

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ФАБРИЦИЕВОЙ БУРСЫ ПТИЦ НА
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ МЫШЕЙ ЛИНИИ
C57BL/6 С ЦИКЛОФОСФАМИД-ИНДУЦИРОВАННЫМ
ИММУНОДЕФИЦИТОМ**

Кольберг Н. А. ¹,
Мухлынина Е. А. ²,
Кобелев Ю. Г. ³,
Данилова И. Г. ²

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный экономический университет,
Екатеринбург, Россия.

² Лаборатория морфологии и биохимии ФГБУН Институт иммунологии и
физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г.
Екатеринбург, Россия.

³ Уральский государственный юридический университет им В.Ф. Яковлева,
Екатеринбург, Россия.

**EFFECT OF BURSA FABRICIUS EXTRACT ON IMMUNOLOGICAL
PARAMETERS OF BLOOD OF C57BL/6 MICE WITH
CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED IMMUNODEFICIENCY**

Kolberg N. A. ^a,
Mukhlynina E. A. ^b,
Kobelev Yu. G. ^c,
Danilova I. G. ^b

^a Ural State University of Economics, Yekaterinburg, Russian Federation.

^b Laboratory of Morphology and Biochemistry, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation.

^c Ural State Law University named after V.F. Yakovlev, Yekaterinburg, Russian Federation.

Резюме

Циклофосфамид достаточно широко используется для лечения онкологических и аутоиммунных заболеваний. При этом одним из негативных побочных эффектов его применения является развитие миелодепрессии и лейкопении. Ряд веществ природного и синтетического происхождения способны уменьшать отрицательные эффекты циклофосфамида. Известны благоприятные эффекты антиоксидантов на показатели красного костного мозга при совместном использовании с циклофосфамидом. Интерес представляют также пептидные препараты, полученные из растительного и животного сырья, благодаря их низкой токсичности, биологической активности широкого спектра действия. Биоргаокомплекс «Бурсанатал» благодаря содержанию активных пептидов, ростовых факторов, цитокинов, антиоксидантов также имеет перспективы использования в качестве иммуномодулятора, и ранее показал положительное влияние на показатели гуморального иммунитета при инфекционных заболеваниях различного генеза у сельскохозяйственных животных.

Цель исследования – изучение действия биооргаокомплекса «Бурсанатал» на иммунологические показатели крови у мышей C57Bl/6 с циклофосфамид-индуцированным подавлением иммунитета.

Материалы и методы. Экстракт фабрициевой сумки был получен от цыплят-бройлеров возраста 35-42 дня методом гомогенизации в водно-солевом буфере и последующим удалением термолабильной фракции. Конечный продукт содержит биологически активные вещества с молекулярной массой от 1 до 10 кДа. Животным моделировали иммунодефицит путем однократной инъекции циклофосфамида (200 мг/кг массы тела). Экспериментальная группа мышей внутрибрюшинно получала экстракт бursы в течение 7 дней (0,1 мл/20 мг массы животного). Через 7 дней у мышей проводили оценку массы тела, гематологических показателей периферической крови, а также выполняли анализ субпопуляций Т- и В-лимфоцитов при помощи проточной цитометрии.

Результаты. Развитие экспериментального иммунодефицита подтверждено данными гематологического анализа и проточной цитометрии: у мышей развивается лимфопения, которая в большей степени затрагивает В-клеточное звено. При этом после введения биооргаокомплекса в периферической крови мышей C57Bl/6 отмечается увеличение абсолютного и относительного содержания В-лимфоцитов относительно контрольных мышей с введением циклофосфамида. Наблюдается также изменение соотношения отдельных фракций Т-лимфоцитов, что отражается на их суммарной относительной концентрации в крови.

Выводы. Полученные данные позволяют говорить об отсутствии выраженного иммунотоксического действия исследуемого препарата на животных. Активные ингредиенты экстракта фабрициевой сумки являются хорошими кандидатами для альтернативной адъювантной химиотерапии для снижения иммунотоксичности.

Ключевые слова: биоорганокмплекс «Бурсантал», циклофосфамид, мыши C57Bl/6, иммунодефицит, Т-лимфоциты, В-лимфоциты.

