



Науковий вісник Львівського національного університету
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies.

Series: Veterinary sciences

ISSN 2518-7554 print

ISSN 2518-1327 online

doi: 10.32718/nvlvet10423

<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 619: 591.4/615.371:636.5

Morpho-functional changes of the harderian gland during vaccination

S. V. Guralska, T. S. Budnik

Polissia National University, Zhytomyr, Ukraine

Article info

Received 12.11.2021

Received in revised form

13.12.2021

Accepted 14.12.2021

Polissia National University,
Stary Boulevard, 7, Zhytomyr,
10008, Ukraine.

Tel.: +38-067-410-91-56

+38-068-411-47-65

E-mail: tatjanabudnik@ukr.net,
svitlana.huralska@polissiauniver.
edu.ua

Guralska, S. V., & Budnik, T. S. (2021). Morpho-functional changes of the harderian gland during vaccination. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 23(104), 141–147. doi: 10.32718/nvlvet10423

In poultry farms keep large poultry and demand permanently attention to their health. Seeing, the issue of conservation of livestock and prevention of bird disease will always be relevant. The task of conserving birds and increasing their productivity is inseperate linked to increasing natural resistance and the state of the immune system. An urgent problem in poultry farming is the choice of optimal vaccination programs for poultry. The study of the morphology of the immune system of birds allows to objectively assess the effectiveness of methods of prevention and treatment of diseases of various etiologies, as well as to identify critical periods of development of the immune system and the whole organism. Harderian gland is a peripheral organ of immune protection of birds, which is involved in the activation, differentiation of B-lymphocytes and proliferation of plasma cells. The purpose of the article is to systematize and describe the results of studies of the morphology of the ward gland of chickens for vaccine prophylaxis. It is established that the main morphological changes in the body during vaccine prophylaxis are: hyperplastic processes of lymphocytes and macrophages, as well as cellular transformation, which leads to the development of plasma cell response. As a result, there is an increase in the area of lymphoid tissue and an increase in the number of plasma cells in the ward gland. Morphofunctional changes in the harderian gland of chickens are due to age in the postnatal period of ontogenesis, and also depend on the frequency of vaccination. This review article is devoted to the study of the morphology of the harderian gland of chickens during vaccination. Data on the assessment of the morphofunctional state of the bird's harderian gland should be taken into account when conducting vaccine prophylaxis. In addition, a set of structural and morphometric changes in the harderian gland of chickens during vaccination may be one of the criteria for morphological diagnosis of avian immunodeficiencies.

Key words: morphology, lymphoid formations of the harderian gland, secretory lobes, vaccine prophylaxis.

Морфофункціональні зміни гардерової залози за вакцинації

С. В. Гуральська, Т. С. Буднік

Поліський національний університет, м. Житомир, Україна

У промислових птахогосподарствах утримується велике поголів'я птиці, що вимагає постійної уваги до свого здоров'я. У зв'язку з цим, питання збереження поголів'я та запобігання захворюваності птиці буде завжди актуальним. Завдання щодо збереження поголів'я птахів, підвищення їх продуктивності нероздільно пов'язані з підвищенням природної резистентності та станом органів імунного захисту. Актуальною проблемою у птахівництві є вибір оптимальних програм вакцинації птиці. Вивчення морфології органів імунного захисту птахів дозволяє об'єктивно оцінити як ефективність методів профілактики, так і лікування захворювань різної етіології, а також дозволяє виявити критичні періоди розвитку органів імунного захисту та всього організму. Гардерова залоза – периферичний орган імунного захисту птахів, що бере участь у активації, диференціації В-лімфоцитів та проліферації плазматоцитів. Мета статті – систематизувати та описати результати проведених досліджень морфології гардерової залози курей за вакцинопрофілактики. Встановлено, що основними морфологічними змінами в організмі за вакцинопрофілактики є: гіперпластичні процеси лімфоцитів і макрофагів, також клітинна трансформація, що призводить до розвитку плазмоцитарної реакції. В результаті чого, в гардеровій залозі спостерігається зростання площі лімфоїдної тканини та збільшення

кількості плазматичних клітин. Морфофункціональні зміни гардерової залози курей зумовлені віковими особливостями у постнатальному періоді онтогенезу, а також залежать від кратності вакцинації. Ця оглядова стаття присвячена вивченню морфології гардерової залози курей за вакцинації. Дані щодо оцінки морфофункціонального стану гардерової залози птиці необхідно враховувати при проведенні вакцинопрофілактики. Окрім того, комплекс структурних і морфометричних змін гардерової залози курей за вакцинації може бути одним із критеріїв морфологічної діагностики імунodefіцитів птиці.

Ключові слова: морфологія, лімфоїдні утворення гардерової залози, секреторні часточки, вакцинопрофілактика.

Вступ

Імунморфологічні зміни, що відбуваються в організмі птахів за вакцинації, описані в багатьох наукових працях. Для розуміння впливу вакцинації на організм тварин, важливе значення відводиться органам імунного захисту, в тому числі значне місце у розвитку імунних реакцій займає гардерова залоза (ГЗ), якій присвячена значна кількість наукових праць, як вітчизняних (Guralska, 2013; Dyshlyuk, 2018; Guralska et al., 2020; 2021), так і закордонних (Brobbly, 1972; Oliveira et al., 2006; Klecowska-Nawrot et al., 2015; Deist & Lamont, 2018).

