

**СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КАЛЮЖНА ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА**

УДК 619.616.98:579.887111:636.5

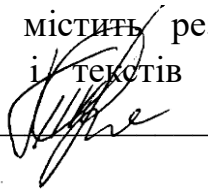
**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ В  
ПТАХІВНИЦТВІ**

21 – Ветеринарія

212 – Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  **Калюжна Т.М.**

Науковий керівник: **Фотіна Ганна Анатоліївна** доктор ветеринарних наук,  
професор

Суми — 2023

## АНОТАЦІЯ

*Калюжна Т.М.* «Обґрунтування використання імуномодуляторів в птахівництві». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 212 «Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза» – Сумський національний аграрний університет, МОН України, Суми, 2023.

Імунна система є важливою частиною організму, яка допомагає йому захиститися від різних біологічних, хімічних і фізичних факторів. На сьогоднішній день використання імуностимулюючих препаратів у практиці ветеринарної медицини України є вкрай обмеженим і налічує невелику кількість лікарських засобів.

Використання імуномодуляторів в птахівництві має декілька обґрунтованих переваг, оскільки ці препарати сприяють поліпшенню імунної системи птахів і, таким чином, забезпечують кращий захист від інфекцій та інших шкідливих факторів. Імуномодулятори сприяють підвищенню активності імунної системи птахів. Вони можуть стимулювати вироблення антитіл, активувати фагоцитоз (процес знищення інфекційних агентів) та інші імунні процеси. Це допомагає птахам більш ефективно боротися з інфекціями. Завдяки покращеній імунній системі птахи стають менш схильними до захворювань. Це може зменшити потребу в застосуванні антибіотиків та інших лікарських засобів, що сприяє покращенню якості м'яса і яєць. Зменшення стресу та захворюваності сприяє покращенню росту та приросту маси тіла птахів. Імуномодулятори можуть підвищити продуктивність в галузі птахівництва, що є важливим аспектом для підприємців. Захворювання та інфекції можуть призвести до великих втрат в галузі птахівництва через смертність та погіршення якості продукції. Використання імуномодуляторів допомагає знизити ці ризики та зберегти прибутковість птахівництва.

Зменшення використання антибіотиків та хімічних засобів лікування завдяки застосуванню імуномодуляторів сприяє зниженню негативного

впливу на навколишнє середовище та здоров'я споживачів. Однак важливо зауважити, що використання імуномодуляторів вимагає обережного дозування та відповідності стандартам безпеки та етики. Також, розробка та впровадження програм імуномодуляції повинні проводитися спеціалістами в галузі ветеринарної медицини з врахуванням конкретних потреб та обставин конкретного господарства.

Стан імунологічної резистентності є одним з основних факторів, що сприяють розвитку багатьох захворювань, як інфекційного, так і неінфекційного походження. У зв'язку з цим, комплексний підхід до лікування, включаючи диференційовану імунокорекцію при потребі, визнається одним з важливих принципів сучасної терапевтичної практики.

Використання нових імуномодуляторів у медицині розвивається повільно, але стабільно, і спостерігається помітна тенденція до переходу від хімічних препаратів до природних сполук або їх аналогів, таких як рекомбінантні цитокіни, моноклональні антитіла та генетична терапія. Це ставить перед нами завдання розширити асортимент таких лікарських засобів та досліджувати імуотропні властивості вже вивчених речовин. Вироблення нових препаратів цього типу є актуальною задачею.

Відомо що вітамінні препарати є ефективними у стимулюванні росту курчат-бройлерів і покращенні якості м'яса. Останнім часом зріс інтерес до натуральних кормових добавок, які можуть стимулювати імунну систему домашньої птиці. Деякі дослідження показують, що імуномодулюючі препарати можуть бути навіть заміною антибіотиків завдяки їх здатності стимулювати імунну системи.

Виявлення бактеріальної контамінації, зокрема присутності умовно-патогенної мікрофлори на всіх етапах виробництва курячого м'яса і яєць, є важливою задачею ветеринарної служб. Адже наявність патогенної мікрофлори негативно впливає на якість та безпеку продукції і створює небезпечні ризики для здоров'я споживачів.

**Мета дослідження:** фармако-токсикологічна оцінка імуномодуляторів та обґрунтування використання і включення їх в технологічні схеми виробництва продукції галузі птахівництва, для забезпечення ротаційних схем вітчизняних препаратів для профілактики інфекцій птиці бактеріальної етіології і запобіганню стресів птиці.

Для досягнення поставленої мети потрібно було вирішити такі завдання:

- провести моніторинг збудників інфекційних хвороб в птахогосподарствах різних регіонів України;
- для удосконалення схем ротації оптимальною кількістю імуномодуляторів провести доклінічні дослідження препаратів «Інкомбівіт» і «Аспір-35», провести їх фармако-токсикологічну оцінку.
- обґрунтувати застосування препаратів «Інкомбівіт» і «Аспір-35» у технології вирощування птиці, доцільність їх застосування в системах ротації за профілактики бактеріальних інфекцій і стресу птиці;
- визначити вплив препарату «Інкомбівіт», в комплексі з препаратом «Аспір-35» на імунну систему організму птиці та забезпечення антистресової дії;
- економічно обґрунтувати перспективи застосування досліджених засобів у технологіях промислового птахівництва для зменшення імпортозалежності галузі.

**Об'єкт дослідження:** імуномодулююча дія та фармакологічно-токсикологічні властивості препаратів «Інкомбівіт» і препарату «Аспір-35».

**Предмет дослідження:** препарат «Інкомбівіт», препарат «Аспір-35», імуностимулююча дія препаратів, токсичність і ефективність їх ефективність застосування для профілактики стресів птиці, епізоотичні дані та ізоляти бактеріальної мікрофлори: патогенної і умовно-патогенної, ротаційні схеми імуностимуляторів в птахівництві.

**Методи дослідження:** токсикологічні (гостра і хронічна токсичність), клінічні (анамнез, клінічний огляд) епізоотологічні (збір даних моніторингу,

дослідження векторів та резервування інфекцій), біохімічні (гематологічні дослідження, визначення загального білку, глюкози, глобулінів, холестерину), мікробіологічні (мікроскопічні дослідження), імунологічні (визначення загального рівня білків), статистичні (статистичний аналіз, обробка, обговорення та інтерпретація результатів досліджень).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше опрацьовано нові схеми ротації імуномоделюючих засобів. Проведено оновлений моніторинг мікрофлори птахівничих господарств в різних регіонах України, визначено видовий спектр асоціативних мікроорганізмів. Вперше проведено доклінічні дослідження препаратів «Інкомбівіт» і «Аспір-35», їх фармако-токсикологічна оцінка для удосконалення схем ротації оптимальною кількістю імуномодуляторів. Обґрунтовано застосування препаратів «Інкомбівіт» і «Аспір-35» у технології вирощування птиці, як і доцільність їх застосування в системах ротації за профілактики бактеріальних інфекцій і стресу птиці. Визначено вплив препарату «Інкомбівіт», в комплексі з препаратом «Аспір-35» на імунну систему організму птиці та на забезпечення антистресової дії; Доведена ефективність дослідних препаратів як імуномодуляторів при бактеріальних захворюваннях птиці.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено та запропоновано схему запобігання стресу птахів у птахівничих господарствах України.

Результати нашої дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі та науково-дослідній роботі студентів в галузі 21 «Ветеринарія» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» і 212 «Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза» факультетів ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету і Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

Результати власних досліджень. У дисертації наведено результати, які спрямовані на висвітлення ключових аспектів обраної теми, представлене теоретичне узагальнення і розв'язання наукового завдання з фармако-

токсикологічної оцінки імуномодуляторів та обґрунтування використання і включення їх в технологічні схеми виробництва продукції галузі птахівництва, для забезпечення ротаційних схем вітчизняних препаратів для профілактики інфекцій птиці бактеріальної етіології і запобіганню стресів птиці.

Проведено моніторинг збудників інфекційних хвороб в птахогосподарствах з технологічним напрямком по отриманню м'яса птиці. Для удосконалення схем ротації оптимальною кількістю імуномодуляторів проведено доклінічні дослідження препаратів «Інкомбівіт» і «Аспір-35» і їх фармако-токсикологічна оцінка. Обґрунтовано застосування препаратів «Інкомбівіт» і «Аспір-35» у технології вирощування птиці, як і доцільність їх застосування в системах ротації за профілактики бактеріальних інфекцій і стресу птиці.

Визначено вплив препарату «Інкомбівіт», в комплексі з препаратом «Аспір-35» на імунну систему організму птиці та їх здатність забезпечення антистресової дії. Розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів за бактеріальних захворювань птиці з використанням ротації імуномодуючих засобів, впроваджений у багатьох птахівничих господарствах Сумської, Чернігівської, Київської, Полтавської та Харківської областей.

Економічно обґрунтовано перспективи застосування досліджених засобів у технологіях промислового птахівництва для зменшення імпортозалежності галузі.

Моніторинг ризику бактеріальної контамінації протягом технологічного процесу вирощування курей свідчить про присутність різної бактеріальної мікрофлори на всіх етапах виробництва, завдяки проведенню моніторингу було виявлено наступний спектр бактеріальної контамінації: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *L. monocytogenes*, *L. ivanovii*, *L. innocua*, *Enterococcus spp.*, *C. jejuni*, *Streptococcus spp.*, *S. aureus*.

Вітамінно – мінеральний препарат «Інкомбівіт», який виробляється НВФ «Бровафарма» (Україна), містить жиророзчинні та водорозчинні вітаміни, а також мікроелементи і амінокислоти. Препарат сприяє нормалізації обміну речовин, покращенню загальної стійкості організму, покращенню продуктивності, а також покращують репродуктивну функцію у птахів.

Новий препарат «Аспір-35» ТОВ «Бровафарма» на основі ацетилсаліцилової, бурштинової та лимонної кислоти, рекомендовано використовувати для боротьби з тепловим стресом, адже препарат проявляє імуномодулюючу дію на організм птахів.

З метою підвищення природної резистентності та для покращення імунної системи сільськогосподарської птиці рекомендуємо використання дослідних імуномодуляторів (вітамінно-мінеральні препарати) в птахівничих господарствах України.

Особистий внесок здобувача. Дисертантка особисто обґрунтувала наукову концепцію дисертаційної роботи, цим самим зробила вагому та оригінальну доповідь у сфері профілактики бактеріальних інфекцій птиці, автор самостійно інтегрувала новітні методи дослідження та виявила раніше невідомі зв'язки між бактеріальними хворобами птиці і профілактикою цих хвороб завдяки використанню імуномодулюючих засобів з ротаційним підходом. Отримала результати які не лише надають практичний внесок, покращуючи практичне застосування, але й відкривають нові перспективи для подальших досліджень у галузі птахівництва і профілактики бактеріальних хвороб птиці.

Авторкою було сформульовано мету роботи, проведено пошук та аналіз наукової літератури за відповідною темою дисертації. Авторкою дисертації виконано весь обсяг експериментальних досліджень. Було проведено інтерпретацію отриманих результатів і оформлення висновків та практичних рекомендацій де окрім автора приймала участь і науковий керівник. Частина робіт було виконано при співпраці з науковцями

ветеринарного факультету, Сумського Національного Аграрного університету, та співробітниками НВФ «Бровафарма».

*Ключові слова:* бактеріальні хвороби птиці, *S. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus spp.*, бактеріози птиці, кури-несучки, імуномодулятор, імунітет, імунна резистентність, тепловий стрес, якість, безпека, вітаміни, органічні кислоти, птахівництво.

## ABSTRACT

*Kaliuzhna T.M.* «Justification of the use of immunomodulators in poultry farming». – Qualifying scientific work on manuscript rights. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 212 «Veterinary hygiene, sanitation and expertise» - Sumy National Agrarian University, Ministry of Education and Sciences of Ukraine, Sumy, 2023.

The immune system is an important part of the body that helps it protect itself from various biological, chemical and physical factors. To date, the use of immunostimulating drugs in the practice of veterinary medicine in Ukraine is extremely limited and includes a small number of drugs.

The use of immunomodulators in poultry farming has several well-founded advantages, since these drugs contribute to the improvement of the immune system of birds and, thus, provide better protection against infections and other harmful factors. Immunomodulators help increase the activity of the immune system of birds. They can stimulate the production of antibodies, activate phagocytosis (the process of destroying infectious agents) and other immune processes. This helps the birds fight infections more effectively. Thanks to the improved immune system, birds become less prone to diseases. This can reduce the need for antibiotics and other drugs, which improves the quality of meat and eggs. Reducing stress and morbidity helps to improve the growth and weight gain of chickens. Immunomodulators can increase productivity in the poultry industry, which is an important aspect for entrepreneurs. Diseases and infections can cause large losses



in the poultry industry through mortality and deterioration of product quality. The use of immunomodulators helps to reduce these risks and maintain the profitability of poultry farming.

Reducing the use of antibiotics and chemical treatments due to the use of immunomodulators contributes to reducing the negative impact on the environment and the health of consumers.