Abstract

Cyclophosphamide is widely used anticancer and immunosuppressive drug. One of its negative side effects is the myelodepression and leukopenia. A natural and synthetic substances are able to reduce such negative effects. Protective effects of antioxidants on bone marrow are known when used together with cyclophosphamide. Plant and animal active peptides are also of interest due to their low toxicity, broad-spectrum biological activity. The "Bursanatal" due to the content of active peptides, growth factors, cytokines, antioxidants also have prospects for use as an immunomodulator, and has previously shown a positive effect on immunity under infectious diseases in farm animals.

The aim of this study was to investigate the effect of the "Bursanatal" on immunological parameters of the blood in C57Bl/6 mice with cyclophosphamide-induced immunosuppression.

Methods. The extract of the bursa was obtained from chickens aged 35-42 days by homogenization and subsequent removal of the heat-labile fraction. The final extract contains biologically active substances ranging from 1 to 10 kDa in size. Immunodeficiency was induced with single injection of cyclophosphamide (200 mg / kg body weight). The experimental group of mice received the bursa extract intraperitoneally for 7 days (0.1 ml / 20 mg body weight). After 7 days, the mice were weighted, hematological analysis was performed using hematological analyzer and flow cytometry (T- and B-lymphocyte subpopulations).

Results. Cyclophosphamide-treated mice developed B-cell-lymphopenia. After the bioorganocomplex exposure B-cell increase was observed in the peripheral blood compared to the control. A change in the ratio of T-lymphocyte subpopulations was also observed, which was reflected in their total relative concentration in the blood.

Conclusions. The obtained data allow to suggest the absence of a pronounced immunotoxic effect of the "Bursanatal". Moreover the active ingredients of the extract are good candidates for alternative adjuvant chemotherapy to reduce immunotoxicity.

Keywords: bioorganocomplex "Bursanatal", cyclophosphamide, C57Bl/6 mice, immunodeficiency, T-lymphocytes, B-lymphocytes.

1 Введение

Циклофосфамид (ЦФА) является препаратом алкилирующего действия, который используется для химиотерапевтического лечения онкологических и ряда аутоиммунных заболеваний. Цитотоксическое действие ЦФА проявляется в повреждении ДНК за счет ее алкилирования, что усиливает индукцию апоптоза клеток. Иммуносупрессивное действие препарата, связанное с ингибированием пролиферации клеток миелоидного ростка костного мозга, является ограничивающим фактором использования препарата в клинической практике. Молекулярные механизмы токсичности связаны с изменением передачи сигнала по основным сигнальным путям, включая Nrf2, NF-κB, MAPK/ERK и АКТ. Ряд веществ природного и синтетического происхождения способны уменьшать токсичность ЦФА, оказывая защитное действие, восстанавливая нарушенные сигнальные пути [4,5]. Доказано, что использование антиоксидантов совместно с ЦФА значительно снижает цитотоксическое действие препарата на костный мозг [3]. В настоящее время значительное внимание фармакологов привлекают пептиды, полученные из растительного и животного сырья. Преимуществом экстрагируемых пептидов является их низкая токсичность, низкое количество побочных эффектов, биологическая активность широкого спектра действия [3]. Биорганоконплекс, полученный из Фабрицевой сумки цыплят-бройлеров возраста 35-45 дней имеет широкие перспективы в лечении иммуносупрессивных состояний. Это связано с тем, что в экстракте бursы содержится большое количество низкомолекулярных пептидов, ростовых факторов, цитокинов, антиоксидантов и ряда других биологически активных веществ. Исследования, проведенные на сельскохозяйственных животных (телята, птицы), выявили, что экстракт бursы обладает иммуномодулирующим действием, поскольку вызывает усиление гуморального иммунитета при инфекционных заболеваниях различного генеза [1].

Цель исследования – изучение действия биоорганоконплекса «Бурсанатал», полученного из экстракта бursы птицы, на иммунологические показатели крови мышей с циклофосфамид-индуцированным подавлением иммунитета.

2 Материалы и методы

Для получения экстракта бursы фабрицеву сумку цыплят бройлеров возраста 35-42 дня измельчали, гомогенизировали в водно-солевом растворе с последующей экстракцией и удалением термолабильной фракции. Конечный продукт содержит биологически активные вещества с молекулярной массой от 1 до 10 кДа. [2].