Розвиток птахівництва потребує необхідності постійного контролю щодо розповсюдження вірусних хвороб (Rula, 2012). Поряд із ветеринарно-санітарними заходами також застосовуються різні схеми вакцинації з використанням як живих, так і неактивованих вакцин (Gromov et al., 2013).

Через те, що ГЗ знаходиться в очній орбіті, їй належить значна роль у відповідь на вакцинацію (Zakeri & Kashefi, 2011). Вона бере участь у активації та термінальній диференціації В-лімфоцитів, а також проліферації плазматочитів. Це складна трубчаста ацинарна залоза, що складається з секреторних ацинусів, на периферії органу знаходиться система, що складається з третинних, вторинних і первинних проток. Міжтканинний простір залози містить велику популяцію лімфоцитів, тілець Рассела, міоепітеліоцитів та тучні клітини (Lavanya et al., 2019).

Хірургічне видалення залози продемонструвало, що основне джерело IgA у сльозах було отримано з ГЗ (Tsuji et al., 1993). Окрім того, ГЗ може впливати на гуморальну імунну відповідь в інших ділянках слизової оболонки, оскільки було показано, що отримані з ГЗ IgA, В-клітини мігрують до слипокишкових мигдаликів (Akaki et al., 1997). При гістологічному дослідженні залози у курей різного віку виявлено, що з віком у залозі утворюється щільна концентрація плазматичних клітин, а хімічна або хірургічна бурсектомія перешкоджає нормальному розвитку (Mueller et al., 1971).

Результати та їх обговорення

Гардерова залоза (glandula lacrimalis accesoria) вперше була описана в 1694 році Йоганном Якобом Гардером (1656–1711) і зустрічається у більшості наземних хребетних (Payne, 1994). Гардерова залоза (ГЗ) відноситься до периферичної системи органів імунного захисту (Brobbly, 1972; Shirama et al., 1996; Jahan et al., 2006; Khan et al., 2007; Jahan et al., 2018). Функції залози різноманітні і включають зокрема очисну, захисну, зволожувальну, фоторецепторну,

осморегуляторну, також вона приймає участь у виробленні феромонів та утворенні терморегуляторних ліпідів (Payne, 1994; Chieffi et al., 1996; Khan et al., 2007; Frahm and Mohammadpour, 2015; Klecowska-Nawrot et al., 2015). Серед даних функцій важливе місце займає імунна відповідь (Sakai, 1981; Jahan et al., 2018). ГЗ курей володіє тканинноспецифічною неімунною функцією, а також унікальною імунною функцією на відміну від інших імунних органів (Deist & Lamont, 2018).

Гардерова залоза розташована в орбіті ока і є відносно великою у птахів (Mueller et al., 1971). ГЗ у курей кросу хайсекс браун розташована між орбітою і періорбітою, медіальніше очного яблука (Guralska et al., 2020). За даними Jahan et al. (2006) у бройлерів ГЗ розташована на каудально-дорсальній поверхні очного яблука та займає значну частину орбіти. Ashok et al. (2000) виявили ГЗ у курей породи білий леггорн у вентральній-медіальній відділі очного яблука та нещільно прикріпленою періорбітальною фасцією до очного м'яза. За даними Mueller et al. (1971) розташована медіально від очного яблука дорсально від зорового нерва під одним з очних м'язів. Rana et al. (2020) у своїх дослідженнях виявив ГЗ в орбіті, каудально, медіальніше від очного яблука. За даними Klecowska-Nawrot et al. (2016) залоза розташована в орбіті, біля міжорбітальної перегородки, між медіальними прямими м'язами, пірамідним м'язом третьої повіки і вентральним косим м'язом. За результатами дослідження Payne (1994) ГЗ у курей розташована в очних западинах позаду очного яблука і її секреторна протока відкривається на поверхню третьої повіки. Ці дослідження дозволяють припустити, що анатомічне розташування органу варіюється у різних видів птахів.

Це відносно невеликий орган, абсолютна маса ГЗ дорослих курей становить 84,4 мг (Wight et al., 1971), за даними Goralskiy et al. (2014) – 85 мг, та максимальних розмірів орган досягає в курей до 30-добового віку. За результатами органометричних досліджень абсолютна маса у курей 8-добового віку становить близько 10 мг, а у 40-добовому віці вже 75 мг (Guralska, 2013).

Згідно з Burns (1975), птахи мають три типи ГЗ. Першого типу залоза складна, трубчастоальвеолярна, часточка складається з епітеліоцитів, та містить велику популяцію плазматичних клітин в інтерстиції ГЗ (характерно для курей). Другий тип має складні трубчасті структури і часточку з двома типами епітеліоцитів в протоках та містить порівняно меншу популяцію плазматичних клітин (качки). Третій тип вважається “змішаним” і характерний для граків. Гландулоцити ГЗ, за способом виділення секрету, у різних видів птиці є, як мерокринові (секрет виділяється без руй-

нування клітини) так і апокринові (апикальний полюс екзокринних клітин відділяється разом із секретом) (Burns, 1975).