However, it is important to note that the use of immunomodulators requires careful dosing and compliance with safety and ethical standards. Also, the development and implementation of immunomodulation programs should be carried out by specialists in the field of veterinary medicine, taking into account the specific needs and circumstances of a particular farm.

The state of immunological resistance is one of the main factors contributing to the development of many diseases, both infectious and non-infectious. In this regard, a comprehensive approach to treatment, including differentiated immunocorrection when necessary, is recognized as one of the important principles of modern therapeutic practice.

The use of new immunomodulators in medicine is developing slowly but steadily, and there is a marked trend towards transition from chemical drugs to natural compounds or their analogues, such as recombinant cytokines, monoclonal antibodies and gene therapy. This presents us with the task of expanding the range of such medicinal products and investigating the immunotropic properties of already studied substances. Production of new drugs of this type is an urgent task.

It is known that vitamin preparations are effective in stimulating the growth of broiler chickens and improving meat quality. Recently, there has been increased interest in natural feed additives that can stimulate the immune system of poultry. Some studies show that immunomodulatory drugs can even replace antibiotics due to their ability to stimulate the immune system.

Detection of bacterial contamination, in particular the presence of opportunistic microflora at all stages of production of chicken meat and eggs, is an important task of veterinary services. After all, the presence of pathogenic

microflora negatively affects the quality and safety of products and creates dangerous risks for the health of consumers.

*The purpose of the study:* pharmaco-toxicological evaluation of immunomodulators and justification of their use and inclusion in technological schemes of production of products in the poultry industry, to ensure rotation schemes of domestic drugs for the prevention of poultry infections of bacterial etiology and prevention of poultry stress.

To achieve the set goal, the following tasks had to be solved:

- monitor the causative agents of infectious diseases in poultry farms in different regions of Ukraine;
- to improve the rotation schemes with the optimal number of immunomodulators, conduct preclinical studies of the drugs «Incombivit» and «Aspir-35», conduct their pharmaco-toxicological assessment.
- justify the use of «Incombivit» and «Aspir-35» drugs in poultry breeding technology, the expediency of their use in rotation systems for the prevention of bacterial infections and poultry stress;
- determine the effect of the drug «Incombivit» in combination with the drug «Aspir-35» on the immune system of the bird's body and ensure anti-stress action;
- to economically justify the prospects of applying the researched means in the technologies of industrial poultry farming to reduce the industry's import dependence.

*The object of the study:* immunomodulatory effect and pharmacological and toxicological properties of the drugs «Incombivit» and the drug «Aspir-35».

*The subject of the study:* the drug «Incombivit», the drug «Aspir-35», the immunostimulating effect of the drugs, the toxicity and effectiveness of their use for the prevention of poultry stress, epizootic data and isolates of bacterial microflora: pathogenic and conditionally pathogenic, rotational schemes of immunostimulators in poultry farming.

- **Research methods:** toxicological (acute and chronic toxicity), clinical (anamnesis, clinical examination), epizootological (collection of

monitoring data, study of vectors and reservation of infections), biochemical (hematological studies, determination of total protein, glucose, globulins, cholesterol), microbiological (microscopic research), immunological (determination of the total level of proteins), statistical (statistical analysis, processing, discussion and interpretation of research results).

**Scientific novelty of the obtained results:** new schemes of rotation of immunomodulating agents were developed for the first time. Updated monitoring of the microflora of poultry farms in different regions of Ukraine was carried out, the species spectrum of associative microorganisms was determined. For the first time, preclinical studies of the drugs «Incombivit» and «Aspir-35» and their pharmaco-toxicological evaluation were carried out for the improvement of rotation schemes with the optimal number of immunomodulators. The use of the drugs «Incombivit» and «Aspir-35» in the technology of poultry breeding is substantiated, as well as the feasibility of their use in rotation systems for the prevention of bacterial infections and poultry stress. The influence of the drug «Incombivit» in combination with the drug «Aspir-35» on the immune system of the bird's body and on ensuring anti-stress action was determined; Proven effectiveness of research drugs as immunomodulators in bacterial diseases of poultry.

**Practical significance of the obtained results.** A scheme for preventing bird stress in Ukrainian poultry farms has been developed and proposed.

The results of our dissertation work are used in the educational process and research work of students in the field of 21 «Veterinary Medicine» in the specialty 211 «Veterinary Medicine» and 212 «Veterinary Hygiene, Sanitation and Expertise» of the faculties of veterinary medicine of the Sumy National Agrarian University and the Dnipro State Agrarian and Economic University.

**The results of own research.** The dissertation presents the results aimed at highlighting the key aspects of the chosen topic, presents a theoretical generalization and solution to the scientific task of pharmaco-toxicological assessment of immunomodulators and the justification of their use and inclusion in

technological schemes for the production of products in the poultry industry, to ensure the rotation schemes of domestic drugs for prevention of poultry infections of bacterial etiology and prevention of poultry stress. Monitoring of pathogens of infectious diseases was carried out in poultry farms with a technological focus on the production of poultry meat. In order to improve the rotation schemes with the optimal number of immunomodulators, preclinical studies of the drugs «Incombivit» and «Aspir-35» and their pharmaco-toxicological evaluation were carried out. The use of the drugs «Incombivit» and «Aspir-35» in the technology of poultry breeding is substantiated, as well as the feasibility of their use in rotation systems for the prevention of bacterial infections and poultry stress. We will determine the effect of the drug «Incombivit» in combination with the drug «Aspir-35» on the immune system of the bird's body and their ability to provide anti-stress action. A developed complex of treatment and prevention measures for bacterial diseases of poultry with the use of rotation of immunomodulating agents, implemented in many poultry farms of Sumy, Chernihiv, Kyiv, Poltava and Kharkiv regions.

The prospects of using the researched means in the technologies of industrial poultry farming to reduce the import dependence of the industry are economically substantiated.

Monitoring of the risk of bacterial contamination during the technological process of growing chickens indicates the presence of various bacterial microfloras at all stages of production, thanks to the monitoring, the following spectrum of bacterial contamination was revealed: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *L. monocytogenes*, *L. ivanovii*, *L. innocua*, *Enterococcus spp.*, *C. jejuni*, *Streptococcus spp.*, *S. aureus*.

The vitamin-mineral preparation «Incombivit», which is produced by the NVF «Brovafarma» (Ukraine), contains fat-soluble and water-soluble vitamins, as well as trace elements and amino acids. The drug contributes to the normalization of metabolism, improvement of the general stability of the body, improvement of productivity, and also improves the reproductive function of birds.

The new drug «Aspir-35» of «Brovafarma» LLC, based on acetylsalicylic, succinic and citric acid, is recommended to be used to combat heat stress, because the drug exhibits an immunomodulatory effect on the body of birds.

In order to increase natural resistance and to improve the immune system of poultry, we recommend the use of research immunomodulators (vitamin and mineral preparations) in poultry farms of Ukraine.

**Personal contribution of the acquirer.** The dissertation student personally substantiated the scientific concept of the dissertation work, thereby making an important and original report in the field of prevention of bacterial infections of poultry, the author independently integrated the latest research methods and discovered previously unknown connections between bacterial diseases of poultry and the prevention of these diseases thanks to the use of immunomodulatory agents with a rotational approach. She obtained results that not only provide a practical contribution, improving practical application, but also open new perspectives for further research in the field of poultry farming and prevention of bacterial diseases of poultry. The author formulated the purpose of the work, conducted a search and analysis of scientific literature on the relevant topic of the dissertation. The author of the dissertation performed the entire volume of experimental research. The results obtained were interpreted and conclusions and practical recommendations were drawn up, where, in addition to the author, the scientific director also participated. Part of the work was carried out in cooperation with scientists of the veterinary faculty, Sumy National Agrarian University, and employees of the «Brovafarm» scientific production firm.

*Key words:* bacterial diseases of poultry, S. aureus, E. coli, Streptococcus spp., poultry bacteriosis, laying hens, immunomodulator, immunity, immune resistance, heat stress, quality, safety, vitamins, organic acids, poultry farming.

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Scopus:*

1. Shkromada O., Fotina, T., Fotina, H., Sergeychik, T., & **Kaliuzhna, T.** (2023). Effectiveness of the use of probiotics during cultivation broiler chickens. *Scientific Horizons*, 27(1), 9-20. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

### *Статті у наукових фахових виданнях України:*

2. **Калюжна, Т.М.**, Фотіна, Г.А. (2020). Вивчення токсичної дії препарату «Інкомбівіт». *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 22, 99, 24-28. <https://doi.org/10.32718/nvlvet9904> (Здобувачка самостійно провела експериментальні дослідження, проаналізувавши отримані результати й оформила статтю).

3. **Калюжна, Т.М.** (2022). Визначення імуностимулюючої дії препарату «Інкомбівіт». *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: «Ветеринарна медицина»*, 1 (56), 19-23. <https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2022.1.3> (Здобувачка виконала експериментальні дослідження, зробила аналіз отриманих результатів та оформила статтю відповідно вимог).

4. **Калюжна, Т.М.**, Фотіна, Г.А. (2023). Дослідження токсичності Аспір-35. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 25,111, 114. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11118> (Здобувачка виконала експериментальні дослідження, зробила аналіз отриманих результатів та оформила статтю).

### *Тези і матеріали конференцій:*

5. **Калюжна Т.М.** Характеристика імуномодуляторів. Матеріали Всеукраїнської всеукраїнської студентської наукової конференції (12-16 листопада 2018р.) Суми, 2018. С. 316

6. **Калюжна, Т. М.** (2018). Вивчення токсичної дії препарату «Інкомбівіт» при багаторазовому введенні. Біологія тварин. Інститут біології тварин НААН України. Львів, 20, 4, 106.

7. **Калюжна, Т. М.** Токсичність ветеринарних препаратів. Матеріали науково-практичної конференції викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ (17-20 квітня 2019 р.) Суми, 2019. С. 180

### **Науково-методичні рекомендації**

8. Фотіна Т.І., Фотіна Г.А., **Калюжна Т.М.** (2020). Науково-методичні рекомендації «Застосування імуномодуляторів в промисловому птахівництві», призначені для фахівців ветеринарної медицини тваринницьких господарств, бакалаврів, магістрів та аспірантів вищих навчальних закладів зі спеціальності 21 «Ветеринарія» Суми. 31 с.

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1.....	28
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	28
1.1 Тенденції світового й вітчизняного промислового птахівництва.....	28
1.2 Імунна система птиці .....	29
1.3 Біологічно активні речовини, які впливають на імунну систему .....	34
1.4 Характеристика імуномодуляторів.....	39
1.5 Імунодефіцити, їх профілактика та лікування.....	45
1.6 Вплив теплового стресу на птахів та його профілактика.....	50
1.7 Застосування імуномодуляторів в птахівництві як альтернатива антибіотикам.....	55
1.8 Висновки з огляду літератури.....	56
РОЗДІЛ 2.....	58
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	58
2.1 Матеріали досліджень .....	58
2.2 Методи досліджень .....	59
2.1.1. Методика першого напрямку досліджень .....	60
2.1.2 Методика другого напрямку досліджень .....	65
2.1.3 Методика третього напрямку досліджень .....	68
2.1.4 Методика четвертого напрямку досліджень .....	69
2.1.5 Статистична обробка отриманих результатів .....	71
2.3 Висновок до розділу 2 .....	71
РОЗДІЛ 3.....	72
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	72
3.1 Результати моніторингу мікрофлори в птахівничих господарствах за різним промисловим напрямком .....	72



	17
3.2 Використання імуномодуляторів в птахівничих господарствах .....	75
3.2.1 Дослідження токсичності препарату «Інкомбівіт» .....	77
3.2.2 Дослідження токсичності препарату «Аспір 35».....	79
3.2.3. Дослідження імуностимулюючої дії препарату «Інкомбівіт».....	82
3.2.4 Оцінка впливу препарату «Інкомбівіт» та «Аспір-35» на продуктивність, якість яєць та гематологічні показники сироватки курей-несучок під час літнього сезону .....	83
РОЗДІЛ 4.....	90
УЗАГАЛЬНЕННЯ, АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	90
ВИСНОВКИ .....	97
ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ .....	100
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	101
ДОДАТКИ.....	117

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АСК – ацетилсаліцилова кислота

БАР – біологічно активні речовини

ГСК – гемопоетичні стовбурові клітини

ДК – дендритні клітини

ДСТУ – Державний стандарт України

ІМ – імуномодулятори

МПА – м'ясо-пептонний агар;

МПБ – м'ясо-пептонний бульйон;

НВФ – науково-виробнича фірма;

ОД – одиниця дії

pH – водневий показник

FCR - коефіцієнт конверсії корму

GMP - Належна виробнича практика

Ig – імуноглобулін

ISO – Міжнародна організація по стандартизації

LD<sub>50</sub> – середньо-летальна доза

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Сучасне птахівництво де високотехнологічною та економічно ефективною галуззю сільського господарства, яка відіграє ключову роль у забезпеченні населення повноцінним білком тваринного походження. Птахівництво є світовим лідером серед усіх видів тваринництва. Метою птахівництва є вирощування птиці для отримання м'яса, яєць, пера та інших продуктів, які можуть бути використані в харчовій промисловості та інших галузях, навіть таких як текстильна промисловість. Один із головних завдань галузі є підвищення продуктивності птахів для задоволення попиту на м'ясо, яйця та інші продукти.

