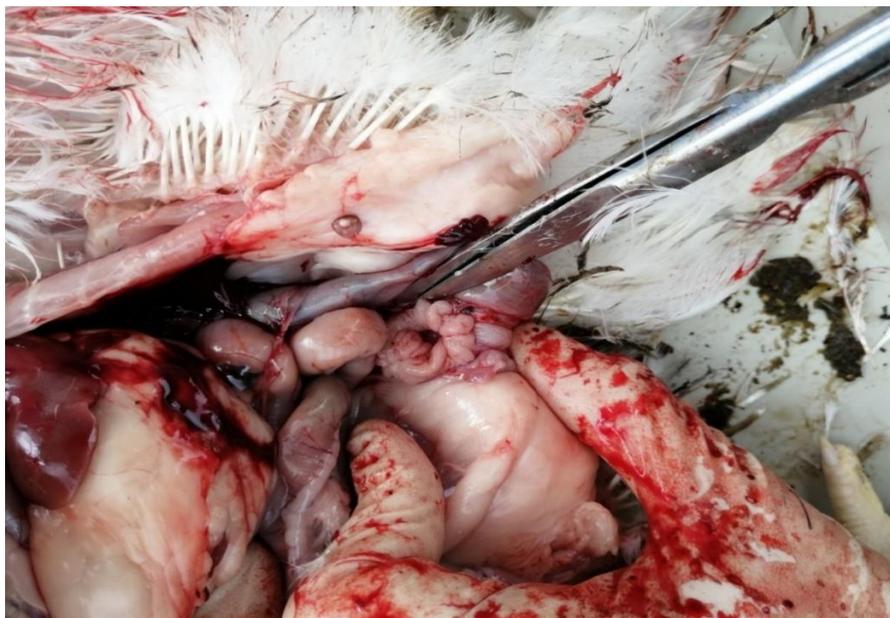


Рисунок 5 - Отсутствие кровоизлияний на слизистой оболочке вскрытой фабрициевой сумки цыплят кросса Росс-308, вакцинированная группа, 35 день эксперимента

Из результатов патоморфологического осмотра фабрициевой сумки цыплятах кросса Росс-308 можно сделать вывод о более интенсивном характере влияния иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” на Фабрициеву сумку, по сравнению с таковыми у цыплят кросса Ломан Уайт. Наибольшие изменения закономерно коснулись фабрициевой сумки, как наиболее целевого органа для вакцинного штамма вируса инфекционной бурсальной болезни. Капсула фабрициевой сумки дряблая, овальной формы (в норме – ровный шар), с проступающими снаружи складками.

При вскрытии был отмечен след жизнедеятельности вакцинного вируса инфекционной бурсальной болезни. Отчетлива видна гиперемия складчатых стенок фабрициевой сумки, наличие точечных кровоизлияний в подслизистой основе стенок фабрициевой сумки. Складки дряблые и ненапряжены.

Таким образом данные патоморфологического осмотра подтверждают данные по формированию антител и экспрессии иммунокомпетентных генов – в организме цыплят кросса Ломан Уайт вакцинный вирус оказал менее интенсивное влияние на ткани-мишени по сравнению с организмом цыплятах кросса Росс-308.

#### **2.2.6 Влияние иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы кишечника птиц.**

При помощи модифицированного метода NGS-секвенирования был проведён сравнительный анализ бактериальных сообществ в вакцинированной и контрольной группах. Данный метод подтвердил результаты анализа экспрессии иммунокомпетентных генов.