За мікроскопічного дослідження ГЗ встановлено, що вона багаточасточкова, кожна часточка складається з секреторних ацинусів (Beheiry et al., 2020). Поверхні клітини тіла залози містять серозний секрет, тоді як глибші ділянки тіла ГЗ – слизовий секрет (Mobini, 2012). До складу секрету ГЗ входять антитіла, які потрапляють потім у носову порожнину та забезпечують місцевий імунітет слизових оболонок не лише ока, але й носової та ротової порожнини (Mansikka et al., 1989; Scott & Savage, 1996; Friedman et al., 2003). ГЗ є основним джерелом специфічних антитіл у слізній рідині (Aitken, 1976).

За даними Khan et al. (2007) ГЗ курей розгалужена, складна трубчастоальвеолярна залоза. Вона складається із часточок, численних ацинусів з просвітом та містить секрет, плазматичні клітини і лімфоцити. ГЗ має видовжене та сплюснене неправильної форми тіло і протоку, яка відкривається у порожнину кон'юнктивального мішка (Guralska et al., 2020; 2021). Біля основи протоки спостерігаються скорочувальні міоепітеліоцити (Mobini, 2012).

Зовні залоза вкрита сполучнотканинною капсулою, від якої всередину органа відходять перегородки. У своїх дослідженнях Khan M ZI et al (2007) відмічали, що ГЗ бройлерів містить товсті міжчасточкові сполучнотканинні перегородки, у домашньої курки – тонкі. За даними Mobini (2012) капсула ГЗ складається із жирової тканини, містить колагенові, еластичні та ретикулярні волокна. Еластичні та ретикулярні волокна локалізовані в міжчасточковій сполучній тканині, а також в тілі самої залози. У своїх дослідженнях Torroba & Zapata (2003) спостерігали, що з віком птиці у залозі розростається сполучна тканина.

За даними результатів дослідження Guralska et al. (2020) у ГЗ вакцинованих курей до 20-добового віку перегородки чітко розділяли паренхіму залози на секреторні часточки. При цьому протоки містили незначну кількість секрету. У вакцинованих курей 40-добового віку у ГЗ з'являються лімфоїдні утворення, у вигляді дифузної та вузликуватої форми. Причому у вакцинованих курей спостерігається вірогідне зростання площі лімфоїдних утворень стосовно контролю. Khan et al. (2007) також відмічали в своїх дослідженнях окремі секреторні часточки з наявністю дифузної лімфоїдної тканини та лімфоїдних вузликів. Також біля крипти відмічають наявність поодиноких лімфоїдних вузликів без зародкових центрів (Mobini, 2012). Guralska et al. (2020) у своїх дослідженнях відмічають збільшення лімфоїдної тканини в гардеровій залозі вакцинованих курей в порівнянні з невакцинованими. Більшість авторів у гардеровій залозі курей до 40-добового віку лімфоїдні вузлики не спостерігали (Bejdic et al., 2014; Guralska & Budnik, 2020; Guralska et al., 2020; 2021).

У вакцинованих курей 90 та 110-добового віку відбувається збільшення лімфоїдної тканини як в міжчасточковій сполучній тканині, а також спостерігається її наявність в окремих ділянках і в секреторній

частині залози (Guralska et al., 2020). За даними Jahan et al. (2006), невеликі ацинуси ГЗ самців-бройлерів вистелені низьким призматичним епітелієм, а просвіт має сферичну форму. В той же час, у самок ацинуси вистелені високим призматичним епітелієм, а їх просвіт витягнутий, неправильний, а також зустрічається і вузький. Разом з тим, Khan et al. (2007) відмічали, що ацинуси вистелені призматичним епітелієм, а просвіт кулястої або продовгуватої форми у бройлерів, а в домашньої курки тільки продовгуватої. Beheiry et al. (2020) у своїх дослідженнях спостерігали, що секреторні ацинуси вистелені одним шаром призматичного епітелію. Протоки залози також утворюються з одного шару призматичних епітеліальних клітин, оточених міоепітеліальними клітинами (Payne, 1994).

В ГЗ знаходяться гранулоцити, макрофаги та лімфоцити у субепітеліальному шарі та просвіті часточок (Baba et al., 1990; Rana et al., 2020). Це активна секреторна залоза, яка містить велику кількість плазматичних клітин Ashok et al. (2000). Зокрема, велика кількість лімфоцитів і плазматичних клітин локалізовані в центральному частковому просторі, міжацинарному просторі та апікальній частині ацинусів ГЗ (Klebowska-Nawrot et al., 2016).