Виробники стикаються з багатьма проблемами при вирощуванні, які залежать від технології вирощування, напряму використання продукції та вимог споживачів. Протягом багатьох років метою птахівництва було отримання великої кількості безпечної продукції високої якості в поєднанні з мінімальними витратами. Тому забезпечення належних ветеринарно-санітарних умов, забезпечення біобезпеки є досить вагомим аспектом під час виробництва продукції птахівництва [47, 65, 107]. В даний час різні негативні фактори можуть привести до порушення роботи імунної системи птахів, що відкріє ворота для виникнення хвороб різної етіології.

Серйозною проблемою галузі є виникнення бактеріальних інфекцій, які можуть призвести до масової загибелі птахів у господарстві. Це призводить до великих втрат у плані виробництва м'яса, яєць та інших продуктів. Навіть якщо інфекція не веде до загибелі, вона може знизити продуктивність птахів. Лікування та контроль бактеріальних хвороб вимагають значних витрат на придбання лікарських засобів, ветеринарних послуг та інфраструктури для діагностики та боротьби з інфекцією. Інфекції можуть призвести до втрати ринків для продукції птахівництва через обмеження та санкції, які встановлюються через епізоотичну ситуацію. З метою зменшення втрат від бактеріальних хвороб важливо вживати заходи з профілактики, контролю та

моніторингу, а також вивчати нові методи боротьби з цими хворобами, включаючи розробку імуномодулюючих засобів.

Застосування імуномодуляторів може допомогти підвищити імунітет птахів і знизити ризик виникнення бактеріальних захворювань. Імуномодулятори сприяють збільшенню опору птахів до інфекційних захворювань та підвищенню ваги та продуктивності птиці.

Імуномодулятори застосовуються саме для відновлення функціонального стану імунітету [99].

Мета імуномодуляції птиці є регулювання імунітету для збільшення ефективності виробництва продукції птахівництва.

Імуномодулятори – це речовини або препарати, які впливають на імунну систему організму з метою підсилити чи модулювати її функції. Основною метою імуномодуляторів є стимуляція або регулювання реакцій імунної системи для підвищення захисту організму від інфекцій, хвороб та інших шкідливих факторів.

Імуномодулятори можуть мати різні форми, включаючи хімічні сполуки, біологічні речовини, бути препаратами на рослинній основі, у вигляді біологічно активних добавок, вакцин та інше. Вони можуть бути використані як для попередження імунних розладів, так і для лікування різних хвороб, включаючи інфекційні захворювання та онкологічні процеси. Імуномодулятори можуть використовуватися в птахівництві для покращення захисту птиці від захворювань і підвищення їхньої продуктивності.

Хоча лікування та профілактика інфекційних захворювань є найбільш поширеними причинами використання імуномодуляторів, інші стани, одним з яких є стрес птахів добре підходять для імуномодуляції [54]. Стрес у птахівництві може виникати з різних причин і впливати на птахів негативно. Стрес може виникнути в наслідок, змін середовища утримання, транспортування, зміни раціону чи через виникнення інфекційних захворювань. Недостатня вентиляція, перенаселеність, незручні умови утримання, висока температура або перепади температури можуть викликати

стрес у птахів. Висока температура навколишнього середовища призводить до великих економічних втрат у птахівництві через зниження темпів зростання та яйцenessності птахів [66, 67]. Стрес, пов'язаний з високою температурою середовища, став серйозною проблемою в птахівництві наряду з глобальним підвищенням температури. Висока температура навколишнього середовища має негативний вплив на фізіологію та імунітет птахів, викликаючи відхилення та зниження продуктивності птахів [47]. Негативний вплив теплового стресу в птахівництві можна уникнути за рахунок правильного проектування пташників, з системами охолодження, за рахунок зміни компонентів раціону з урахуванням потреби птахів різних харчових речовин і за рахунок додавання в раціон кормових добавок [72]. Оскільки висока температура навколишнього середовища знижує продуктивність, споживання корму та ефективність корму [67], одним із ефективних способів уникнення небажаного впливу високої температури та теплового стресу на продуктивність і благополуччя птахів є дієтична маніпуляція, що включає використання імуномодуляторів, антиоксидантів і пробіотиків [136].

Застосування імуномодуляторів для запобігання стресу у птахів може бути корисним за певних обставин. Імуномодулятори можуть підвищити стійкість імунної системи птахів і допомогти їм краще впоратися зі стресовим станом. Деякі імуномодулятори можуть бути включені до раціону птахів або подаватися через воду для попередження стресових станів, наприклад, перед очікуваним транспортуванням чи зміною умов утримання. Регулярне застосування імуномодуляторів може підтримувати загальний стан імунної системи птахів, зменшуючи ймовірність захворювань та стресу. Імуномодулятори можуть допомогти птахам під час реабілітації після інфекцій чи інших захворювань, покращуючи їхню імунну відповідь.

Ще одним досить важливим аспектом галузі птахівництва є забезпечення безпеки продукції птахівництва. Споживачі все більше звертають увагу на якість продуктів, які вони споживають. Використання імуномодуляторів може сприяти отриманню більш здорової та екологічно

чистої продукції, і також імуномодулятори можуть бути важливим інструментом для забезпечення ветеринарної безпеки та зниження використання антибіотиків. Взагалі питання використання антибактеріальних препаратів викликає великого занепокоєння на сьогоднішній день, антибіотики, накопичуючись у органах і тканинах птиці, становлять велику небезпеку для здоров'я людей, завдяки тому що відмічається перехресна резистентність бактерій до медикаментозних препаратів [21]. Тривале, безвідповідальне і безсистемне застосування антибіотиків [29] призвело до зниження їх ефективності через утворення резистентних мікроорганізмів, і це нагальну визначає потребу галузі птахівництва в нових дієвих препаратах. Однією з провідних проблем сучасної ветеринарії є розробка ефективних засобів як альтернатива антибактеріальним препаратам. За експериментальними дослідженнями встановлено, що імуномодулятори можуть вступати альтернативою антибіотикам, але для їх ефективності необхідно проводити ротацію, саме ротація імуномодуляторів знижує частоту виникнення інфекцій, спричинених як резистентними, так і чутливими збудниками в умовах виробничого птахівництва. Ротація полягає в тимчасовому вилученні окремого імуномодулюючого засобу з тимчасовою заміною його на інший [45].

У зв'язку з цим вважаємо ефективним створення нових імуномодулюючих засобів та розробка схем ротації в умовах господарств з їх використанням. Профілактика бактеріальних інфекцій птиці неефективна без застосування імуномодуляторів та антистресів, які треба ввести в схему профілактики і застосовувати ротаційно [51].

Обрана нами тема є досить актуальною, адже дослідження в галузі імуномодуляції птахів може призвести до розвитку нових технологій і продуктів, що поліпшить управління птахівництвом і виробництвом продуктів птахівництва. І саме застосування імуномодуляторів в птахівництві потребує детальних досліджень з врахуванням етичних, екологічних та

безпечних аспектів. Також обов'язково слід враховувати регулювання та стандарти якості продукції та ветеринарної медицини.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Матеріали дисертаційної роботи є фрагментом комплексних наукових досліджень кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва, факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету. Робота виконана відповідно до наукової тематики: «Система моніторингу методів контролю та ветеринарно-санітарних заходів щодо якості й безпеки продукції тваринництва при хворобах заразної етіології» (номер державної реєстрації 0114U005551, 2014-2019 рр.), «Прогнозування ризиків транскордонного заносу та поширення особливо небезпечних хвороб тварин та розробка науково обґрунтованих систем дезінфекції на основі інноваційних импорт замічних високоефективних засобів» (№ державної реєстрації 0115U001342, 2018-2023 рр.).

**Мета та завдання досліджень.** Метою наших досліджень було провести фармако-токсикологічну оцінку імуномодуляторів, обґрунтування їх використання і включення в технологічні схеми виробництва продукції птахівництва, для забезпечення профілактики інфекцій птиці бактеріальної етіології і запобіганню стресів птиці.

Для досягнення поставленої мети потрібно було вирішити наступні завдання:

- провести моніторинг збудників інфекційних хвороб в птахогосподарствах з технологічним напрямком по отриманню м'яса птиці; для удосконалення схем ротації оптимальною кількістю імуномодуляторів провести доклінічні дослідження препаратів «Інкомбівіт» і «Аспір-35», провести їх фармако-токсикологічну оцінку;
- оцінити ефективність застосування дослідних імуномодуляторів на показники збереження живої маси в процесі вирощування птиці;

- обґрунтувати застосування препаратів «Інкомбівіт» і «Аспір-35» у технології вирощування птиці, доцільність їх застосування в системах ротації за профілактики бактеріальних інфекцій і стресу птиці;
- визначити вплив препарату «Інкомбівіт», в комплексі з препаратом «Аспір-35» на імунну систему організму птиці та забезпечення антистресової дії;
- економічно обґрунтувати перспективи застосування досліджених засобів у технологіях промислового птахівництва для зменшення імпортозалежності галузі.

**Об'єкт дослідження:** імуномодуюча дія та фармакологічно-токсикологічні властивості препаратів «Інкомбівіт» і препарату «Аспір-35».

**Предмет дослідження:** препарат «Інкомбівіт», препарат «Аспір-35», імуностимулююча дія препаратів, токсичність і ефективність їх ефективність застосування для профілактики стресів птиці, епізоотичні дані та ізоляти бактеріальної мікрофлори: патогенної і умовно-патогенної, ротаційні схеми імуностимуляторів в птахівництві.

**Методи дослідження:** токсикологічні (гостра і хронічна токсичність), клінічні (анамнез, клінічний огляд) епізоотологічні (збір даних моніторингу, дослідження векторів та резервування інфекцій), біохімічні (гематологічні дослідження, визначення загального білку, глюкози, глобулінів, холестерину), мікробіологічні (мікроскопічні дослідження), імунологічні (визначення загального рівня білків), статистичні (статистичний аналіз, обробка, обговорення та інтерпретація результатів досліджень).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Наукова новизна результатів досліджень полягає в тому, що вперше розроблено та експериментально підтверджено ефективність нового препарату «Інкомбівіт» на основі жиро- та водорозчинних вітамінів, а також мікроелементів та амінокислот, що позитивно впливають на продуктивність та загальний стан організму птахів. Уперше досліджено новий препарат «Аспір-35» ТОВ «Бровафарма» на основі ацетилсаліцилової, бурштинової та лимонної



кислоти, що діє як жарознижувальний засіб, а також проявляє імуномодулюючу дію на організм птиці. Уперше в Україні опрацьовано схеми ротації з новими дослідними імуномодельючими засобами, обґрунтовано доцільність їх застосування з метою імуномодельючої дії на організм птиці. У ході доклінічних і клінічних досліджень визначено фармакодинаміку запропонованих препаратів, встановлено гостру та хронічну токсичність імуномодулюючих препаратів, таких як «Інкомбівіт» та «Аспір-35», виробництва компанії ТОВ «Бровафарма» (Україна). Визначено кумуляцію дослідних препаратів в організмі лабораторних тварин. Встановлено динаміку змін величин коефіцієнтів маси внутрішніх органів, гематологічних і біохімічних показників крові у лабораторних щурів за умов виконання хронічних токсикологічних досліджень. Запропоновано систему профілактичних заходів при профілактиці теплових стресів з використанням нових імуномодуляторів: «Інкомбівіт», «Аспір-35».

Проведено моніторинг, визначено видовий спектр асоціативних мікроорганізмів в птахівничих господарствах м'ясного технологічного напрямку.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено та запропоновано виробничу схему запобігання виникнення теплового стресу птиці в умовах птахогосподарств. На основі проведених досліджень розроблено настанови (листівки-вкладки) щодо використання та іншу нормативно-технічну документацію для реєстраційних досьє препаратів «Інкомбівіт», «Аспір-35», НФВ «Бровафарма». З освоєнням цих препаратів ми маємо можливість формувати ротаційні схеми імуномодуляторних засобів для птахівництва з використанням препаратів саме вітчизняного виробництва. Препарати мають експортний потенціал, адже виготовлюються за стандартами GMP. Основні положення дисертаційної роботи ввійшли до методичних рекомендацій, затверджених Науково-методичною радою Сумського національного аграрного університету «Обґрунтування та

особливості використання імуномодуляторних препаратів у технологіях промислового птахівництва», 2023 – 24 с.

Було розроблено комплексно лікувально-профілактичні заходи за хвороб птиці бактеріальної етіології з використанням ротації імуномодельюючих засобів і впроваджено їх у багатьох птахівничих господарствах Сумської, Чернігівської, Полтавської Харківської областей.