Эксперимент проводили на 18 самцах мышей линии C57Bl/6 весом 18-22г. Животных содержали в одинаковых условиях вивария при контролируемой температуре ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) и влажности ($50 \pm 10\%$) при соотношении световой и темновой фаз суток 12 часов:12 часов и свободном

доступе к воде и корму. На работу с животными было получено разрешение Этического комитета ИИФ УрО РАН.

Были сформированы 3 группы животных: 1. Контрольная группа мышей (n=6), которой вводили физиологический раствор; 2. животные (n=6), которым моделировали иммунодефицит (ЦФА) путем введения циклофосфида (Эндоксан[®], Бакстер Онкология ГмбХ, Германия) однократно внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг массы тела животного в виде раствора со стерильным хлоридом натрия 0,9% в концентрации 20мг/мл; 3. животные (n=6), которым на фоне моделирования иммунодефицита внутрибрюшинно вводили экстракт бursы (ЦФА+«Бурсанатал») на протяжении 7 дней внутрибрюшинно в дозе 0,1 мл/20 мг массы животного. Для расчета дозы препарата проводился замер массы животных до воздействия.

Мышей выводили из эксперимента через 7 суток под наркозом (за 15-20 минут до эвтаназии вводился 2 % Ксилазин (1 мл/кг) и Золетил-100 (0,3 мл/кг) внутримышечно). Проводили замеры массы тела, забор крови из бедренной вены в пробирку с КЗ-ЭДТА для проведения гематологического анализа и проточной цитофлуорометрии. Анализ периферической крови проводили на автоматизированном гематологическом анализаторе Celly 70 (Biocode Hycel), предназначенном для исследования крови животных. Оценку клеточного звена иммунной системы мышей C57BL/6 проводили при помощи проточного цитофлуориметра Cytomics FC500 (Beckman Coulter, USA) и программного обеспечения CXP Cytometer, (Beckman Coulter, USA). Калибровку прибора выполняли путем оценки стандартизированных флуоресцентных частиц (Flow-Check Fluorospheres (Beckman Coulter, USA)). Для окрашивания проб крови применяли моноклональные антитела фирм Invitrogen (USA) и BioLegend (USA). Процесс пробоподготовки и окрашивания производился согласно прилагаемым производителями инструкций. Применены флуоресцентные красители – FITC, PE, PC5, PC7. В четырехцветном анализе детектировались следующие кластеры дифференцировки: CD45, CD3, CD19, CD49, CD4, CD8, CD5, CD27. Лизис эритроцитов выполняли по безотмывочной технологии с использованием реагентов OptiLyse C (Beckman Coulter, USA).

Статистический анализ данных выполнен в пакете статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc. 2001). Данные представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3), а также среднего арифметического (M) и ошибки среднего (m). Для проверки гипотезы об однородности двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney Utest). При проверке статистических гипотез использовали 5% уровень значимости.

3 Результаты и обсуждение

Масса мышей C57BL/6 в контрольной группе не изменилась после введения физраствора, но уменьшилась примерно в 1,1 раза через 7 дней после введения ЦФА, что может быть вызвано с его цитотоксическим действием.

Введение ЦФА мышам C57Bl/6 сопровождалось уменьшением абсолютного и относительного количества лимфоцитов крови почти в 2 раза по сравнению с показателями контрольной группы (таблица 1). В то же время общее количество лейкоцитов не изменялось, так как отмечалось пропорциональное увеличение моноцитов, гранулоцитов, эозинофилов и базофилов. Абсолютная и относительная лимфопения после действия ЦФА подтверждает формирование экспериментального иммунодефицитного состояния и соответствует выбранной экспериментальной модели. Введение экстракта бursы существенно не повлияло на показатели белой крови у животных группы ЦФА+«Бурсанатал».

У мышей линии C57Bl/6 в ответ на введение ЦФА через 7 суток в периферической крови отмечается Т- и В-клеточная абсолютная и относительная лимфопения (таблица 2), количество натуральных киллеров не меняется, в связи с чем их относительное содержание увеличивается. Т-клеточная лимфопения связана с обеими исследованными субпопуляциями, CD4+ и CB8+. Что касается субпопуляций В-лимфоцитов, циклофосамид-индуцированный иммунодефицит затрагивает В1-, В2-лимфоциты и В-клетки памяти. 7-дневное введение препарата «Бурсанатал» у мышей линии C57Bl/6 приводит к повышению абсолютного и относительного содержания В-лимфоцитов относительно группы ЦФА (таблица 2).