У своїх дослідженнях Klebowska-Nawrot et al. (2016) спостерігали наявність лімфоїдних клітин в перегородках гардерової залози, а також і в секреторних часточках. При чому в залозистій частині відмічали численні плазматичні клітини. За даними Khan et al. (2007), плазматоцити локалізовані як в самих часточках органа, переважно в їх апікальній частині, так і в інтерстиціальному просторі. Разом з тим, Klebowska-Nawrot et al. (2016) спостерігали, що плазматоцити безпосередньо контактують з епітеліоцитами та оточують протоки залози. На думку дослідників, це свідчить про те, що В-лімфоцити клоакальної сумки мігрують через кровообіг в ГЗ. Пізніше, В-лімфоцити диференціюються в плазматоцити і надходять до апікальних частин часточок та утворюють Ig (Khan et al., 2007). У своїх дослідженнях Mobini (2012) спостерігали наявність плазматоцитів як під капсулою, так і в міжчасточкових сполучнотканинних перегородках, а також навколо центральної протоки. Міжчасточкові сполучнотканинні перегородки ГЗ містять незначну кількість плазматоцитів. Oliveira et al. (2006) виявляли численні інтраепітеліальні плазматичні клітини, які обмежені протоками гардерової залози, а також плазматоцити були виявлені у власній пластинці стінки проток. У дослідженнях Klebowska-Nawrot et al. (2016) спостерігали наявність плазматичних клітин в центрі часточок. Проте, у однодобових вакцинованих курей не виявлено лімфоїдних та плазматичних клітин, а у 20-добовому віці плазматичні клітини були присутні лише поблизу центральної протоки (Davelaar & Kouwenhoven, 1976). Сталість внутрішньоепітеліальних плазматичних клітин свідчить про те, що вони можуть бути важливим медіатором для ефективного імунного контролю за слизовою оболонкою ока (Oliveira et al., 2006).

Окрім того, для відповідної оцінки гуморальної ланки імунітету потрібно враховувати також рівень Т-

хелперів (CD4⁺-лімфоцитів), адже синтез антитіл є Т-залежним процесом (Gurjar et al., 2013). Т-хелпери (CD4⁺) відіграють основну роль в імунитеті (Raphael et al., 2020).

За спостереженнями Chhabra et al. (2015), за вакцинації курей проти інфекційного бронхіту встановлено, що кількість CD8⁺-лімфоцитів переважає кількість CD4⁺-лімфоцитів. В той же час, Gurjar et al. (2013) та Zegpi et al. (2019) вказують, що цитотоксичні Т-клітини відіграють основну роль в імунній відповіді на вірус інфекційного бронхіту курей. Т-лімфоцити курей відіграють основну роль у боротьбі проти вірусної інфекції, забезпечуючи при цьому стійкий та перехресний імунний захист (Dai et al., 2019).

За результатами гістологічних досліджень Guralska et al. (2020) CD8⁺-лімфоцитів у ГЗ курей 20-добового віку за вакцинації не виявлено. Програми вакцинації здатні індукувати високі рівні CD4⁺, CD8⁺ (Awad et al., 2016; Zegpi et al., 2019; Guralska et al., 2020). За даними Guralska et al. (2020) у ГЗ вакцинованої птиці 20-добового віку виявляли натуральні Т-хелпери, які у 8-добовому віці не спостерігали.

Імуногістохімічними дослідженнями встановлено, що у ГЗ 20-добових курей поодинокі зрілі В-лімфоцити спостерігаються у міжчасточковій сполучній тканині. А у курей 40-, 90-добового віку їх вже виявляли у секреторних часточках, міжчасточковій сполучній тканині, дифузній лімфоїдній тканині та у сформованих лімфоїдних вузликах. В той же час у ГЗ курей 40- та 90-добового віку наявні Т-хелпери, В-лімфоцити та моноцити (CD45RA⁺) спостерігали у секреторних часточках та міжчасточковій сполучній тканині, а в лімфоїдних вузликах – не виявляли (Guralska et al., 2020).

Передумовою для гуморальних відповідей в органах імунного захисту являються клітинні імунні відповіді. За даними Gomez et al (1998) у перші дні життя птиці відмічають незрілість Т- та В-лімфоцитів. Проте, у вакцинованих курей починаючи із 40-добового віку спостерігається підвищення активності гуморального імунітету (що підтверджується зростанням В-лімфоцитів (CD20⁺), а також клітинного імунітету (зростання Т-цитотоксичних клітин (CD8⁺)) у ГЗ (Guralska et al., 2020).

ГЗ являється місцезнаходженням великої кількості Т-клітин. За імуногістохімічного дослідження однаково кількість клітин CD3⁺ було виявлено в ГЗ як у невакцинованих, так і вакцинованих курей, причому у невакцинованих курей відмічено вдвічі більшу кількість клітин CD4⁺, ніж CD8⁺ (Russell et al., 1997). В- і Т-клітини ГЗ відіграють важливу роль у місцевому імунитеті. Клоакальна сумка, тимус, селезінка, а також і гардерова залоза є одними з найважливіших імунних органів у курки (Deist & Lamont, 2018). Лімфоцити з клоакальної сумки мігрують до ГЗ ще до вилуплення курчат та можуть брати участь у місцевому імунитеті (Mueller et al., 1971; Baba et al., 1990).

Результати морфометричного дослідження ГЗ показали, що просвіт центральної протоки, розмір часточок та альвеол та площа лімфоїдних утворень знач-

но більша у вакцинованих курей в порівнянні з невакцинованими. Також встановлено, що розмір органу корелює в основному із розвитком лімфоїдних утворень, так як у вакцинованих курей площа секреторних часточок залози не відрізняється від даних показників невакцинованої птиці (Guralska, 2013). Антигенна стимуляція ГЗ збільшує кількість плазматичних клітин (Davelaar & Kouwenhoven, 1976; Survashe et al., 1979). Вважається, що за помірної антигенної стимуляції тривала гіперплазія лімфоїдної тканини не виникає, тому що проліферативні лімфоцити мають короткий термін життя (Roit et al., 2001).