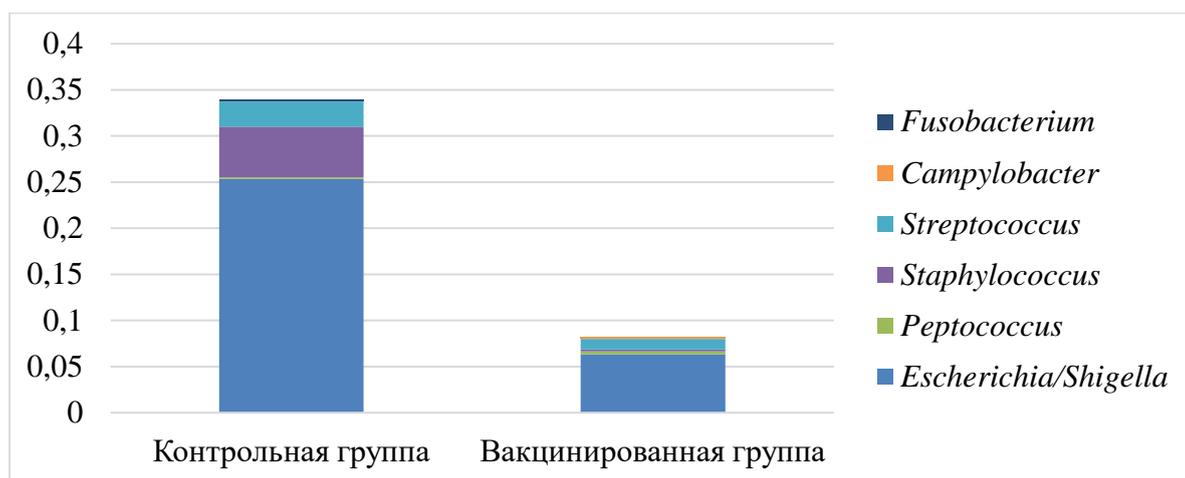


Рисунок 6 - Процентное соотношение патогенных и условно-патогенных родов микроорганизмов в исследованных образцах цыплят кросса Ломан Уайт, %

Рис. 6 отражает относительное содержание патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в слепых отростках желудочно-кишечного тракта цыплят кросса Ломан Уайт на 35 день. Род *Staphylococcus* был представлен в основном бактериями *Staphylococcus warneri* и *Staphylococcus cohnii*, выявляющимися при процессах снижения иммунитета и являющимися участниками патогенных процессов. Также есть данные о способности *Staphylococcus cohnii* к развитию антибиотикорезистентности. Прочие патогенные и условно-патогенные микроорганизмы также были подобраны для сравнения у групп птиц по своим патогенным свойствам, либо способности к проявлению таковых при снижении иммунитета. Из данных NGS-секвенирования видно, что относительное содержание патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике цыплят вакцинированной группы на 0,25% меньше, нежели в кишечнике контрольной группы. Данное явление связано с активацией местного иммунитета и усилением неспецифических иммунных реакций в слепых отростках кишечника, в состав ткани которых также входят разрозненные иммунные клетки, поражаемые вакцинным вирусом. Эти данные подтверждаются также анализом экспрессии иммунокомпетентных генов в клетках ткани фабрициевой сумки, имеющих одну природу с иммунными клетками, входящими в состав тканей слепых отростков кишечника.

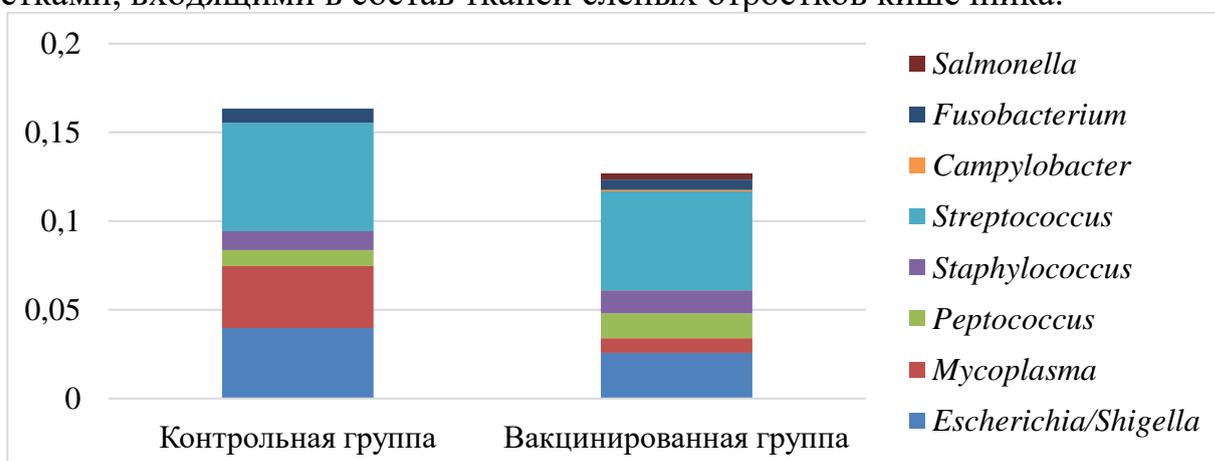


Рисунок 7 - Процентное соотношение патогенных и условно-патогенных родов микроорганизмов в исследованных образцах цыплятах кросса Росс-308, %