Также по сравнению с группой ЦФА увеличивается относительное содержание Т-лимфоцитов, которое, однако, не связано с реальным повышением их количества, имеет место изменение соотношения различных популяций лимфоцитов при действии препарата. Количество натуральных киллеров ниже контроля, как и в группе ЦФА. При этом доля этих клеток выше, чем у здоровых мышей, но ниже, чем в группе с иммунодефицитом без лечения. Наблюдается некоторое повышение относительного количества цитотоксических Т-клеток относительно группы с ЦФА без терапии. Статистически значимо основные субпопуляции В-клеток в группе с лечением препаратом «Бурсанатал» не отличаются от группы ЦФА. Но можно предположить, что повышение количества В-лимфоцитов преимущественно обусловлено субпопуляцией В2-клеток, ответственных за выработку антител к инфекционным агентам.

4 Выводы

1. Иммунодефицитное состояние, вызванное введением ЦФА, обусловлено преимущественно уменьшением В2-лимфоцитов за счет числа В1-лимфоцитов и В-клеток в крови. Небольшое снижение количества Т-лимфоцитов происходит за счет пропорционального уменьшения Т-хелперов и цитотоксических клеток.

2. У мышей линии C57Bl/6 7-дневная терапия препаратом «Бурсанатал» приводит к двукратному повышению количества В-лимфоцитов. преимущественно за счет продуцирующих специфические антитела клеток.

3. Активные ингредиенты экстракта фабрициевой сумки являются хорошими кандидатами для альтернативной адъювантной химиотерапии для снижения иммунотоксичности.

Благодарности

Работа выполнена в рамках государственного задания ИИФ УрО РАН (регистрационный номер темы 122020900136-4) с использованием научного оборудования ЦКП ИИФ УрО РАН.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Гематологические показатели периферической крови мышей линии C57Bl/6 после введения циклофосамида и экстракта бursы ($M \pm m$).

Table 1. Hematological parameters of peripheral blood of C57Bl/6 mice after administration of cyclophosphamide and bursa extract ($M \pm m$).

Показатель Parameter	Контроль Control	Экспериментальный иммунодефицит (ЦФА) Experimental immunodeficiency (CPA)	Экспериментальный иммунодефицит (ЦФА+«Бурсанатал») Experimental immunodeficiency (CPA+“Bursanatal”)
Лейкоциты, $10^3/\text{мкл}$ Leukocytes, $10^3/\mu\text{l}$	$4,05 \pm 0,47$	$4,25 \pm 1,61$	$6,22 \pm 0,67^*$
Лимфоциты, $10^3/\text{мкл}$ Lymphocytes, $10^3/\mu\text{l}$	$3,21 \pm 0,36$	$1,37 \pm 0,43^*$	$1,48 \pm 0,26^*$
Средние клетки, $10^3/\text{мкл}$ Middle cells, $10^3/\mu\text{l}$	$0,73 \pm 0,10$	$2,67 \pm 1,08^*$	$4,28 \pm 0,69^*$
Гранулоциты, $10^3/\text{мкл}$ Granulocytes, $10^3/\mu\text{l}$	$0,12 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,10$	$0,45 \pm 0,09^*$
Лимфоциты, % Lymphocytes,%	$79,50 \pm 1,12$	$34,83 \pm 2,24^*$	$24,17 \pm 2,06^*$
Средние клетки, % Middle cells, %	$17,67 \pm 0,99$	$60,67 \pm 1,86^*$	$68,33 \pm 1,36^* **$
Гранулоциты, % Granulocytes, %	$2,83 \pm 0,31$	$4,50 \pm 0,50^*$	$7,50 \pm 1,28^*$

Примечание: * – различия с контролем достоверны (Манн-Уитни U-тест, $p < 0,05$);

** – различия с группой ЦФА достоверны (Манн-Уитни U-тест, $p < 0,05$).

Note: * – significant differences with Control group (Mann–Whitney (U) test, $p < 0.05$);

** – significant differences with CPA group (Mann–Whitney (U) test, $p < 0.05$).

Таблица 2. Содержание лимфоцитов различных субпопуляций у мышей C57Bl/6 с циклофосфамид-индуцированным иммунодефицитом после 7-дневного введения препарата «Бурсанатал» (Me[Q25;Q75]).