Матеріали дисертації включено до навчального плану, робочої програми та курсу лекцій з дисциплін «Гігієна кормів та кормових добавок» та «Ветсанекспертиза» при підготовці фахівців освітнього рівня «Магістр» зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» та 212 «Ветеринарна гігієна санітарія та експертиза» та застосовуються при дистанційному навчанні студентів на основі платформи «Moodle» у Сумському національному аграрному університеті.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачка запропонувала тему своєї дисертації, що відображає її особистий інтерес та мету вивчення даного питання. Здобувачка визначила методологію та дизайн дослідження, включаючи збір даних, аналіз та інтерпретацію результатів, провела дослідження літератури та інших джерел, щоб розробити фундаментальне розуміння обраної теми та контексту дослідження. Здобувачка написала дисертацію, включаючи оформлення і структуру тексту, провела аналіз та узагальнення одержаних результатів.

Оформлення висновків і практичних рекомендацій виконано здобувачкою за участю наукового керівника. Значну частину дослідів виконано сумісно з науковцями факультету ветеринарної медицини Сумського НАУ та співробітниками НВФ «Бровафарма», тому здобувачка висловлює щире подяку як науковому керівнику так і співробітникам кафедри, співробітниками НВФ «Бровафарма», за значну допомогу і підтримку під час виконання дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались, обговорювались та отримали схвалення на:

– щорічних науково-практичних конференціях викладачів, аспірантів та студентів Сумського національного аграрного університету 2018, 2019, 2020, 2021;

– XVII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Молоді учені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини», 6-7 грудня 2018 р. Львів, 2018.

- BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium (травень 2020 р., Київ, Україна);

- BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium (травень 2019 р., Київ, Україна).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, у тому числі 1 – у науково-метричних базах (Scopus), 3 – у наукових фахових виданнях України, 3 – у матеріалах конференцій, 1 – методичні рекомендації.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 116 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 10 таблицями та 6 рисунками і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, результатів власних досліджень, узагальнення, аналізу та обговорення отриманих результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел, додатків. Список використаних джерел літератури включає 141 найменування, з яких 100 – з зарубіжних джерел.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Тенденції світового й вітчизняного промислового птахівництва

Світове промислове птахівництво має свої основні тенденції розвитку, які визначаються різними факторами, включаючи попит на продукцію птахівництва, технологічний прогрес, екологічні та ветеринарні стандарти, а також економічні умови. Сучасна галузь птахівництва продовжує зростати, оскільки попит на м'ясо та яйця великий. Це зумовлено збільшенням населення та зростанням прибутковості галузі.

Птахівництво стає все більше високотехнологічним та інтенсивним, з використанням автоматизованих систем управління та годівлі. І разом з розвитком і зростанням галузі збільшується увага до стандартів безпеки та добробуту птиці. Вимоги до якості та безпеки продукції птахівництва стають все більш високими, особливо в контексті боротьби з інфекціями та харчовими ризиками [6].

Україна є однією з країн, де промислове птахівництво активно розвивається, збільшуючи виробництво м'яса та яєць. Українські птахівницькі підприємства постійно модернізуються та впроваджують нові технології для підвищення продуктивності та якості продукції [39].

Україна активно експортує птахівничу продукцію, особливо м'ясо птиці, на зовнішні ринки.

Птахівництво в Україні відіграє важливу роль у забезпеченні населення продуктами харчування, зокрема м'ясом та яйцями. Але й в Україні існують виклики ветеринарній безпеці, такі як захворювання птиці різної етіології, які вимагають відповідних заходів контролю та профілактики.

## 1.2 Імунна система пtiці

Імунна система - це складна система клітин (переважно клітин білої крові різних типів), розсіяних по всьому організму та здатних переміщуватися в ньому, які відіграють роль клітинних факторів імунітету, а також виробляють біологічно активні речовини, зокрема антитіла і цитокіни, які представляють гуморальну складову імунітету. Імунна система є надзвичайно важливою для організму, оскільки забезпечує його захист від впливу біологічних, хімічних і фізичних чинників. Вона складається з імунокомпетентних органів та скупчень лімфоїдних клітин, розташованих у різних органах і тканинах [30].

Організація і функції імунної системи птахів схожі з ссавцями, хоча філогенетично вона є більш ранньою [65]. Принциповою відмінністю імунної системи у ссавців від курей є відсутність інкапсульованих лімфатичних вузлів. Натомість ми знаходимо в них «дифузну» лімфоїдну тканину та її скупчення в таких організаціях, як пейєрові бляшки, мигдалики сліпої кишки та дивертикули Меккеля [114]. Імунна система птахів має складну структуру зі своєю власною специфікою: в ній відсутня чітко виражена система лімфатичних вузлів і судин. Натомість, імунна система складається з лімфоїдної тканини та клітин лімфоїдного ряду, які пронизують всі тканини організму і першочергово взаємодіють для підтримки гомеостазу [26]. У птахів лімфоїдні органи за ступенем функціональної активності і значущості в формуванні імунної відповіді, так як і у ссавців, прийнято поділяти на центральні (первинні) та периферичні (вторинні) [78]. До центральних органів імунітету у птахів відносяться кістковий мозок, тимус і фабрицієву бурсу [26, 78], крім того ряд авторів виділяють ембріональний жовтковий мішок і ембріональну печінку, як ранні органи кровотворення [27]. До периферичних органів імунної системи належать селезінка, скупчення лімфоїдної тканини, пов'язані зі слизовими оболонками дихального, травного тракту, гардерова (гортань) і слізна залоза. Периферичні лімфоїдні органи

розташовані на кордоні з зовнішнім середовищем і на шляху циркуляції крові та лімфи. Центральні органи імунної системи знаходяться в добре захищених, від зовнішнього впливу, ділянках тіла [107].

Кури мають 3 класи імуноглобулінів (Ig): IgA, IgM та IgY. Курячі IgA та IgM подібні за структурою з IgA та IgM ссавців. Аналогів IgE та IgD ссавців у курей немає. IgM пов'язаний з первинною імунною відповіддю у курей, а його мономер є рецептором В-клітин [111, 141].

В основі органів кровотворення та імунного захисту знаходиться ретикулярна тканина, здатна до кровотворення. У зв'язку з продукуванням формених елементів крові, здатних до фагоцитозу і виділенню антитіл і антитоксинів виконуються захисні реакції. Ця ж функція властива також ретикулярній тканині і ендотелію судин названих органів, внаслідок чого кров, проходячи через них, не тільки поповнюється форменими елементами, але і звільняється від непотрібних і шкідливих речовин [30].

Перші осередки ембріонального кровотворення з'являються в жовтковому мішку через 30-36 год. інкубації у вигляді кров'яних острівців, які об'єднуючись, формують тонкостінні ендотеліальні трубочки з плазмою і первинними округлими еритроцитами. В цей же період серед еритробластів з'являються клітини, що дають початок тромбоцитів і гранулоцитів. З 7-го по 12-ий день інкубації активну кровотворну функцію виконують печінка і селезінка. Закладка лімфоїдної тканини відбувається пізніше. Лімфоцити починають з'являтися в селезінці на 15-ий день інкубації, далі вони виявляються в печінці і кістковому мозку, який починає функціонувати з 14-го дня розвитку курячого ембріона. У ньому формуються всі види клітин [18, 19].

Гемопоетичні стовбурові клітини кісткового мозку птахів (ГСК) – родоначальні клітини крові, які можуть диференціюватися в залежності від стану організму і впливу мікросередовища в попередників лімфоцитів, гранулоцитів, моноцитів, еритроцитів і тромбоцитів. Попередники Т-і В-

лімфоцитів птахів вже детерміновані в своєму подальшому розвитку в кістковому мозку [17].

Тимус птахів (зобна або вилочкова залоза) – паренхіматозний багаточасточковий лімфоепітеліальний орган. В ньому диференціюються Т-лімфоцити, мають найважливіше значення як клітинного, так і гуморального імунітету [2, 132].

В ембріогенезі птахів закладка вилочкової залози вперше визначається на 5 - 7 добу. Розвивається тимус у вигляді епітеліальних зачатків на вентральній частині третіх і дорсальній частині четвертих зябрових кишень, що утворюють вирости. Надалі вирости двох кишень зростаються в один поздовжній тяж, на ньому з'являються потовщення у вигляді гілок, з яких утворюються часточки. [5, 16]. Швидка інволюція залози починається незадовго до періоду статевої активності і початку яйцекладки (4,5-5 місяців). В подальшому, тимус все більше редукується, хоча і не зникає повністю [24, 133] Кожна частка його покрита капсулою, що складається з волокнистої сполучної тканини. Всередину від капсули відходять тяжі - трабекули, які ділять залозу на частки бобоподібної форми або у формі «кнопки», що досягають максимального розміру 6-12 мм в діаметрі до 3-4 місяців, тобто до періоду фізіологічної інволюції [129]. Трабекули не доходять до центральних ділянок частки і не повністю відокремлюють долі один від одного [64].

Коркова зона густо заповнена лімфоцитами. Великі і середні лімфоцити щільно займають простір під капсулою, в той час як малі – основну площу кортикальної зони. Тут же зустрічаються стовбурові, епітеліальні клітини, дендритні, секреторні клітини і макрофаги [22].

В мозкової зоні лімфоцити лежать не так щільно. Іноді зустрічаються тільця тимусу (тільця Гассалія), які представлені вузликами епітеліоїдних і ретикулярних клітин, частина яких піддається дегенерації. У курей тільця Гассалія відрізняються гомогенністю і поліморфізмом, зустрічаються рідко і виділяються із загальної маси клітин медулярного шару [7, 34].

Процес дозрівання лімфоцитів являє собою ряд послідовних змін в напрямку від кортикальної зони до медулярної. Малодиференційовані лімфобласти (попередники Т-лімфоцитів) надходять з кісткового мозку в тимус через венули кортикомедулярного шару, звідки вони мігрують в зовнішні шари кори. Далі починається їх зворотний рух в сторону кортикомедулярної зони. В ході цих переміщень відбувається дозрівання Т-клітин [4, 32].

Після відкриття ролі тимусу в розвитку Т-лімфоцитів, у птахів було виявлено орган, видалення якого, порушує розвиток тимус незалежної частини популяції лімфоцитів.

Фабрицієва (клоакальна) бурса (сумка) – лімфоепітеліальний порожнинний орган, що представляє собою округлий або овальний дивертикул на дорсальній стінці клоаки. Серед основних функцій фабрицієвої бурси важливі такі аспекти: забезпечення контролю гуморальної відповіді організму, сприяння дозріванню В-лімфоцитів, синтезу антитіл та реакції на введення антитіл [112, 117].

Стадії зрілості клоакальна сумка досягає до 8-10 тижнів [1, 8]. До 7 місяців процеси інволюції переходять в пізню стадію аж до 12 місяців, коли фабрицієва сумка у курей зникає і заміщається жировою тканиною.

Це підтверджується в роботах Akter (2006) та T. Khenenou (2012) [45, 95]. Згідно роботам цих авторів функцію фабрицієвої сумки після її інволюції виконують селезінка і кістковий мозок.

Органи імуногенезу забезпечують стабільність внутрішнього середовища тваринного організму, розпізнаючи та видаляючи генетично чужі елементи. Шляхом складних механізмів розпізнавання молекул за їх хімічною структурою виробляються клітини та молекули, які можуть зв'язуватися та ліквідувати генетично відмінний матеріал. Ці процеси відбуваються у периферичних органах імунної системи [3, 10, 11].

Селезінка - паренхіматозний орган округлої форми, який займає центральне місце в переробці антигенів і продукції антитіл в організмі



дорослих птахів. Вона являється основним периферичним лімфоїдним органом птахів [20, 115]. На відміну від ссавців, селезінка птахів не виконує функцію депо крові. Починаючи з моменту вилуплення курчати, в ній відбувається руйнування еритроцитів і утворення лімфоцитів [15].

Селезінку відносять до вторинних органів поряд з поодинокими лімфоїдними вузликами, гардерової і слізної залозами, дивертикулом Меккеля і пееєровими бляшками [76].

Гардерова залоза (залоза третьої повіки) – основна екзокринна парна залоза, розташована в інтраорбітальному синусі ока на медіальній поверхні очного яблука. Є не тільки залозою зовнішньої секреції, але і органом імунної системи [110, 113]. У дорослої птиці залоза Гардера має більший розмір, ніж слізна [107].

Слізна залоза – парний орган, що виробляє сльози, які зволожують поверхню ока, мають мигдалевидну форму і виділяють слізний секрет [35, 44].

Лімфоїдна тканина травного тракту у птахів розташована уздовж всієї його слизової оболонки, утворюючи скупчення у вигляді лімфоїдних вузликів, травних мигдалин, дивертикулу Меккеля [59, 138]. Ці лімфоїдні тканини мають Т-клітинні зони, лімфоїдні фолікули з гермінативними центрами (В-клітинні зони) і особливий лімфоепітеліальний шар в мікроскладках слизової оболонки. Через кілька днів після вилуплення курчати Т- і В-лімфоцити заселяють лімфоїдну тканину кишечника для продукування IgA і формування клітинного імунітету [46].