Как можно наблюдать на рисунке 7, количество патогенных микроорганизмов в слепых отростках желудочно-кишечного тракта цыплят вакцинированной группы было существенно ниже, чем в кишечнике цыплят контрольной группы. В данном случае, основное различие было обусловлено содержанием микроорганизмов родов *Mycoplasma* и *Streptococcus*. Основными представителями рода *Mycoplasma* являлись такие условно-патогенные виды, как *Mycoplasma conjunctivae*, *Mycoplasma dispar*, *Mycoplasma canadense* и прочие. Основными представителями рода *Streptococcus* являлись такие микроорганизмы, как *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus cristatus* и прочие, способные участвовать в септических процессах, обсеменять органы и ткани, а также активно размножающиеся при снижении иммунитета у птицы.

### 2.2.7 Влияние иммунокомплексной вакцины на экспрессию генов, участвующих в иммунном ответе птиц.

В работах некоторых авторов показано, что наиболее выраженные изменения в уровне экспрессии генов, связанных с иммунитетом, отмечаются именно в органах, в которых вирус реплицируется наиболее интенсивно. В связи с этим степень реакции в ответ на вакцинацию птицы через экспрессию генов была исследована в конце опыта в возрасте 35 дней. Были выбраны некоторые ключевые гены, связанные с иммунитетом (*AvBD-9*, *AvBD-10*, *IL6*, *IL8L2*, *PTGS2*, *IRF7*) у цыплят кросса Ломан Уайт (рис. 8) и цыплят кросса Росс-308 (рис. 9). для оценки действия вакцинного вируса на фабрициеву сумку.

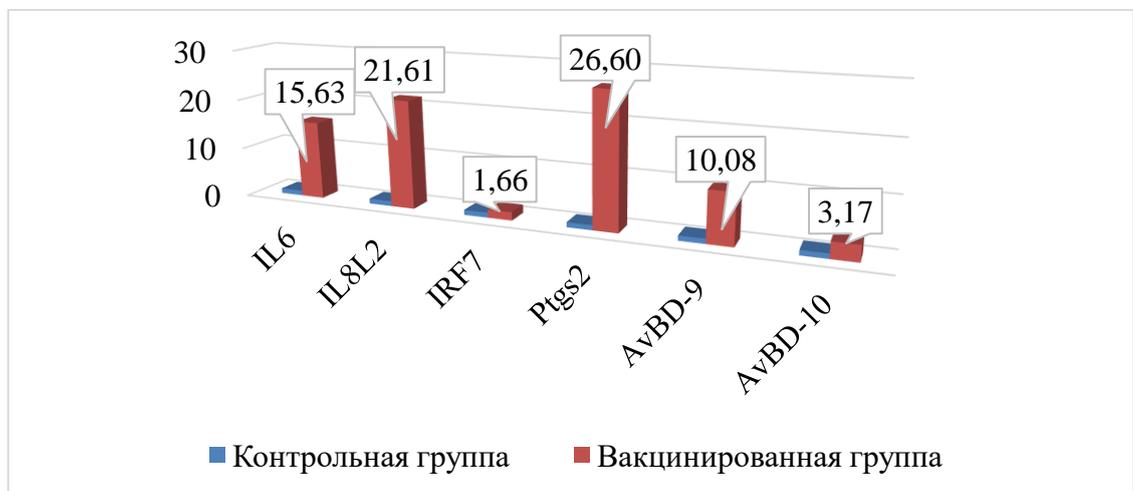


Рисунок 8 - Экспрессия генов иммунитета в фабрициевой сумке цыплят кросса Ломан Уайт