У своїх дослідженнях Toro et al. (1996) відмічали, що вакцинація проти інфекційного бронхіту курей аттенуованим вакцинним штамом Н-120 призвела до часткового пошкодження ГЗ, що підтверджувалось наявністю плазматичних клітин з тільцями Рассела, а також відшарування епітеліальних клітин проток. Збільшення кількості плазматичних клітин та лімфоїдних вогнищ, на думку авторів, є проявом імунопетентності цієї залози (Toro et al., 1996).

Одним із основних методів захисту поголів'я птахогосподарств являється вакцинація (Sharma, 1999). Гардерова залоза – це орган імунного захисту, який перший реагує на інтраокулярний метод вакцинації або аерогенну передачу вірусу (Deist et al., 2018). Інтраокулярний метод вакцинації застосовується насамперед при інфекційному бронхіті курей, ньюкаслської хворобі та інфекційному ларинготрахеїті. Імунна відповідь базується на утворенні місцевого та гуморального імунітету, причому останній утворюється за впливу на ГЗ високої кількості вірусу (Litvinenko, 2016).

Незважаючи на те, що домашня птиця підлягає впливу різноманітним імунним стресам, починаючи ще з інкубації, один із найпоширеніших імунних стресів викликається вакцинацією. Вакцинація застосовується для запобігання інфікування та розмноження вірусів, а також для зниження рівня захворюваності та смертності (Feng et al., 2012). З іншого боку, швидкі та багатократні вакцинації часто пов'язані з високими стресовими навантаженнями, які пригнічують багато імунних функцій, що сприяють розвитку захворювання (Kaab et al., 2018). У практичному птахівництві інактивовані вакцини часто діють у великих дозах з високою частотою, що може викликати імунний стрес (Yang et al., 2011; Feng et al., 2012).

За даними McGregor et al. (2016) стрес, викликаний вакцинацією, може викликати високі рівні глюкокортикоїдів, які запускають апоптоз пре-В-клітин, що призводить до зменшення кількості В-лімфоцитів і пригнічення імунітету.

Отже, структурні зміни в гардеровій залозі курей за впливу вакцинації відображені в численних наукових публікаціях. За останні 50 років було проведено значна кількість досліджень цієї унікальної залози, проте останнім часом було дуже мало характеристик ГЗ за допомогою новітніх технологій.

Висновки

Поствакцинальні морфологічні зміни в гардеровій залозі курей зумовлені як віковими особливостями птиці у постнатальному періоді онтогенезу, а також мають пряме відношення до кратності вакцинації. Структурні зміни в гардеровій залозі свідчать про формування гуморального та клітинного імунітету у вакцинованої птиці.

Відомості про конфлікт інтересів. Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