Досконале вивчення імунітету птиці і механізму неспецифічної резистентності птахів до різних негативних факторів має велике значення в сучасному птахівництві і ветеринарній медицині. Знання про імунітет та неспецифічну резистентність допомагає забезпечити здоров'я та добробут птиці у господарствах. Вивчення впливу різних речовин та стимулів на імунну систему дозволяє розробити оптимальні стратегії для підтримки імунітету та захисту від захворювань. Здорова птиця має кращу

продуктивність, що є важливим для птахівницьких господарств. Вивчення впливу неспецифічної резистентності на ріст, приріст маси, виробництво яєць і якість м'яса допомагає покращити продуктивність птахів та знизити втрати [12, 13].

Вивчення неспецифічної резистентності та імунітету може сприяти розробці альтернативних методів контролю інфекцій та захворювань у птахів, зменшуючи потребу в антибіотиках [140].

Досконале вивчення імунітету птахів допомагає забезпечити продукцію м'яса та яєць високої якості та безпечності для споживачів. Загалом, розуміння імунної системи птахів та їхньої неспецифічної резистентності має велике значення для покращення ефективності та стійкості галузі птахівництва, а також для забезпечення якості та безпеки продукції птахівництва.

### **1.3 Біологічно активні речовини, які впливають на імунну систему**

Біологічно активні речовини, які впливають на імунну систему птахів, можуть бути використані для підвищення неспецифічної резистентності організму птиці.

Біологічно активні речовини (БАР) - це неорганічні та органічні сполуки, які відрізняються високою активністю при невеликих концентраціях. Серед БАР можна виділити як низькомолекулярні речовини, такі як вітаміни і алкалоїди, так і високомолекулярні сполуки, включаючи ферменти і білкові гормони. Важливою характеристикою БАР є їх здатність виявляти активність при невеликих концентраціях. Більшість БАР відносять до продуктів вторинного обміну, у той час як білки, ліпіди і вуглеводи розглядають як основні компоненти первинного обміну. БАР не виконують роль будівельних або енергетичних сполук; їх головне призначення - регулювати обмін речовин та забезпечувати адаптацію організму до змін в

навколишньому середовищі, а також забезпечувати захист від негативних впливів [14, 33].

Біологічно активні речовини (БАР) включають:

Пробіотики - живі мікроорганізми, які сприяють розвитку корисної мікрофлори в кишечнику птахів. Це може поліпшити поглинання поживних речовин та підвищити імунну відповідь.

Пребіотики - речовини, які живлять корисні мікроорганізми в кишечнику. Вони можуть підтримувати здоров'я кишечника та імунну систему птахів.

Антиоксиданти, такі як вітаміни С та Е, можуть допомогти захищати клітини імунної системи від окислювання та посилювати їх функцію.

Глюкани - полісахариди, які знаходяться в грибах та інших рослинах. Вони можуть активувати імунні клітини та підвищувати імунну відповідь.

Цинк - мінерал, який грає важливу роль у функціонуванні імунної системи та запалювальних процесах.

Бета-глюкани - це сполуки, які можуть активувати імунні клітини і підвищувати вироблення цитокінів.

Ці біологічно активні речовини можуть бути додані до раціону птахів або використовуватися в якості добавок для підтримки імунної системи та неспецифічної резистентності організму [23, 31].

Коли в організмі птахів недостатньо макро- та мікроелементів, це може призвести до пригнічення утворення ферментів, вітамінів і гормонів. Як результат, рівень загального обміну речовин може знизитися. Мікроелементи також сприяють синтезу білків, поліпшенню процесу дихання, покращенню кровотворення і повноцінному засвоєнню поживних речовин корму. Завдяки їхній ефективності, посилюється ріст і розвиток тварин також підвищується їх запліднювальна здатність і продуктивність [25, 131].

Задоволення потреб організму тварин у мікроелементах залежить від рівня їх доступності в ґрунті, воді, кормах, а також від таких факторів, як пора року, фізіологічний стан, вік і інші. Дуже важливим для тварин

являється йод. У птиці нестача викликає зниження виведення яєць та зниження життєздатності курчат у після ембріональний період [28].

Велика важливість в тваринництві належить вітаміну А. Його дефіцит в організмі може призвести до погіршення травлення, розладу функції розмноження та виникнення різних захворювань. У нащадків, отриманих від батьків із дефіцитом вітамінів, може бути порушений індивідуальний розвиток і стійкість до захворювань [39, 53].

Вітамін В12 має великий вплив на організм, оскільки він стимулює синтез нуклеїнових кислот, жирів, вуглеводів і бере участь у обміні амінокислот. Крім того, він активує функцію кровотворних органів. Вітамін В12 сприяє підвищенню активності ферментів у жовчних та шлункових залозах, а також в печінці. Він також сприяє розвитку корисної мікрофлори в шлунково-кишковому тракті та сприяє кращому засвоєнню каротину та вітаміну А в організмі. Вітамін В12 позитивно впливає на засвоєння вуглеводів і сприяє зниженню вмісту жиру в печінці [37, 41].

Цей вітамін синтезується лише бактеріями, грибками та зеленими морськими водоростями. Кишкова мікрофлора птиці, особливо в сліпих кишках інтенсивно синтезує вітамін В12, який виділяється з послідом. Тому потреба птиці в ньому задовольняється головним чином при поїданні посліду.

При недостатності вітаміну Е гіпофіз може втратити здатність виділяти гормони, що призводить до порушення обміну речовин та має негативний вплив на процес ембріогенезу [40].

Дефіцит вітаміну Д може спричинити порушення обміну фосфору та кальцію і знизити їхню регенераційну здатність [48, 101].

Дефіцит білка є основною причиною низької продуктивності тварин, що призводить до значних витрат кормів на одиницю продукції. Наприклад, якщо в раціоні бракує білка на 20 %, то витрати на корми збільшуються в 1,3 рази, а продуктивність тварин знижується на 30 % [49].

У організмі тварин амінокислоти виконують різні важливі функції, включаючи такі:

- Лізин впливає на ріст, молочну продуктивність, формування кісток і утворення сперматозоїдів.
- Триптофан нормалізує функцію репродуктивних органів і сприяє синтезу гемоглобіну.
- Цистин бере участь у знешкодженні токсичних продуктів обміну речовин і в утворенні глутатіону та інсуліну.
- Метіонін сприяє росту тіла і служить джерелом металевих груп для синтезу холіну.
- Валін необхідний для нормального функціонування нервової системи.
- Аргінін бере участь у утворенні сперматозоїдів, креатину м'язів і гормону інсуліну. Недостача аргініну може призвести до пригнічення росту і розвитку тварин.

Дотримання відповідного рівня білка і амінокислот в раціоні тварин є важливим для їхньої продуктивності і здоров'я [61].

Для забезпечення синтезу білків в організмі тварин, важливо, щоб вони постійно отримували незамінні амінокислоти з кормом. Кількість необхідних амінокислот різна для різних видів тварин і залежить від статі, продуктивності, віку та інших факторів. При складанні раціонів годівлі важливо враховувати вміст білка в кормах, їхню калорійність, кількість та співвідношення амінокислот, а також вік та продуктивність тварин.

Збалансовані за амінокислотами раціони повинні також забезпечуватися вітамінами, зокрема вітамінами В6 та В12, а також макро- і мікроелементами в достатній кількості. Важливо уникати варіння і пропарювання кормів, які містять синтетичні амінокислоти та вітаміни, оскільки це може призвести до втрати їхньої біологічної цінності [55].

Для кожного виду сільськогосподарських тварин існують певні норми у годівлі. Так, повноцінність годівлі птиці, в умовах індустріальної технології

виробництва продукції птахівництва досягається шляхом додавання до комбікормів синтетичних препаратів та інших біологічно активних речовин, які забезпечують стійкість організму птиці до дії зовнішнього середовища, підвищують продуктивність і сприяють раціональному використанню кормів. Незбалансовані зимові раціони, що містять підвищений вміст масляної та оцтової кислот у силосі, можуть негативно впливати на продуктивність тварин та їхню відтворювальну здатність через порушення кислотно-лужного балансу. Такий раціон може призвести до збільшення фосфорно-кальцієвого співвідношення. Цьому сприяє також недостача макро- і мікроелементів, каротину і вітаміну D [6049].

У результаті цих факторів може виникнути загальне порушення кислотно-лужного балансу, тобто порушення обмінних процесів в організмі тварин, що негативно впливає на їхнє здоров'я і продуктивність [53].

Заборона на антибіотики-стимулятори росту спонукала виробників та вчених шукати нові. Дотримуючись тенденцій, що склалися на споживчих ринках, ці речовини мають впливати на зростання та здоров'я птахів. При цьому потрібно, щоб ці рішення були природними та безпечними для навколишнього середовища. Останніми роками стало популярним використання біоактивних добавок. До них відносяться пробіотики, пребіотики, синбіотики, фітобіотики, еубіотики, органічні кислоти та мінерали. Більшість досліджень вказують на їх сприятливий вплив на виробничі результати, фенотипічні особливості та стан здоров'я птахів. Рання стимуляція мікробіоти кишечника *in ovo* також є багатообіцяючим методом [43, 50].

У випадках імунодефіцитних станів тварин для підвищення ефективності етіотропної терапії, нормалізації процесів обміну речовин, відновлення функції імунної системи та стимуляції адаптаційних властивостей організму широко використовують біологічно активні препарати, які можуть стимулювати або гальмувати імунну відповідь організму [57, 109]. Ці препарати об'єднуються в одну велику групу

імуномодуляторів, які є лікарськими засобами різного походження. Вони мають різновекторну дію на імунну систему тварини, враховуючи початковий стан цієї системи [19, 62].

Тому, необхідно слідкувати за тим, щоб раціони годівлі птиці були збалансовані, а також містили біологічно активні речовини, які позитивно впливають на імунну систему тварин.

#### **1.4 Характеристика імуномодуляторів**

Імуномодулятори – лікарські засоби, що володіють імунотропною дією, які застосовують з метою відновлення функції імунної системи. Сутність імуномодуляції полягає в тому, що при застосуванні фармакологічного препарату (у певних дозах та часових проміжках) відбуваються прогнозовані зміни в регуляції імунної системи організму. Це може відбуватись як внаслідок безпосереднього впливу препарату на функціональну активність імунокомпетентних клітин, так і бути результатом взаємодії різних імунних факторів та компонент (клітин, медіаторів, лімфоїдної тканини та ін.) [7, 135].

Імунотерапія – система заходів у ветеринарній медицині, що базується на використанні імунотропних препаратів для лікування тварин при захворюваннях, які супроводжуються зрушеннями імунної системи організму [118].

З ХХ ст. вчені почали класифікувати імуномодулятори на різні групи. В 1982 році імуномодулятори поділялися на три групи: біологічного, мікробного та синтетичного походження, а вже в 1984 році науковці запропонували поділяти імунопрепарати на дві групи – біологічні та хімічні стимулятори. Також в цей час інші вчені розділили їх на стимулятори тваринного, мікробного, рослинного походження, синтетичні та комбіновані препарати, стимулятори з тканин та крові. Багато дослідників працюють над класифікацією і надалі змінюючи та доповнюючи її [122].

Імуномодулятори тваринного, мікробного та рослинного походження відносять до екзогенних ІМ. Препарати мікробного походження спрямовані на клітини моноцитарно-макрофагальної системи, які відповідають за виведення мікроорганізмів. Основна функція цих клітин полягає в фагоцитозі та бактерицидній дії. Препарати цієї групи підсилюють функціональну активність моноцитів і макрофагів, що призводить до стимуляції фагоцитозу і бактерицидній активності. Активовані моноцити і макрофаги також синтезують цитокіни, такі як інтерлейкіни та інші, що сприяють активації як гуморального, так і клітинного імунітету [3, 68]

Імуномодулятори ендогенного походження – це імунорегуляторні пептиди та цитокіни. Найбільш відомі цитокіни – інтерлейкіни та інтерферони. Препарати даної групи спрямовані на такі мішені:

- Макрофаги і природні кілери, активація яких сприяє стимуляції вродженого імунітету.
- Т- та В-лімфоцити, які застосовуються для стимуляції набутого імунітету.
- Кістковий мозок, який виробляє попередників лімфоцитів і мононуклеарних фагоцитів.

Ендогенні імуномодулятори представляють собою групу олігопептидів, які можуть активувати імунну систему шляхом збільшення проліферації та функцій імунокомпетентних клітин [116].

Синтетичні імуномодулятори та природні сполуки з універсально широким спектром противірусної активності також відносяться до групи ендогенного походження, вони поділяються на низькомолекулярні та високомолекулярні. Індуктори інтерферонів виявляють неспецифічну дію, яка полягає в пригніченні росту клітин, модуляції їх диференціювання і формуванні рецепторів на мембранах. Також вони можуть модулювати специфічну імунну відповідь організму. Непряма дія індукторів інтерферонів на клітини-мішені полягає в активації макрофагів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, плазмоцитів і натуральних кілерів [69, 98].



За механізмом дії імуномодулятори можна виділити з переважною дією на Т-, В-системи імунітету та фагоцитоз [56, 83].