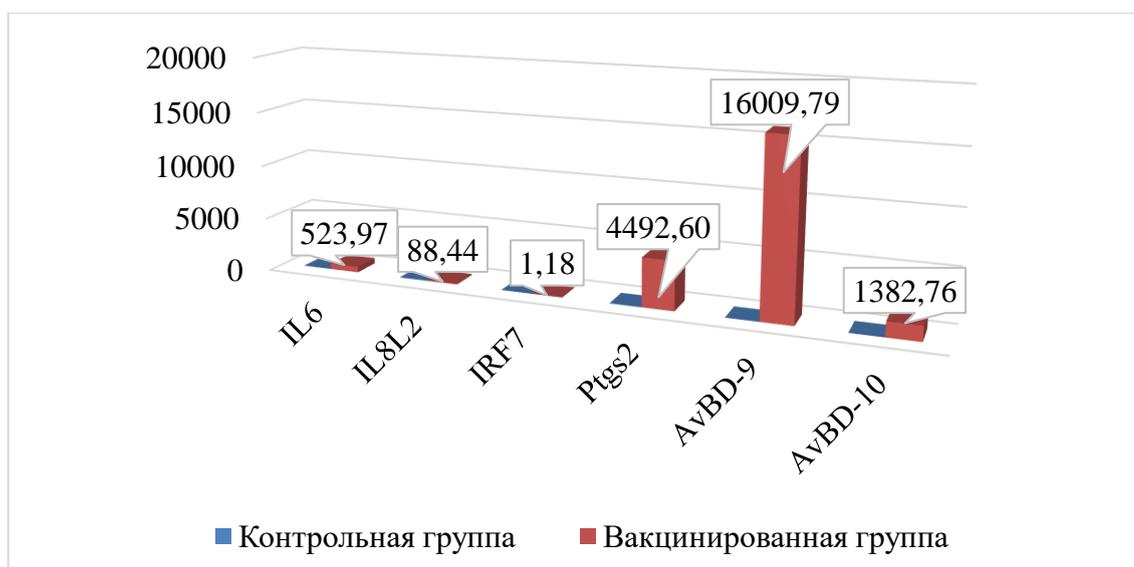


Рисунок 9 - Экспрессия генов иммунитета в фабрициевой сумке цыплятах кросса Росс-

308

Анализируя действие иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” на активацию генов иммунитета, можно заключить, что вакцина вызывает существенную стимуляцию иммунокомпетентных генов. В особенности, наиболее активно данные иммунные реакции протекают в организме вакцинированных бройлеров, поскольку отличия от экспрессии в клетках фабрициевой сумки вакцинированных цыплят кросса Ломан Уайт составляли от нескольких десятков до нескольких тысяч раз.

Данные результаты коррелируют с данными по образовавшемуся титру антител и анализу патоморфологических изменений на вскрытии. Данные методы исследований показали, что контакт вакцины с организмом цыплят кросса Росс-308 был значительно сильнее, нежели с организмом цыплят кросса Ломан Уайт.

Имеются литературные данные, описывающие характер экспрессии иммунокомпетентных генов *IL6*, *IL8L2*, *IRF7* и прочих под влиянием вакцинации либо заражения вирусом инфекционной бурсальной болезни. Так, по данным различных исследований, экспрессия данных иммунокомпетентных генов под влиянием зарубежных вакцин имеет характер от 2- до 25-кратного превышения над уровнем экспрессии данных генов в группе контроля. Экспрессия генов, наблюдаемая нами при вакцинации птицы иммунокомплексной вакциной против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” существенно превосходит все результаты, ранее полученные при схожих исследованиях.

### **2.2.8 Планируемая экономическая эффективность внедрения иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП”**

Внедрение иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” для профилактики болезни Гамборо экономически оправдано. Затраты для производства 100 тысяч доз иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из

штамма “ВНИВИП” в лабораторных условиях представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Расчет себестоимости иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП”, 100 тысяч доз

Наименование	Ед. изм.	Количество	Цена
Материалы	руб.		18 798,25
Заработная плата сотрудников лаборатории	руб.		56 39,48
Налоговые начисления на заработную плату	%	27,1	1 528,30
Накладные расходы	%	20	5 193,21
ИТОГО	руб.		31 159,24