Table 2. Content of lymphocytes of different subpopulations in C57Bl/6 mice with cyclophosphamide-induced immunodeficiency after 7-day administration of the “Bursanatal” (Me[Q25;Q75]).

Показатель Parameter	Контроль Control	Экспериментальный иммунодефицит (ЦФА) Experimental immunodeficiency (CPA)	Экспериментальный иммунодефицит (ЦФА+«Бурсанатал») Experimental immunodeficiency (CPA+“Bursanatal”)
Т-лимфоциты, % T-cell, %	32,250 [27,300;37,900]	62,800 [59,300;75,000]*	75,950 [70,900;78,100]* **
Т-лимфоциты, 10⁹/л T-cell, 10 ⁹ /l	1,384 [1,142;1,592]	0,654 [0,511;0,740]*	0,752 [0,681;0,910]*
В-лимфоциты, % B-cell, %	60,400 [53,700;63,900]	5,600 [4,500;6,200]*	10,000 [6,900;10,800]* **
В-лимфоциты, 10⁹/л B-cell, 10 ⁹ /l	2,268 [2,077;2,945]	0,043 [0,031;0,071]*	0,108 [0,057;0,118]* **
НК-клетки, % NK-cell, %	7,900 [7,500;8,900]	28,250 [16,500;33,100]*	11,900 [10,200;22,000]* **
НК-клетки, 10⁹/л NK-cell, 10 ⁹ /l	0,318 [0,261;0,410]	0,221 [0,147;0,382]	0,131 [0,094;0,157]*
CD8⁺-лимфоциты, % CD8 ⁺ -cell, %	10,750 [10,200;11,800]	24,250 [23,800;24,900]*	28,500 [27,600;30,800]* **
CD8⁺-лимфоциты, 10⁹/л CD8 ⁺ -cell, 10 ⁹ /l	0,449 [0,416;0,505]	0,253 [0,160;0,335]*	0,292 [0,264;0,331]*
CD4⁺-лимфоциты, % CD4 ⁺ -cell, %	20,350 [16,700;23,400]	37,850 [33,300;43,500]*	45,200 [42,600;45,800]*
CD4⁺-клетки, 10⁹/л CD4 ⁺ -cell, 10 ⁹ /l	0,812 [0,691;0,956]	0,359 [0,338;0,384]*	0,443 [0,404;0,533]*
В1-лимфоциты, %	0,350 [0,200;0,400]	0,100 [0,000;0,200]	0,150 [0,100;0,300]

B1-cell, %			
B1-лимфоциты, 10⁹/л B1-cell, 10 ⁹ /l	0,014 [0,012;0,018]	0,001 [0,000;0,002]*	0,002 [0,001;0,003]*
В-лимфоциты памяти, % B-memory cell, %	0,300 [0,100;0,400]	0,000 [0,000;0,000]*	0,050 [0,000;0,100]*
В-лимфоциты памяти, 10⁹/л B-memory cell, 10 ⁹ /l	0,013 [0,005;0,013]	0,000 [0,000;0,000]*	0,001 [0,000;0,001]*
B2-лимфоциты, % B2-cell, %	60,005 [53,000;63,450]	5,400 [4,420;5,860]*	9,850 [6,400;10,670]* **
B2-лимфоциты, 10⁹/л B2-cell, 10 ⁹ /l	2,244 [2,058;2,924]	0,043 [0,030;0,069]*	0,105 [0,052;0,116]*

Примечание: * – различия с контролем достоверны (Манн-Уитни U-тест, $p < 0,05$);

** – различия с группой ЦФА достоверны (Манн-Уитни U-тест, $p < 0,05$).

Note: * – significant differences with Control group (Mann–Whitney (U) test, $p < 0.05$);

** – significant differences with CPA group (Mann–Whitney (U) test, $p < 0.05$).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Мухлынина Елена Артуровна, к.б.н., старший научный сотрудник;
ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения
Российской академии наук;

адрес: 620078, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, стр. 106;