Фагоцити виступають мішенями для препаратів мікробного походження. Однією з характерних особливостей дії цих препаратів є їх здатність активувати фактори природної резистентності. Активація макрофагів призводить до посилення синтезу практично всіх цитокінів, що виробляються цими клітинами. Це призводить до посилення функціональної активності факторів як клітинного, так і гуморального адаптивного імунітету. Іншими словами, ці препарати впливають на всю імунну систему, відповідно до природного процесу активації імунної відповіді, який спостерігається при розвитку будь-якої імунної реакції [82].

Препарати тимічного походження спрямовані на активацію Т-лімфоцитів, які є основною цільовою мішенню для цих імуномодуляторів. Ці препарати стимулюють проліферацію і диференціацію Т-клітин шляхом збільшення продукції інтерлейкіну-2 (IL-2) та підвищення чутливості клітин до цього інтерлейкіну. Крім того, вони впливають на синтез фактору некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ). Як IL-2, так і TNF- $\alpha$  мають плейотропну дію на різні компоненти імунної системи, що викликає зміни у їх функціональній активності, включаючи клітини моноцитарно-макрофагального ряду [106].

Клінічні імуномодулятори можна розділити на наступні три категорії:

Імуноад'юванти використовуються для підвищення ефективності вакцин і тому можуть розглядатися як специфічні імуностимулятори. Імуноадаптанти обіцяють стати справжніми модуляторами імунної відповіді. Було запропоновано використовувати їх у якості селекторів між клітинними та гуморальними хелперними клітинами Т1 (Th1) та хелперними клітинами Т2 (Th2), імунозахисними, імунодеструктивними та реагенними [імуноглобулін Е (IgE)] проти імунних реакцій типу IgG, що представляє собою реальну проблему розробникам вакцин [87, 124].

Імунодепресанти являють собою структурно і функціонально гетерогенну групу препаратів, які часто призначаються одночасно в

комбінованих схемах для лікування різних типів аутоімунних захворювань [130].

Імунокоректори – це група препаратів, які призначені для нормалізації конкретних порушень в імунній системі. Вони можуть впливати на компоненти Т-клітинного імунітету, систему В-клітин, фагоцитоз або комплементу, змінюючи показники, які є надмірно підвищеними або низькими [86].

Імуностимулятори – імуотропні засоби, що підсилюють імунну відповідь. До них відносяться хіміопрепарати з цілеспрямованою імуотропною активністю, а також полікомпонентні препарати, до складу яких входять вітаміни, мікроелементи, пробіотики, пребіотики, симбіотики, біологічно активні кормові добавки та інші, здатні прискорювати резистентність та стійкість організму до дії стрес-факторів, покращувати імуноморфогенез при вакцинаціях, а також знижувати негативні наслідки, спричинені технологічними процесами [73, 134].

Існують два основних методи стимуляції імунної відповіді: активний і пасивний, і кожен з них може бути специфічним або неспецифічним. Специфічні методи спрямовані на підвищення імунітету до конкретних антигенів вірусів чи інших збудників, тоді як неспецифічні методи досягають того самого результату, стимулюючи загальну реактивність імунної системи за допомогою неспецифічних лікарських засобів. Активні методи впливають на різні ланки імунної системи, використовуючи призначені препарати, тоді як пасивні методи полягають у введенні готових клітинних чи гуморальних факторів імунного захисту в організмі [125].

Імунодепресанти – імунологічні препарати, що пригнічують імунну відповідь. До цієї групи входять лікарські препарати, що володіють вираженою імуотропною дією та містять різноманітні компоненти біологічної або хімічної природи, які здатні гальмувати (імуносупресія) імунні реакції в організмі. Головною метою призначення імунодепресантів є зменшення або припинення процесів проліферації, диференціювання й

активації лімфоцитів при небажаній або надмірній імунній відповіді [79, 123].

Клінічні імуномодулятори можна розділити на наступні три категорії:

Імуноад'юванти використовуються для підвищення ефективності вакцин і тому можуть розглядатися як специфічні імуностимулятори. [58, 102]

Імуностимулятори по своїй суті неспецифічні, оскільки розглядаються як засіб підвищення стійкості організму до інфекції. Вони можуть діяти через вроджені, а також адаптивні імунні реакції [92, 121].

Імунодепресанти являють собою структурно і функціонально гетерогенну групу препаратів, які часто призначаються одночасно в комбінованих схемах для лікування різних типів аутоімунних захворювань [97].

Цитостатики вважаються класичними імунодепресантами і використовуються для лікування різноманітних імунозалежних захворювань. Дія цих препаратів полягає в пригніченні проліферації Т- та В-лімфоцитів, а також в гальмуванні синтезу антитіл і цитокінів. Однак головним недоліком цих лікарських засобів є відсутність ізольованої дії, і через це, в першу чергу, ушкоджуються найбільш чутливі клітини кісткового мозку та тонкого кишечника [80, 108].

Імуносупресивні ефекти також присутні у широко відомих протизапальних препаратах, таких як глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні засоби. Глюкокортикоїди пригнічують функціональну активність запальних клітин, включаючи зниження антибактеріальної активності фагоцитів шляхом зменшення секреції нейтральних протеаз. Відомо, що ці препарати впливають на різні стадії імунної відповіді, включаючи рециркуляцію лімфоцитів, адгезію клітин до ендотелію, активацію лімфоцитів та антиген-презентуючих клітин, секрецію цитокінів та експресію цитокінових рецепторів. Активність нестероїдних протизапальних препаратів реалізується двома основними механізмами: інгібіцією синтезу

простагландинів і перешкоджанням інфільтрації та активації протизапальних лейкоцитів [74, 90].

Імуносупресивні властивості характерні для антитіл, спрямованих проти лімфоцитів. Дія цих антитіл передусім розповсюджується на циркулюючі малі лімфоцити і проявляється пригніченням клітинної імунної відповіді, при цьому антитілоутворення залишається збереженим [120].

Деякі дослідники усі імуотропні лікарські пропонують розглядати як імуномодулятори та поділити їх на три групи: імуностимулятори, імунодепресанти (імуносупресори) та імунокоректори [70, 94].

Механізм дії імуномодуляторів має декілька рівнів:

- вплив на функціональну активність імунокомпетентних клітин, вироблення цитокінів;
- вплив на процеси розпізнавання антигену;
- вплив на експресію рецепторів і шляхи передачі сигналів від рецепторів до ядра клітини.
- вплив на транспортування (розподіл) клітин з центральних органів імунної системи до периферійних, з лімфоїдних органів в кровотоку і зворотно, з кровотоку в тканини;
- вплив на процеси проліферації та диференціації клітин-попередників.

Перед застосуванням імуномодуляторів слід провести моніторинг імунного статусу організму, незалежно від виявлення початкових змін в імунній системі. Для того, щоб ветеринарний лікарський препарат був віднесений до групи імуномодуляторів, необхідно довести його здатність впливати на імунологічну реактивність в певний спосіб [71].

Імуномодулятори – це клас препаратів, які впливають на імунну систему організму шляхом стимуляції або пригнічення активності імунної системи.

Незважаючи на потенційні переваги використання імуномодуляторів для підтримання здоров'я тварин і підвищення імунітету, для оптимізації

застосування цих препаратів у ветеринарній практиці необхідна точніша та повніша класифікація, що ґрунтується на останніх наукових і клінічних даних [96].

Дослідження і досягнення в галузі імуномодуляторів у гуманній медицині також сприятимуть кращому розумінню і застосуванню імуномодуляторів у ветеринарній медицині, що зрештою поліпшить здоров'я і благополуччя тварин.

### **1.5 Імунодефіцити, їх профілактика та лікування**

Імунологічна недостатність є однією з форм імунопатології і представляє собою стан або синдром, при якому імунна система не може ефективно виконувати свої функції з підтримки антиген-структурного гомеостазу. Це може призводити до різної клінічної симптоматики та збільшеної вразливості до інфекцій та інших захворювань. Це зниження рівня клітинних і гуморальних факторів захисту організму, імунної системи. Також може викликати втрату здатності організму встояти перед різними інфекціями та відновлювати нормальну функцію органів. Це означає, що імунна система не здатна ефективно боротися з патогенами та не може забезпечити адекватну реакцію на різні види травми або захворювань [105].

Імунодефіцити можуть бути класифіковані за різними ознаками, включаючи їх етіологічний чинник:

- Уточнений імунодефіцит: Відома причина або конкретний діагноз, який призвів до імунодефіциту, наприклад, інфекційні захворювання, токсини, метаболічні порушення, фізичні чинники, психогенні фактори тощо.
- Не уточнений (криптогенний, або есенціальний, або ідіоматичний, або спонтанний) імунодефіцит: Встановити конкретну причину імунодефіциту неможливо, або ж вона залишається невідомою, несвідомою.

Ця класифікація допомагає враховувати наявність чи відсутність зрозумілої причини імунодефіциту при діагностиці та лікуванні пацієнтів [75].

Види уточнених імунодефіцитів можна розділити на наступні групи, залежно від етіологічних чинників, які їх спричиняють:

- Інфекційний імунодефіцит виникає через вплив інфекційних збудників, включаючи віруси, бактерії, протозої, грибки та гельмінти.
- Токсичний імунодефіцит виникає через тривалий вплив різних видів токсинів, включаючи екзо- і ендотоксини, ксенобіотики тощо.
- Метаболічний імунодефіцит виникає через порушення обміну речовин, включаючи харчові або обмінні порушення, дефіцит білків, проблеми зі засвоєнням живильних речовин тощо.
- Фізичний імунодефіцит виникає через тривалий вплив фізичних факторів, таких як іонізаційне та ультрафіолетове опромінення, вплив високих частот та полів тощо.
- Психогенний імунодефіцит виникає через тривалий вплив психоемоційного перенавантаження, стресів та захворювань центральної нервової системи (ЦНС).
- Посттравматичний імунодефіцит, включаючи операційний імунодефіцит, виникає після важких травм, опіків, об'ємних та тривалих хірургічних втручань, крововтрат і лімфорей тощо [128].

Типи дефектів імунної системи включають наступні категорії:

- Лімфоцитарний імунодефіцит характеризується стійкими змінами у кількості та функціональності Т-клітинної ланки імунної системи.
- Гуморальний імунодефіцит характеризується стійкими змінами у кількості та функціональності В-клітинної ланки імунної системи, зокрема у виробництві імуноглобулінів.
- Фагоцитарний імунодефіцит характеризується стійкими змінами у кількості та функціональності клітин імунної системи, які фагоцитують, зокрема моноцитів, макрофагів і гранулоцитів.

- Комплементарний імунодефіцит характеризується стійкими змінами у рівні та активності компонентів системи комплементу.

- Комбінований імунодефіцит характеризується стійкими змінами у кількості та функціональності показників декількох ланок імунної системи.

Ці типи імунодефіцитів можуть виникати як самостійно, так і в поєднанні з іншими видами імунологічних порушень, і вони мають різні клінічні прояви та наслідки для здоров'я пацієнта [91].

Первинний імунодефіцитний стан – це імунологічна недостатність, яка виникає внаслідок уроджених дефектів імунної системи.

Первинні імунодефіцити можуть виникати з різних причин, включаючи:

- Генетичні мутації: Деякі первинні імунодефіцити спричинені генетичними мутаціями, які успадковуються з родини до родини. Ці мутації можуть бути зчеплені зі статтю або аутосомно-рецесивними, що визначає, чи несе хворобу особа один ген чи два гени, і чи залежить це від статі.

- Анеуплоїдія: Анеуплоїдія виникає, коли клітини мають надмірну або недостатню кількість хромосом, що може призвести до різних порушень імунної системи.

- Внутрішньоутробні інфекції: Деякі інфекції, які виникають внутрішньоутробно, можуть викликати складні вади розвитку плода, включаючи імунодефіцити.

Ці фактори можуть поєднуватися або діяти окремо, спричиняючи первинні імунодефіцити з різними клінічними проявами та наслідками для імунної системи [139].

Серед первинних імунодефіцитів виділяють кілька основних типів залежно від того, яка ланка імунної системи порушена:

- Гуморальні імунодефіцити (В-клітинні): Ці розлади впливають на гуморальну ланку імунної системи, зокрема на функцію В-клітин та продукцію антитіл (імуноглобулінів).

- Клітинні імунодефіцити (Т-клітинні): Ці розлади впливають на клітинну ланку імунної системи, зокрема на Т-клітини, і можуть призвести до порушень клітинної імунної відповіді.
- Комбіновані Т- і В-клітинні імунодефіцити: Це поєднання порушень як гуморальної, так і клітинної ланки імунної системи.
- Недостатність системи комплементу: Ця система складається з білків, які беруть участь у запуску імунних реакцій. Недостатність комплементу може призвести до збільшеної вразливості до інфекцій.
- Недостатність фагоцитозу: Ця розлад впливає на здатність організму фагоцитувати (захоплювати та переварювати) бактерії та інші інфекційні агенти [77, 93].

Вторинний або набутий імунодефіцит - один з найпоширеніших, він об'єднує групу дефіцитів природної резистентності антитілоутворення естерогену як за патогенезом так і за клінічними та лабораторними аналізами [81].

Класифікація вторинного імунодефіциту залежно від клінічної форми включає наступні типи:

1) Аутоімунна форма: характеризується певними клінічними і лабораторними ознаками, такими як гіпергамаглобулінемія та підвищений рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і тому подібне.