- Aitken, I. D., Parry, S. H., Powell, J. R., & Survashe, B. D. (1976). Local immunity in Newcastle disease: some recent experiments. *Dev Biol Stand.*, 33, 302–308. URL.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/182586>.
- Akaki, C., Simazu, M., Baba, T., Tsuji, S., Kodama, H., Mukamoto, M., & Kajikawa, T. (1997). Possible migration of Harderian gland immunoglobulin A bearing lymphocytes into the caecal tonsil in chickens. *Zentralblatt für Veterinärmedizin*, 44(1-10), 199–206. doi: 10.1111/J.1439-0450.1997.TB00965.X.
- Ashok, P., Venkatkrishnan, A., Vijayaragavan, C. & Ramkrishna, V. (2000). Gross morphology and biometrical study of the Harderian gland in White Leghorn birds. *Indian Journal of Animal Sciences*, 15(2), 217–219. URL: <https://www.researchgate.net/publication/341072518>
- Awad, F., Hutton, S., Forrester, A., Baylis, M., & Ganapathy K. (2016). Heterologous live infectious bronchitis virus vaccination in day-old commercial broiler chicks: clinical signs, ciliary health, immune responses and protection against variant infectious bronchitis viruses. *Avian Pathology*, 45(2), 169–77. doi: 10.1080/03079457.2015.1137866.
- Baba, T., Kawata, T., Masumoto, K., & Kajikawa, T. (1990). Role of the Harderian gland in immunoglobulin-A production in chicken lacrimal fluid. *Research in Veterinary Science*, 49, 20–24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2116654>.
- Beheiry, R. R., Ali, S. A., Aref, M., & Emam, H. (2020). Harderian gland of flying and non-flying birds: morphological, histological, and histochemical studies. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 81, 35. doi: 10.1186/s41936-020-00175-x.
- Bejdic, P., Avdic, R., Amidzic, L., Cutahija, V., Tandir F., & Hadziomerovic, N. (2014) Developmental changes of lymphoid tissue in the harderian gland of laying hens. *Macedonian Veterinary Review*, 37(1), 83–88. doi: 10.14432/j.macvetrev.2014.02.009.
- Brobby, G. W. (1972). On the Harderian gland of the duck (*Anas platyrhynchos*). Morphological and histochemical investigations. *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie*, 133(2), 223–230. doi: 10.1007/BF00307144.
- Burns, R. B. (1975). Plasma cells in the avian Harderian gland and the morphology of the gland in the rook. *Canadian Journal of Zoology*, 53, 1258–1269. doi: 10.1139/z75-151.
- Chhabra, R., Forrester, A., & Lemiere, S. (2015). Mucosal, Cellular, and Humoral Immune Responses Induced by Different Live Infectious Bronchitis Virus Vaccination Regimes and Protection Conferred against Infectious Bronchitis Virus Q1 Strain. *Clinical Immunology*, 22(9), 1050–1059. doi: 10.1128/CI.00368-15.
- Chieffi, G., Baccari, G. C., Di Matteo, L., d'Istria, M., Minucci, S., & Varriale, B. (1996). Cell biology of the Harderian gland. *International Review of Cytology*, 168, 1–80. doi: 10.1016/s0074-7696(08)60882-7.
- Dai, M., Xu, C., Chen, W., & Liao, M. (2019). Progress on chicken T cell immunity to viruses. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(14), 2779–2788. doi: 10.1007/s00018-019-03117-1.
- Davelaar, F. G., & Kouwenhoven, B. (1976). Changes in the harderian gland of the chicken following conjunctival and intranasal infection with infectious bronchitis virus in one- and 20-day-old chickens. *Avian Pathology*, 5(1), 39–50. doi: 10.1080/03079457608418168.
- Deist, M. S., Gallardo, R. A., Bunn, D. A., Kelly, T. R., Dekkers, J. C. M., Zhou, H., & Lamont, S. J. (2018). Novel analysis of the Harderian gland transcriptome response to Newcastle disease virus in two inbred chicken lines. *Scientific Reports*, 8, 6558. doi: 10.1038/s41598-018-24830-0.
- Deist, M. S., Lamont, S. J. (2018). What Makes the Harderian Gland Transcriptome Different From Other Chicken Immune Tissues? A Gene Expression Comparative Analysis. *Frontiers in Physiology*, 9, 492. doi: 10.3389/fphys.2018.00492.
- Dyshlyuk, N. V. (2018). Makrostruktura stravokhidnoho myhdalyka vaksynovanykh kurey [Macrostructure of the esophageal tonsil of vaccinated chickens]. *Scientific Bulletin NUBIP of Ukraine*, 293, 52–57. URL: <http://dglip.nubip.edu.ua:8080/jspui/handle/123456789/8534> (in Ukrainian).
- Feng, Y., Yang, X. J., Wang, Y. B., Li, W. L., Liu, Y., Yin, R. Q., & Yao, J. H. (2012). Effects of immune stress on performance parameters, intestinal enzyme activity and mRNA expression of intestinal transporters in broiler chickens. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 25, 701–707. doi: 10.5713/ajas.2011.11377.
- Frahmand, S., & Mohammadpour, A. A. (2015). Harderian gland in Canadian ostrich (*Struthio camelus*): A morphological and histochemical study. *Anatomia Histologia Embryologia*, 44(3), 178–185. doi: 10.1111/ahel.12123.
- Friedman, A., Bar-Shira, E., & Sklan, E. (2003). Ontogeny of gut-associated immune competence in the chick. *World's Poultry Science Journal*, 59, 209–219. doi: 10.1079/WPS20030013.
- Ginkel, F. W., Santen, V. L., Gullely, S. L., & Toro, H. (2008). Infectious bronchitis virus in the chicken Harderian gland and lachrymal fluid: viral load, infectivity, immune cell responses, and effects of viral immunodeficiency. *Avian Diseases*, 52(4), 608–617. doi: 10.1637/8349-050908-Reg.1.