Как показали расчеты, исходя из закупочных цен на компоненты иммунокомплексной вакцины, себестоимость ее составит 31 159 рублей 24 копейки за 100 тысяч доз или 311 рублей 59 копеек за 1 тысячу доз. Рыночная цена вакцины Poulvac® Bursaplex® производства компании Zoetis, США (наиболее близкий аналог иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП”) составляет от 889 рублей за 1 тысячу доз. Техническая возможность Научно-исследовательского консультационно-диагностического центра ФГБОУ ВО “СПбГУВМ” позволяет выпускать не менее 100,0 тыс. доз вакцины в месяц и, следовательно, 1200,0 тыс. доз вакцины в год. Планируемый годовой экономический эффект методом преимущества в цене определялся по формуле:

$$Эг = \Delta Ц \times ОР$$

Где  $\Delta Ц$  – преимущество в цене (руб.)

$ОР$  – объем реализации продукции в натуральном выражении

$$Эг = (889 \text{ рублей} - 312 \text{ руб.}) * 1200 \text{ тыс. доз} = 692 400 \text{ руб.}$$

Таким образом, планируемый годовой экономический эффект при применении иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” в количестве 1200 тыс. доз в год составляет 692 400 рублей.

Ориентировочная потребность российского рынка в наиболее востребованных живых вакцинах от инфекционной бурсальной болезни для цыплят-бройлеров и кур-несушек родительских и промышленных стад составляет 6,8-7,0 млрд доз в год. Соответственно, при старте промышленного производства иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” планируемый годовой экономический эффект может быть существенно увеличен.

### 3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана иммунокомплексная вакцина против инфекционной бурсальной болезни из штамма «ВНИВИП», представляющая собой живой вирус инфекционной бурсальной болезни штамма “ВНИВИП” в объединении с иммуноглобулинами класса G против белка VP2 вируса инфекционной бурсальной болезни.

2. Подготовлен проект нормативно-технической документации для изготовления, контроля и применения иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП”.

3. Иммунокомплексная вакцина против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” вызывает выработку вируснейтрализующих антител в организме цыплят яйценоских кроссов (средний титр до 514 в иммуноферментном анализе, цельный титр в реакции диффузионной преципитации) и цыплят мясных кроссов (средний титр до 3240 в иммуноферментном анализе и 1:4 в реакции диффузионной преципитации).

4. Иммунокомплексная вакцина против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” вызывает в Фабрициевой сумке сильный ответ неспецифических факторов иммунной защиты (простагландин, галлинацины, интерлейкины) в сравнении с контролем.

5. Иммунокомплексная вакцина против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” не вызывает патологоанатомических изменений в иммунокомпетентных органах цыплят, а также не вызывает у них иммунодефицита и поражений внутренних органов вследствие размножения вторичной микрофлоры.

6. Под влиянием иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” в организме цыплят яйценоских кроссов представленность патогенных и условно-патогенных родов микроорганизмов сокращается более чем в 3 раза, а в организме цыплят мясных кроссов – в 1,3 раза.

7. Планируемый годовой экономический эффект при применении иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” в количестве 1200 тыс. доз в год составляет 692 400 рублей.

#### **4 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ**

Основные научные положения работы и ее практические результаты предлагается использовать на современных птицеводческих предприятиях ветеринарными специалистами, а также в процессе обучения студентов, аспирантов и слушателей курса повышения квалификации.

Также предлагается к применению патент на изобретение RU №2761566 – Вакцина иммунокомплексная против инфекционной бурсальной болезни птиц из штамма “ВНИВИП”, зарегистрированный в Государственном реестре РФ 10 декабря 2021 г.

#### **5 ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

На основании вышеизложенного можно выделить следующие перспективы дальнейшей разработки темы:

- дальнейшее изучение иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни из штамма “ВНИВИП” и изучение ее иммуногенных свойств при введении в организм цыплят яйценоских кроссов;

- разработка и изучение иммунокомплексных вакцин против прочих вирусных и бактериальных болезней сельскохозяйственной птицы (инфекционной анемии цыплят, инфекционного энцефаломиелита, реовирусного теносиновита и прочих);

- дальнейшее изучение и сравнение влияния вакцинных и полевых вирусов на микробиом и экспрессию иммунокомпетентных генов сельскохозяйственной птицы.