2) Алергічна форма (IgE-залежний, реагіновий): виявляється клінічними симптомами гіперчутливості, особливо на шкірі та слизових оболонках дихальної системи та шлунково-кишкового тракту, а також лабораторними показниками, такими як еозинофілія і підвищений рівень IGE.

3) Імунопроліферативна форма: характеризується утворенням пухлин у різних органах і системах з нагромадженням пухлинної маси, яка має лімфоїдномоноцитарний склад, збільшенням розмірів селезінки, мигдалин, тимусу, пейерових бляшок та іншими ознаками.



4) Паранеопластична форма: характеризується порушенням функціонування імунної системи у пацієнтів з онкологічними захворюваннями внаслідок впливу пухлини на організм або в результаті лікування протибластомних засобів, таких як цитостатична терапія чи опромінення.

5) Нейрогенна форма: включає синдром хронічної втоми, нейроімунноендокринний синдром, імунодефіцит при психічних захворюваннях та інші стани, пов'язані з нейрологічними або психічними факторами.

6) Змішана форма: характеризується наявністю декількох видів імунодефіцитів, і в окремих випадках визначається провідна форма, наприклад, змішана форма з переважанням аутоімунної [88, 127]. За походженням виділяють індуковану імуносупресію і спонтанну – коли явна причина імунної недостатності відсутня або невідома [89]. Індукована імуносупресія за походженням буває ендогенна та екзогенна. До ендогенних етіопатогенних факторів відносяться метаболічні розлади. До екзогенних факторів відносяться гострі та хронічні інфекції різної етіології – бактеріальні, грибкові, паразитарні, вірусні та змішані [85, 137].

Збудникам інфекційних захворювань притаманний прямий цитопатогенний вплив на клітини імунного захисту, та опосередкований – через імунологічні механізми макроорганізму, які розвиваються у відповідь на присутність інфекційного агента [126].

Етіологія імунодефіцитних станів є різноманітною і може включати різні чинники. Фактори внутрішньоутробного розвитку, включаючи вплив на імунну систему тварин під час розвитку в материнському організмі. Дія біологічних факторів, таких як інфекційні агенти (віруси, бактерії, протозої), які можуть спричиняти імунодепресію. Хімічні фактори, які включають в себе цитостатичні та цитотоксичні речовини, які можуть пригнічувати імунну систему. Фізичні фактори, такі як тривале транспортування або опромінення, які можуть впливати на імунну систему тварин. Інші

імунодепресивні фактори, які можуть включати стресові ситуації, хронічні термічні стреси та інші чинники. Ці різні фактори можуть викликати імунодефіцити та призвести до порушень функціонування імунної системи тварин [119].

Імуномодуляція – це регуляторна перебудова імунної системи. Це гомеостаз в імунній системі, при якому система саморегулюється, щоб пристосувати імунну відповідь до адаптивних рівнів (використовуючи сигнальні молекули тощо). Модулятор у цьому випадку може бути геном або білком, здатним змінювати експресію ендогенного гена [103].

Імуностимуляцію визначають як надактивацію імунної системи під впливом впливу патогенів або речовин (імуностимуляторів) [104].

Відомо декілька рівнів призначення імуномодуляторів і проведення імунокорекції. І рівень передбачає емпіричне призначення імуномодуляторів без імунологічного обстеження хворого – лише за клінічними ознаками імунної недостатності. В даному випадку вибір препаратів обумовлюється лише етіологією захворювання, характером його перебігу та лікарським досвідом з конкретними лікарськими засобами [100].

Проведення імунологічного обстеження з визначенням варіантів імунної недостатності дозволяє підвищити ефективність використання імуномодуляторів на 70%. Наявність у хворих преморбідної патології, яка супроводжується імуносупресією, зумовлює більш раннє проведення імунотерапії вітамінами та мікроелементами [84].

## **1.6 Вплив теплового стресу на птахів та його профілактика**

Температура є одним із найважливіших зовнішніх факторів, які впливають на показники вирощування птиці. Висока навколишня температура неминуче призводить до зниження виробничих показників, як при вирощуванні бройлерів, так і при утриманні племінної та яєчної птиці. Цей ефект помітно посилюється в умовах високої відносної вологості [6].

При високих зовнішніх температурі і вологості ( $>30^{\circ}\text{C}$ ,  $>60\%$ ), у птиці виникає стрес, що призводить до підвищення внутрішньої температури тіла на  $0,5\text{--}1,0^{\circ}\text{C}$ , збільшення частоти дихання з 22 до 200 циклів на хвилину (цей стан називається «гіперпноє»), та активізації артеріально-венозних анастомозів в ділянках тіла, де відбувається основний теплообмін: гребні, сережки, і відкрита шкіра ніг [24].

У птахів основним способом регуляції тепла є видалення вологи через дихальний шлях, яка разом із собою відводить надлишок тепла. Цей механізм терморегуляції є важливим для птахів і відрізняється від ссавців, які можуть потіти. Проте, цей процес не може тривати довго і має негативний наслідок - разом із видихуванням повітрям птахи втрачають значну кількість вуглекислого газу ( $\text{CO}_2$ ). Це може призвести до розвитку респіраторного алкалозу, що в свою чергу може спричинити зниження рівня кислотності крові та розвиток метаболічного ацидозу [38].

У птахів, що зазнали впливу теплового стресу, підвищується рівень кортикостерону і знижується рівень гормонів щитовидної залози [105].

У тепловому стресі птахів виявляється певна динаміка гормонів у плазмі крові, включаючи підвищення рівня кортикостерону, лептину і глюкагону, а також зниження кількості гормону щитовидної залози та інсуліну. Ці зміни в гормональному фоні впливають на метаболізм птахів і можуть призвести до наступних негативних наслідків:

- Зниження споживання корму, навіть на 4-5% за кожен градус температури вище  $30^{\circ}\text{C}$ .
- Зменшення середньодобового приросту ваги та конверсії корму.
- Зниження спермопродукції (до 50%) та запліднюючої здатності племінних півнів (до 30%).
- Вплив на яєчну продуктивність (зниження до 8% при підвищенні температури з  $21^{\circ}\text{C}$  до  $32^{\circ}\text{C}$ ) та якість шкаралупи (потоншання, крихкість) у промислової та племінної несучки.

- Зменшення маси яєць, втрата 0,4 г маси яйця на кожний градус температури вище 21°C.

- Вплив на якість бройлерної тушки, включаючи розрив шкіри при знятті пера, погане знекровлення, жорстке м'ясо, темну пігментацію та біохімічні зміни у складі м'яса, такі як зниження вмісту білків та збільшення вмісту жиру в тушці.

Ці наслідки переважно стосуються курочок і є природною реакцією організму на високу температуру. Відбувається синтез і депонування жирової тканини, при катаболізмі якої утворюється більше води, ніж при розщепленні будь-якої іншої тканини в організмі. Також це може вплинути на імунний статус птахів та їх збереження в похилому віці і так далі.

Симптоми теплового стресу у птахів включають наступне:

- Швидке дихання з розкритим дзьобом.
- Занурення дзьоба, гребня та сережок у напувалку.
- Заривання в підстилку.
- Скуйовджене оперення.
- Спрямовування птахів в зону доступу свіжого повітря.
- Опущені крила, трохи розведені в сторону.
- Підвищена спрага та втрата апетиту.
- У критичних випадках можуть виникнути утруднене дихання,

конвульсії та загибель від респіраторного алкалозу [37].

Результати досліджень М. Е. Abd El-Nack et al (2019) підтверджують ефективність вітаміну А у підвищенні продуктивних якостей. На підставі вищезгаданих результатів можна зробити висновок, що раціони несучок, доповнені індивідуально або у поєднанні вітамінами А та Е, дають хороші результати у пом'якшенні шкідливого впливу літньої температури навколишнього середовища на різні аспекти показників здоров'я та продуктивності. Комбінація вітамінів А та Е краща для підвищення продуктивності курей-несучок, що вирощуються у спекотних літніх умовах.

Крім того, вітамін А при тепловому стресі є життєво важливим антиоксидантом, який зводить до мінімуму перекисне окиснення ліпідів [43].

Sahin et al. (2001) заявили, що вітамін С підвищує продуктивність і може покращити характеристики тушки птахів, вирощених в умовах теплового стресу [120].

Амінокислоти відіграють важливу роль у зростанні, а також можуть відігравати вирішальну роль у контролі температури тіла [71], прийому їжі [134] та поведінці [88].

Мікроелементи хелатних амінокислот у раціоні можуть поліпшити здоров'я кишечника за допомогою зниження ефекту теплового стресу [49].

Можна виділити декілька найбільш ефективних «кормових» заходів, здатних компенсувати негативний вплив теплового стресу:

- Окислення кормових жирів при високих температурах може призвести до часткового або повного незасвоєння, погіршення травлення, порушення метаболізму жиророзчинних вітамінів і електролітів, а також до природного зниження виробничих показників. Цьому процесу можна запобігти, додаючи в корм антиоксиданти, запобігаючи контакту між вітамінами і мікроелементами до моменту виробництва корму;

- При підвищенні температури навколишнього середовища з 25°C до 38°C потреба птиці у вітаміні А зростає приблизно втричі, оскільки вітамін А, що зберігається в печінці, переходить з термостійкої ефірної форми в термостійку спиртову форму, яка є більш схильною до окислення. В умовах теплового стресу птахи виявляють підвищену потребу в таких поживних речовинах, як вітамін Е, вітаміни групи В і холін. Ці поживні речовини важливі для захисту ліпідів в мітохондріях та синтезу нуклеїнових кислот. В результаті цих комбінованих дефіцитів підвищується ризик смертності птиці через жирову дистрофію печінки. Тому електроліти (хлористий калій, 0,25-0,5% - випоювання або 0,5-1,0% - додавання в корм), жиророзчинні та водорозчинні вітаміни, особливо вітамін Е (до 250 мг/кг корму), аскорбінова кислота (вітамін С) 100, для несучок, бройлерів та батьківського поголів'я,

відповідно, фінальна добавка до корму Згодовування 100, 150 або 200 г аскорбінової кислоти (вітаміну С) на тонну може ефективно боротися з тепловим стресом, стимулюючи вироблення адренкортикостероїдів (антистресових гормонів) в організмі;

- Додавання до раціону додаткового жиру (до 7%) під час високих температур є дуже важливим для задоволення енергетичних потреб, особливо для курчат-бройлерів. Довгий час була поширена думка, що раціон птиці потребує більше жиру взимку і менше в спекотну погоду. Наукові дослідження в цій галузі показали, що включення ліпідів до раціону птиці, яка зазнає теплового стресу, покращує показники відгодівлі. Звичайно, пропорційно вищі рівні напівжирної сої та незамінних амінокислот також необхідні для підтримання співвідношення енергія/білок. Крім того, експериментально доведено, що збільшення вмісту лізину (до 1,15%) на останніх стадіях відгодівлі в умовах високих температур може значно покращити виробничі показники;

- Додавання бетаїну як донора метильних груп до води (500 г/л) або корму (100 г/кг) в умовах високих температур знижує споживання води, анальну температуру та смертність на завершальній стадії відгодівлі;

- Додавання мультиензимних препаратів (амілази, протеази, ксиланази) до корму в періоди зниженого споживання може частково компенсувати кількість поживних речовин, що не потрапили до організму, оскільки спожита кількість краще засвоюється;

- Додавання бікарбонату натрію до корму в кількості 4-10 кг/т може відновити рівень лужного буферу в організмі, втрачений через гіпервентиляцію, спричинену теплом;

- Додавання хлориду калію в корм (0,5-1,0%) або воду (0,25-0,5%) може бути корисним для відновлення рівноваги електролітів.

- Включення бацитрацину цинку і/або кормових антибіотиків до раціону птиці може позитивно впливати на їхню безпеку під час теплового стресу [58, 127].

Боротьба з високими температурами в пташниках влітку є найважливішим кроком у подоланні теплового стресу у птиці.

Однак, перш за все слід критично оцінити ступінь загрози теплового стресу в даному регіоні та шкоду, яку він може завдати птахівничій галузі, тобто тривалість і максимальну температуру періоду високої температури, з яким необхідно «боротися». У регіонах, де періоди високої температури (>30°C) не часто перевищують кілька днів на рік, можна використовувати технічні та кормові методи компенсації теплового стресу.

Застосування імуномодуляторів є досить актуальним для запобігання теплового стресу у птахів, оскільки вони можуть підвищити неспецифічну резистентність організму та зміцнити імунну систему, допомагаючи птахам краще впоратися з тепловими стресами.

### **1.7 Застосування імуномодуляторів в птахівництві як альтернатива антибіотикам**

Використання імуномодуляторів в птахівництві як альтернатива антибіотикам може бути корисним підходом для збереження здоров'я птахів та контролю інфекційних захворювань. Використання імуномодуляторів може допомогти зменшити залежність від антибіотиків і зберегти їх ефективність для лікування важких інфекцій [18].