- Gomez, D. M. M., Fonfria, J., Varas, A., Jimenez, E., Moreno, J., & Zapata, A. G. (1998) Appearance and development of lymphoid cells in the chicken (*Gallus gallus*) caecal tonsil. *The Anatomical Record*, 250(2), 182–189. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(199802)250:2<182::AID-AR8>3.0.CO;2-5.
- Goralsky L. P. et al. (2014). *Anatomiya sviys'kykh ptakhiv [Anatomy of domestic birds]*. Zhytomyr: Polissia (in Ukrainian).
- Gromov, I. N., Galenko, S. S., Nasonov, I. V., Kostyuk, N. I. & Bubashko O. A. (2013). Izucheniye sravnitel'noy immunologicheskoy effektivnosti assotsirovannykh vaksyn protiv n'yukaslskoy bolezni, infektsionnogo bronkhi ta i sindroma snizheniya yaytsenoskosti v proizvodstvennykh usloviyakh [Study of the comparative immunological efficacy of associative vaccines against Newcastle disease, infectious bronchitis, and egg production syndrome under industrial conditions]. *Scientific notes of the educational establishment Vitebsk the Order of “the Badge of Honor” State Academy of Veterinary Medicine*, 49(1/1), 18–21 (in Russian).
- Guralska, S. V. (2013). Morfolohiya Harderovoyi zalozy kurey, vaksynovanykh proty infektsiynoho bronkhitu [Morphology of glandula palpabrae tertiae of chickens vaccinated against infectious bronchitis]. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 15(3/57), 59–62 (in Ukrainian).
- Guralska, S., & Budnik, T. (2020). The morphology of the harderian gland chicken's for vaccination and application of Avesstim™. *Science Horizons*, 1(86), 79–88. doi:10.33249/2663-2144-2020-86-1-79-88.
- Guralska, S., Kot, T., Dyshliuk, N., Zaika, S. & Khomenko, Z. (2021). Immune response of the harderian gland in chickens to infectious bronchitis coronavirus. *Agricultural Science and Practice*, 8(1), 58–66. doi: 10.15407/agrisp8.01.058.
- Guralska, S., Kot, T., Pinskyi, O., Sokalyuk, V., & Budnik, T. (2020). Morphofunctional condition of the harderian gland of chickens during the post-vaccine immunity to infectious bronchitis. *Agricultural Science and Practice*, 7(1), 32–39. doi: 10.15407/agrisp7.01.032.
- Gurjar, R. S., Gulley, S. L., & van Ginkel, F. W. (2013). Cell-mediated immune responses in the head-associated lymphoid tissues induced to a live attenuated avian coronavirus vaccine. *Developmental and Comparative Immunology*, 41(4), 715–722. doi: 10.1016/j.dci.2013.08.002.
- Jahan, M. R., Islam, M. N., Khan, M. Z. I., Yanai, A., & Shinoda, K. (2018). Morphometry and expression of immunoglobulins-containing plasma cells in the Harderian gland of Birds. *Journal of Advanced Biotechnology and Experimental Therapeutics*, 1(2), 55–60. doi: 10.5455/jabet.2018.d10.
- Jahan, M. R., Khan, M. Z. I., Islam, M. N., & Akter, S. H. (2006). Morphometrical analysis of Harderian gland of broiler and native chickens of Bangladesh. *Journal of the Bangladesh Agricultural University*, 4(2), 273–278. doi: 10.22004/ag.econ.276555.
- Kaab, H., Bain, M. M., & Eckersall, P. D. (2018). Acute phase proteins and stress markers in the immediate response to a combined vaccination against Newcastle disease and infectious bronchitis viruses in specific pathogen free (SPF) layer chicks. *Poultry Science*, 97, 463–469. doi: 10.3382/ps/pex340.
- Khan, M. Z. I., Jahan, M. R., Islam, M. N. et al. (2007). Immunoglobulin (Ig)- containing plasma cells in the Harderian gland in broiler and native chickens of Bangladesh. *Tissue Cell*, 39, 141–149. doi: 10.1016/j.tice.2007.02.005.
- Kleckowska-Nawrot, J., Gozdziwska-Harlajczuk, K., Barszcz, K., & Kowalczyk, A. (2015). Morphological studies on the Harderian gland in the Ostrich (*Struthio camelus domesticus*) on the embryonic and post-natal period. *Anatomia Histologia Embryologia*, 44, 146–156. doi: 10.1111/ahc.12124.
- Klecowska-Nawrot, J., Gozdziwska-Harlajczuk, K., Kowalczyk, A., Lukaszewicz, E., & Nowaczyk, R. (2016). Structural Differences of the Harderian Gland between Common Pheasants (*Phasianus Colchicus Talischensis*) and Hybrids of Italian Amber and Common Pheasants. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 18(2), 309–318. doi: 10.1590/1806-9061-2015-0059.
- Lavanya, C., Balasundaram, K., Jayachitra, S., & Madheswaran, R. (2019). Histomorphological Study of Harderian Gland in Japanese Quail (*Coturnix coturnix japonica*). *International Journal of Livestock Research*, 9(8), 197–202. doi: 10.5455/ijlr.20190512111657.
- Litvinenko, V. M. (2016). Vaksynoprofilaktyka zakhvoryuvan' ptakhiv [Vaccine prevention of avian diseases]. *Navchalnyi posibnyk dlia studentiv mahistratury fakultetu veternoi medytsyny*. Kyiv: NUBIP. URL: http://dglib.nubip.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/3776/1/Litvinenko_Vakcinoprof%D1%96laktika%20.pdf (in Ukrainian).
- Mansikka, A., Sandberg, M., Veromaa, T., Vainio, O., Granfors, K., & Toivanen, P. (1989). B cell maturation in the chicken Harderian gland. *The Journal of Immunology*, 142(6), 1826–1833. URL: <https://www.jimmunol.org/content/142/6/1826>.
- McGregor, B. A., Murphy, K. M., Albano, D. L., & Ceballos, R. M. (2016). Stress, cortisol, and B lymphocytes: a novel approach to understanding academic stress and immune function. *The International Journal on the Biology of Stress*, 19, 185–191. doi: 10.3109/10253890.2015.1127913.
- Mobini, B. (2012). Histological and histochemical studies on the Harderian gland in native chickens. *Veterinari Medicina*, 57, 404–409. doi: 10.17221/6308-VETMED.
- Mueller, A. P., Sato, K., & Glick B. (1971). The chicken lacrimal gland, gland of Harder, caecal tonsil, and accessory spleens as sources of antibody-producing cells. *Cellular Immunology*, 2(1), 140–152. doi: 10.1016/0008-8749(71)90033-5.
- Oliveira, C. A., Telles, L. F., Oliveira, A.G., Kalapothakis, E., Gonçalves-Dornelas, H., & Mahecha, G. A. (2006). Expression of different classes of immunoglobulin in intraepithelial plasma cells of the Harderian gland of