## **6 СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

*Статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:*

1. Джавадов Э.Д. Современное представление о функционировании специфических факторов иммунной системы птицы / Э.Д. Джавадов, И.Н. Вихрева, Н.И. Прокофьева, М.Э. Джавадов, **Н.В. Тарлавин** // Актуальные вопросы сельскохозяйственной биологии. – 2017. – № 1(3). – С. 3-6.

2. Джавадов Э.Д. Функциональная активность иммунной системы птицы / Э.Д. Джавадов, И.Н. Вихрева, Н.И. Прокофьева, **Н.В. Тарлавин** [и др.] // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2017. – № 3. – С. 192-194.

3. Джавадов Э.Д. Современное представление о функционировании иммунной системы птиц / Э.Д. Джавадов, И.Н. Вихрева, Н.И. Прокофьева, **Н.В. Тарлавин** [и др.] // Птица и птицепродукты. – 2017. – № 5. – С. 53-55.

4. Джавадов Э.Д. Современное представление о функционировании иммунной системы птицы. Клеточные и гуморальные факторы специфического иммунитета / Э.Д. Джавадов, И.Н. Вихрева, Н.И. Прокофьева, **Н.В. Тарлавин** [и др.] // Птица и птицепродукты. – 2017. – № 6. – С. 28-29.

5. Джавадов Э.Д. Профилактика инфекционных болезней птицы: принципы и способы / Э.Д. Джавадов, И.Н. Вихрева, Н.И. Прокофьева, **Н.В. Тарлавин** // Птица и птицепродукты. – 2018. – № 1. – С. 44-46.

6. Ёылдырым Е.А. Экспрессия генов, ассоциированных с иммунитетом, в тканях слепых отростков кишечника и поджелудочной железы цыплят-бройлеров (*Gallus Gallus L.*) при экспериментальном т-2 токсикозе / Е.А. Ёылдырым, А.А. Грозина, В.Г. Вертипрахов, **Н.В. Тарлавин** [и др.] // Сельскохозяйственная биология. – 2021. – Т. 56. – № 4. – С. 664-681. – DOI 10.15389/agrobiology.2021.4.664rus.

7. **Тарлавин Н.В.** Экспрессия генов IL-6 и IL8L2 в тканях фабрициевой сумки кур-несушек при вакцинации иммунокомплексной вакциной из штамма “ВНИВИП” / Н.В. Тарлавин, Э.Д. Джавадов, О.В. Козыренко [и др.] // Птица и птицепродукты. – 2021. – № 6. – С. 42-44. – DOI 10.30975/2073-4999-2021-23-6-42-44.

*Статьи, опубликованные в сборниках материалов конференций:*

1. **Тарлавин, Н.В.** Влияние вакцинации на микрофлору слепых отростков желудочно-кишечного тракта бройлеров / Н. В. Тарлавин // Материалы 73-й международной научной конференции молодых ученых и студентов СПбГАВМ, Санкт-Петербург, 08–17 апреля 2019 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2019. – С. 227-228.

2. Джавадов, Э.Д. Особенности применения иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни / Э.Д. Джавадов, **Н.В. Тарлавин**, В.В. Веретенников // Мировое и российское птицеводство:

состояние, динамика развития, инновационные перспективы: Материалы XX Международной конференции, Сергиев Посад, 08–10 октября 2020 года / Российское отделение Всемирной научной ассоциации по птицеводству, НП "Научный центр по птицеводству". – Сергиев Посад: Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства, 2020. – С. 607-608.

3. **Тарлавин Н.В.** Экспрессия гена IRF7 в тканях фабрициевой сумки кур-несушек и цыплят-бройлеров при вакцинации иммунокомплексной вакциной из штамма “ВНИВИП” / О.В. Козыренко, Э.Д. Джавадов, Н.В. Тарлавин [и др.] // Материалы 3-й Международной научно-практической конференции «Молекулярно-генетические технологии анализа экспрессии генов продуктивности и устойчивости к заболеваниям животных», Москва, 30 сентября 2021 года / Под общей редакцией С.В. Позябина, И.И. Кочиша, М.Н. Романова; Министерство сельского хозяйства Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина». – Москва: Сельскохозяйственные технологии, 2021. – С. 264-271.