телефон/факс: 8(343)374-00-70;

e-mail: elena.mukhlynina@yandex.ru

Mukhlynina Elena Arturovna, PhD (Biology), Senior Research Associate;

address: 106 Pervomayskaya Str, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation;

telephone/fax: 8(343)374-00-70;

e-mail: elena.mukhlynina@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Кольберг Наталья Александровна, к.в.н., доцент, директор Единого
лабораторного комплекса УрГЭУ, старший научный сотрудник;

Kolberg Natalia Alexandrovna, Ph.D. (Veterinary), Director of the Unified
Laboratory Complex of USUE, Senior Research Associate;

Кобелев Юрий Георгиевич, к.м.н., доцент;

Kobelev Yuri Georgievich, PhD (Medicine), Associate Professor;

Данилова Ирина Георгиевна, д.б.н., доцент, заведующая лабораторией;

Danilova Irina Georgievna, Doctor of Biol. Sciences, Associate Professor, Head
of the Laboratory.

Блок 3. Метаданные статьи

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ФАБРИЦИЕВОЙ БУРСЫ ПТИЦ НА
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ МЫШЕЙ ЛИНИИ
C57BL/6 С ЦИКЛОФОСФАМИД-ИНДУЦИРОВАННЫМ
ИММУНОДЕФИЦИТОМ

EFFECT OF BURSA FABRICIUS EXTRACT ON IMMUNOLOGICAL
PARAMETERS OF BLOOD OF C57BL/6 MICE WITH
CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED IMMUNODEFICIENCY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

БУРСАНАТАЛ СНИЖАЕТ ИММУНОДЕФИЦИТ
BURSANTAL REDUCES IMMUNODEFICIENCY

Ключевые слова: биоорганоконплекс «Бурсанатал», циклофосфамид, мыши
C57Bl/6, иммунодефицит, Т-лимфоциты, В-лимфоциты.

Keywords: bioorganocomplex "Bursanatal", cyclophosphamide, C57Bl/6 mice,
immunodeficiency, T-lymphocytes, B-lymphocytes.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

29.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi
1	Кольберг Н.А. Тканевой препарат «Бурсанатал». Его влияние на резистентность и иммунитет при инфекционных заболеваниях. Инновационные технологии в сельском хозяйстве: материалы III Междунар. науч. конф. (г. Казань, 2017), Казань: Бук, 2017, С. 21-34.	Kolberg N.A. Tissue drug "Bursanatal". Its effect on resistance and immunity under infectious diseases. Innovative technologies in agriculture. Proceedings of the III International Scientific Conference.	URL: https://moluch.ru/conf/agr/archive/249/12269/
2	Кольберг Н.А., Кольберг М.А., Травникова Д.А., Данилова И.Г., Мухлынина Е.А. Способ переработки Фабрициевой бursы птиц. Патент на изобретение RU 2782347 C1, 26.10.2022.	Kolberg N. A., Kolberg M.A., Travnikova D.A., Danilova I.G., Mukhlynina E.A. Processing method for poultry bursa of Fabricius. Patent RU 2782347 C1, 26.10.2022.	URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49784708_49271676.PDF
3	Тихонов С.Л., Данилова И.Г., Тихонова Н.В., Тихонова М.С., Поповских А.Д. Характеристика и исследование антимикробной активности пептидной фракции трипсинового гидролизата молозива коров. XXI век: итоги прошлого и	Tikhonov S.L., Danilova I.G., Tikhonova N.V., Tikhonova M.S., Popovskikh A.D. Characteristics and study of the antimicrobial activity of the peptide fraction of the tripsin hydrolyzate of cow colostrum. XXI century: resumes of the past and challenges of the present plus	[DOI: 10.46548/21vek-2022-1159-0017]

	проблемы настоящего плюс, 2022, Т. 11, № 3 (59), С. 116-121.		
4	Liu X.D., Zhou B., Cao R.B., Feng X.L., Li X.F., Chen P.Y. Comparison of immunomodulatory functions of three peptides from the chicken bursa of Fabricius. Regul Pept, 2013, Vol. 186, no. pp. 57-61.	-	[DOI: 10.1016/j.regpep.2013.07.007]
5	Tikhonov S.L., Tikhonova N.V., Tursunov Kh.Kh., Danilova I.G., Lazarev V.A. Peptides of trypsin hydrolyzate in bovine colostrum Food Processing: Techniques and Technology, 2023, Vol. 53, no. 1, pp. 150-158.	-	[DOI: 10.21603/2074-9414-2023-1-2422]