- domestic ducks *Anas platyrhynchos*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 113(3-4), 257–266. doi: 10.1016/j.vetimm.2006.05.008.
- Payne, A. P. (1994). The Harderian gland: a tercentennial review. *Journal of Anatomy*, 185, 1–49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7559104>.
- Rana, J., Banubakode, S. B., Patel, S. K., Patil, D. V., & Agrawal, A. (2020). Gross morphological and morphometrical developmental studies on Harderian gland in chicken. *Journal of Animal Research*, 10(2), 325–328. doi: 10.30954/2277-940X.02.2020.23.
- Raphael, I., Joern, R. R., & Forsthuber, T. G. (2020). Memory CD4⁺ T Cells in Immunity and Autoimmune Diseases. *Cells*, 9(3), 531. doi: 10.3390/cells9030531.
- Roit, A., Brostoff, J., Mail, D. (2001). *Immunologiya [Immunology]: [Engl. Transl]*. Moscow: Mir (in Russian).
- Rula, O. M. (2012). Shlyakhy zabezpechennya epizootychnoho blahopoluchchya ptakho hospodarstv Ukrainy shchodo infektsiynoyi bursal'noyi khvoroby (khvoroby Hamboro) [Ways to ensure the epizootic welfare of poultry farms in Ukraine for infectious bursal disease (Gamboro disease)]. *Veterinary medicine*, 96, 230–232 (in Ukrainian).
- Russell, P. H., Dwivedi, P. N., & Davison, T. F. (1997). The effects of cyclosporin A and cyclophosphamide on the populations of B and T cells and virus in the Harderian gland of chickens vaccinated with the Hitchner B1 strain of Newcastle disease virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 60, 171–185. doi: 10.1016/S0165-2427(97)00094-9.
- Sakai, T. (1981). The mammalian Harderian gland: morphology, biochemistry, function and phylogeny. *Archivum Histologicum Japonicum*, 44(4), 299–333. doi: 10.1679/aohc1950.44.299.
- Scott, T., & Savage, M. (1996). Immune cell proliferation in the Harderian gland: an avian model. *Microscopy Research and Technique*, 34(2), 149–155. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19960601)34:2<149::AID-JEMT9>3.0.CO;2-N.
- Sharma, J. M. (1999). Introduction to poultry vaccines and immunity. *Advances in Veterinary Medicine*, 41, 481–94. doi: 10.1016/s0065-3519(99)80036-6.
- Shirama, K., Satoh, T., Kitamura, T., & Yamada, J. (1996). The avian Harderian gland: morphology and immunology. *Microscopy Research and Technique*, 34, 16–27. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19960501)34:1<16::AID-JEMT4>3.0.CO;2-U.
- Survashe, B. D., Aitken, I. D., & Powell, J. R. (1979). The response of the Harderian gland of the fowl to antigen given by the ocular route. I. Histological changes. *Avian Pathology*, 8, 77–93. doi: 10.1080/03079457908418329.
- Toro, H., Godoy, V., Larenas, J., Reyes, E., & Kaleta, E. F. (1996). Avian infectious bronchitis: viral persistence in the harderian gland and histological changes after eyedrop vaccination. *Avian Diseases*, 40(1), 114–120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8713024>.
- Torroba, M., & Zapata, A. G. (2003). Aging of the vertebrate immune system. *Microscopy Research and Technique*, 62(6), 477–481. doi: 10.1002/jemt.10409.
- Tsuji, S., Baba, T., Kawata, T., & Kajikawa, T. (1993). Role of Harderian gland on differentiation and proliferation of immunoglobulin A-bearing lymphocytes in chickens. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 37, 271–283. doi: 10.1016/0165-2427(93)90199-e.
- Wight, P. A., Burns, R. B., Rothwell, B., & Mackenzie, G. M. (1971). The Harderian gland of the domestic fowl I. Histology, with reference to the genesis of plasma cells and Russell bodies, 110, 307–315. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1271098>.
- Yang, X. J., Li, W. L., Feng, Y., & Yao, J. H. (2011). Effects of immune stress on growth performance, immunity, and cecal microflora in chickens. *Poultry Science*, 90, 2740–2746. doi: 10.3382/ps.2011-01591.
- Zakeri, A., & Kashefi, P. (2011). The comparative effects of five growth promoters on broiler chickens humoral immunity and performance. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 10(9), 1097–1101. doi: 10.3923/javaa.2011.1097.1101.
- Zegpi, R. A., Breedlove, C., Gulley, S., & Toro, H. (2019). Infectious Bronchitis Virus Immune Responses in the Harderian Gland upon Initial Vaccination. *Avian Diseases*, 64(1), 92–95. doi: 10.1637/0005-2086-64.1.92.