4. **Тарлавин, Н.В.** Применение иммунокомплексной вакцины против инфекционной бурсальной болезни / Н.В. Тарлавин, В.В. Веретенников // Материалы национальной научной конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПбГУВМ, Санкт-Петербург, 25–29 января 2021 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2021. – С. 102-104.

5. Terminal RFLP and Quantitative PCR Analysis to Determine the Poultry Microbiota and Gene Expression Changes While Using Probiotic Strains / A. Dubrovin, **N. Tarlavin**, E. Brazhnik, V. Melikidi // Agriculture Digitalization and Organic Production, St. Petersburg, Russia, 07–09 июня 2021 года. – St. Petersburg, Russia, 2022. – P. 91-102. – DOI 10.1007/978-981-16-3349-2\_8.

6. Красков Д.А. Патанатомические изменения в фабрициевой сумке цыплят, зараженных штаммом 52/70 вируса болезни Гамборо / Д.А. Красков, В.В. Веретенников, **Н.В. Тарлавин** // Материалы X юбилейной международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны», посвященной году науки и технологий, Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2021. – С. 173-174.

7. **Тарлавин Н.В.** Экспрессия гена PTSG-2 в тканях фабрициевой сумке цыплят-бройлеров при вакцинации иммунокомплексной вакциной из штамма “ВНИВИП” / Н.В. Тарлавин, Д.А. Красков, В.В. Веретенников, О.В. Козыренко, А.О. Беликова // Материалы X юбилейной международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны», посвященной году науки и технологий, Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2021. – С. 173-174.

*Статьи, опубликованные в журналах, включенных в международные базы цитирования Scopus:*

1. Ёылдырым Е.А. Экспрессия генов, ассоциированных с иммунитетом, в тканях слепых отростков кишечника и поджелудочной железы цыплят-бройлеров (*Gallus Gallus L.*) при экспериментальном т-2 токсикозе / Е.А. Ёылдырым, А.А. Грозина, В.Г. Вертипрахов, **Н.В. Тарлавин** [и др.] // Сельскохозяйственная биология. – 2021. – Т. 56. – № 4. – С. 664-681. – DOI 10.15389/agrobiology.2021.4.664rus.

2. Dubrovin A. Terminal RFLP and Quantitative PCR Analysis to Determine the Poultry Microbiota and Gene Expression Changes While Using Probiotic Strains / A. Dubrovin, **N. Tarlavin**, E. Brazhnik, V. Melikidi // Agriculture Digitalization and Organic Production, St. Petersburg, Russia, 07–09 июня 2021 года. – St. Petersburg, Russia, 2022. – P. 91-102. – DOI 10.1007/978-981-16-3349-2\_8.

*Патенты на изобретение:*

1. Патент RU №2761566 С1 Российская Федерация. Вакцина иммунокомплексная против инфекционной бурсальной болезни птиц из штамма "ВНИВИП" заявл 09.11.2020, опубл. 10.12.2021 Бюл. № 34/ Джавадов Эдуард Джавадович, **Тарлавин Николай Владимирович**, Вихрева Ирина Николаевна, Веретенников Владислав Валерьевич. – 7 с

*Методические рекомендации:*

1. Кочиш И.И. Методические рекомендации по использованию современных биотехнологий для оценки экспрессии генов, связанных с продуктивностью и устойчивостью птицы к неблагоприятным факторам / И.И. Кочиш, М.Н. Романов, Г.Ю. Лаптев, **Н.В. Тарлавин** [и др.]. – Москва: Сельскохозяйственные технологии, 2019. – 112 с. – ISBN 978-5-6043642-7-7.

*Монография:*

1. Лаптев Г.Ю. Микробиом сельскохозяйственных животных: связь со здоровьем и продуктивностью / Г.Ю. Лаптев, Н.И. Новикова, Е.А. Ёылдырым, **Н.В. Тарлавин** [и др.]. – Санкт-Петербург: Проспект Науки, 2020. – 336 с. – ISBN 978-5-906109-99-6.