Імуномодулятори можуть підвищити неспецифічну резистентність птахів, зміцнюючи імунну систему і допомагаючи організму краще впоратися з інфекціями. Антибіотики можуть мати побічні ефекти для птахів та споживачів продукції. Використання імуномодуляторів може бути менш вразливим на побічні ефекти. Проте важливо зауважити, що використання імуномодуляторів також має свої обмеження та вимагає ретельного вивчення та контролю. Не всі імуномодулятори підходять для всіх ситуацій, і їх використання повинно базуватися на конкретних потребах птиці та рекомендаціях ветеринарних фахівців. Також важливо дотримуватися вимог щодо безпеки та ветеринарних стандартів при використанні

імуномодуляторів. І важливо замінювати використання одного імуномодулятора на інший, з метою запобігання виникнення резистентних штамів мікроорганізмів, тобто використовувати імуномодулятори ротаційно.

### **1.8 Висновки з огляду літератури**

Таким чином, незважаючи на позитивні тенденції ринку м'яса птиці та яєць, розвиток птахівництва може бути стриманим різними факторами, які впливають на галузь.

Наприклад:

Суворі норми та вимоги стосовно безпеки продукції, добробуту тварин та охорони навколишнього середовища можуть ускладнити розвиток птахівництва. Регулювання може вимагати великих витрат на відповідність стандартам.

Виникнення інфекційних захворювань в птахівництві може призвести до великих втрат та зменшення продуктивності господарств. Спостереження за здоров'ям птахів та вжиття відповідних заходів для попередження захворювань є важливими завданнями.

Зміни в кліматі можуть вплинути на умови утримання птахів та вирощування кормів, що може впливати на продуктивність птахівництва.

Стрес, який може виникнути внаслідок поганих умов утримання, низької якості кормів або неправильного догляду, може знизити продуктивність та виживаність птахів.

Виникнення хвороб різної етіології внаслідок порушення діяльності імунного захисту птиці.

Для подолання цих стримуючих факторів треба використовувати стратегії, такі як оптимізація управління господарством, впровадження нових технологій та інновацій, підвищення якості продукції та маркетингові зусилля. І дуже важливо дотримуватися ветеринарних стандартів та вимог щодо добробуту тварин для підтримки сталого розвитку галузі птахівництва.



Застосування імуномодуляторів відіграє важливу роль у профілактиці бактеріальних хвороб птахів, оскільки імуномодулюючі засоби допомагають підвищити неспецифічну резистентність організму та підтримувати здорову імунну систему.

Імуномодулятори можуть стимулювати роботу імунної системи птахів, збільшуючи вироблення цитокінів, антитіл та інших елементів імунної відповіді. Це допомагає організму краще впоратися з бактеріальними інфекціями.

Імуномодулятори можуть підвищити неспецифічну резистентність організму, що означає здатність організму відстоюватися від широкого спектру патогенів, включаючи бактерії. Використання імуномодуляторів може допомогти зменшити залежність від антибіотиків для лікування та профілактики бактеріальних інфекцій. Це важливо для збереження ефективності антибіотиків та запобігання резистентності мікроорганізмів. Утримання здорової імунної системи у птахів є важливим аспектом ветеринарної та господарської практики у птахівництві, і використання імуномодуляторів є одним зі способів досягнення цієї мети.

Але не треба забувати про здатність мікроорганізмів утворювати резистентні штами, тому саме застосування координованих ротаційних схем використання імуномодуляторів дозволить надійно профілакувати бактеріальні хвороби птиці і отримати безпечну і якісну продукцію птахівництва.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Матеріали досліджень

Матеріали дисертаційної роботи є фрагментом комплексних наукових досліджень кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва, факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету.

Робота виконана відповідно до наукової тематики: «Система моніторингу методів контролю та ветеринарно-санітарних заходів щодо якості й безпеки продукції тваринництва при хворобах заразної етіології» (номер державної реєстрації 0114U005551, 2014-2019 рр.), «Прогнозування ризиків транскордонного заносу та поширення особливо небезпечних хвороб тварин та розробка науково обґрунтованих систем дезінфекції на основі інноваційних імпорту замінних високоефективних засобів» (№ державної реєстрації 0115U001342, 2018-2023 рр.).

Робота виконувалась з 2017 по 2023 роки в умовах лабораторій «Інноваційні технології та безпека і якість продуктів тваринництва», «Ветеринарна фармація» та в умовах кафедри мікробіології, ветеринарно-санітарної експертизи, зоогієни та якості та безпеки продукції тваринництва, факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету, також окремі дослідження було проведено в умовах науково-виробничої лабораторії НВФ «Бровафарма», м. Бровари, Київська обл., і також в умовах птахофабрик Сумської, Київської, Харківської та Чернігівської областей.

**Об'єкт дослідження:** імуномодуюча дія та фармакологічно-токсикологічні властивості препаратів «Інкомбівіт» і препарату «Аспір-35».

**Предмет дослідження:** препарат «Інкомбівіт», препарат «Аспір-35», імуностимулююча дія препаратів, токсичність і ефективність їх застосування для профілактики стресів птиці, епізоотичні дані та ізоляти

бактеріальної мікрофлори: патогенної і умовно-патогенної, ротаційні схеми імуностимуляторів в птахівництві.

## 2.2 Методи досліджень

В своїй роботі ми використовували наступні методи дослідження: токсикологічні (гостра і хронічна токсичність), клінічні (анамнез, клінічний огляд) епізоотологічні (збір даних моніторингу, дослідження векторів та резервування інфекцій), біохімічні (гематологічні дослідження, визначення загального білку, глюкози, глобулінів, холестерину), мікробіологічні (мікроскопічні дослідження), імунологічні (визначення загального рівня білків), статистичні (статистичний аналіз, обробка, обговорення та інтерпретація результатів досліджень). Дослідження за темою дисертації проводились у чотири етапи відповідно до схеми, представленої на рис. 2.1.

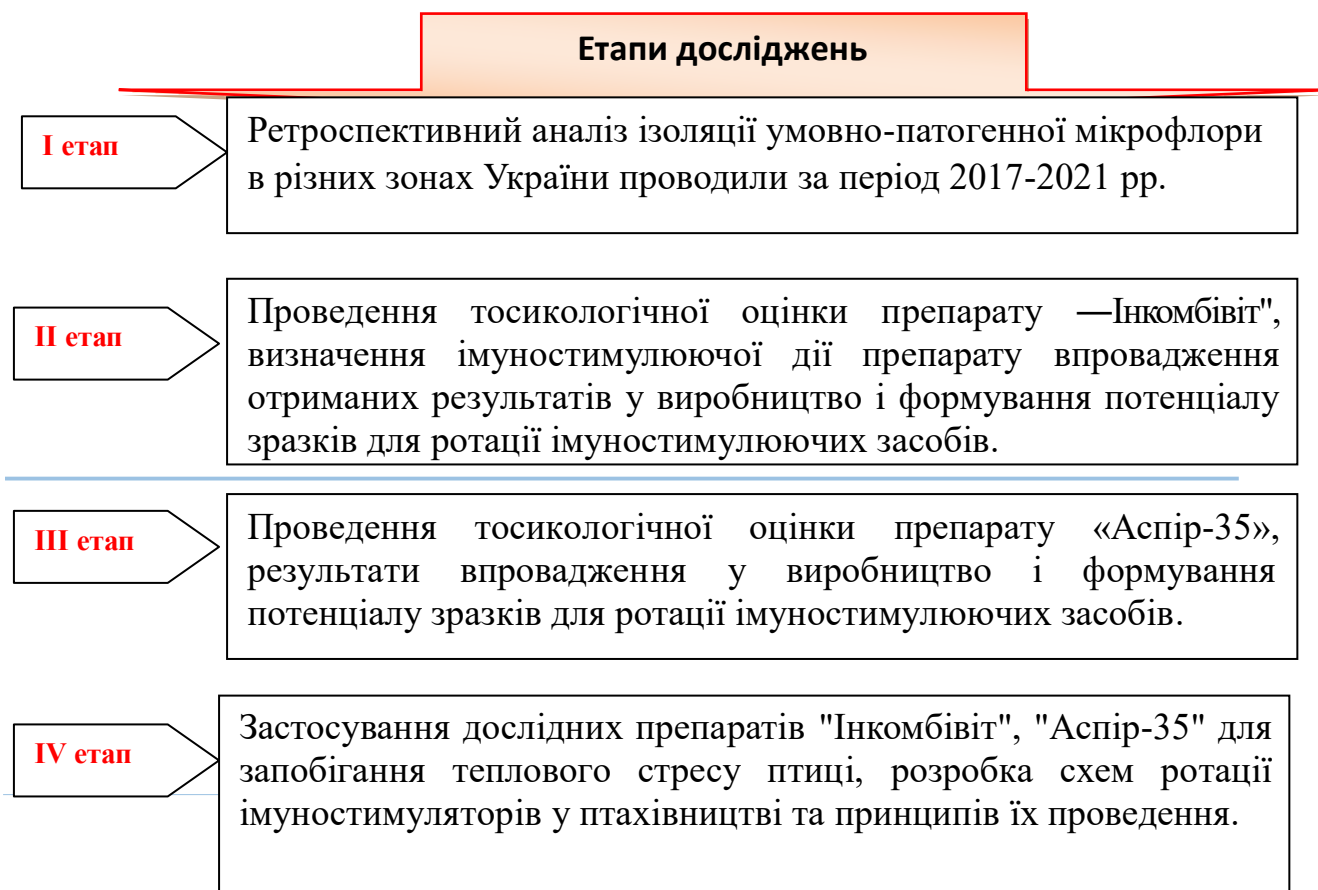


Рис.2.1 Етапи досліджень

### **2.1.1. Методика першого напрямку досліджень**

Умовно-патогенну мікрофлору було ізольовано та проведено ретроспективний аналіз в різних зонах України за період 2018-2022 рр.

Було враховано географічне розташування птахівничих господарств, їх технологічний напрямок, та також видову належність культур, що було ізольовано. Було проведено обробку даних, що були отримані. Було розроблено та сформовано групи даних відповідно вищевказаних показників. Таблиці і графіки, що включали отримані дані були побудовані.

Для лабораторних досліджень були використанні лабораторні тварини, з урахуванням принципів 3R. Загалом в дослідженнях було використано 500 курчат, 200 білих мишей, 30 білих щурів. Також було проведено виробничі дослідження, в умовах виробництва з застосуванням седиментаційно-бактеріологічного методу було досліджено 170 проб повітря пташників, було проведено обстеження 120 трупів курчат різного віку і 50 трупів дорослої птиці. Було виділено та ідентифіковано 250 культур мікроорганізмів.

Для ідентифікації кампілобактерій було використано поживне середовище для кампілобактерій, вироблене згідно з патентом «Поживне середовище для кампілобактерій», розробники Фотіна Т.І., Касяненко О.І., Фотіна Г.А. - № а 200712445; заявл.09.11.2007; опубл.10.11.2008, Бюл. № 21.; № 65592 Україна, МПК (2011.01) А61D 7/00.

Для накопичення бактеріальної маси мікобактерій використовували живильне середовище згідно з патентом «Синтетичне живильне середовище (Сотона КФ) для пришвидшеного накопичення бактеріальної маси мікобактерій», розробники Кассіч В.Ю, Фотіна Т. І., Фотіна Г. А., Дзюба В.М., Кассіч О.В., Полоз І.М. (Україна) ; № и 2011014606 ; заявл. 0612.10 ; опубл. 10.10.11, Бюл. № 19; № 79257 Україна.

Ідентифікацію мікроорганізмів проводили з використанням визначника Берджі (Bergey's Manual of Systematic Bacteriology) за схемою рис. 2.2. :

**Збір та підготовка зразків.**

**Морфологічна ідентифікація:** з використанням мікроскопу дослідження морфологічних ознак мікроорганізмів (форма, розмір, колір, рухливість і інші властивості).

**Фізіологічна і біохімічна ідентифікація:** проведення ряду біохімічних та фізіологічних тестів (тести на ферменти, метаболічні реакції, рост мікроорганізмів в різних умовах на різних живильних середовищах) визначення характеристики мікроорганізмів.

**Порівняння:** порівняння отриманих характеристик мікроорганізмів з даними що міститься в Визначнику Берджі, для ідентифікації мікроорганізми та віднесення їх до відповідних таксономічних груп.

Рис. 2.2. Ідентифікація мікроорганізмів за довідником Берджі

Висіви із проб кісткового, головного мозку, серця, печінки, жовчного міхура, м'язів та інших органів проводили на прості і селективні та диференційно – діагностичні поживні середовища.

Бактерій із родини Enterobacteriaceae виявляли за схемою, наведеною на рис. 2.3.

Також для ідентифікації мікроорганізмів були застосовані тест- системи фірми R-biopharm, які є високо чутливими, забезпечують надійність результатів, легкі і швидкі в застосуванні.

Compact Dry - сухі поживні середовища які ми використовували для виявлення патогенів і мікроорганізмів (*Listeria monocytogenes* *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, *Coliform bacteriae*,

Enterobacteriaceae, Enterococcus, Escherichia coli, Listeria spp. Staphylococcus aureus).

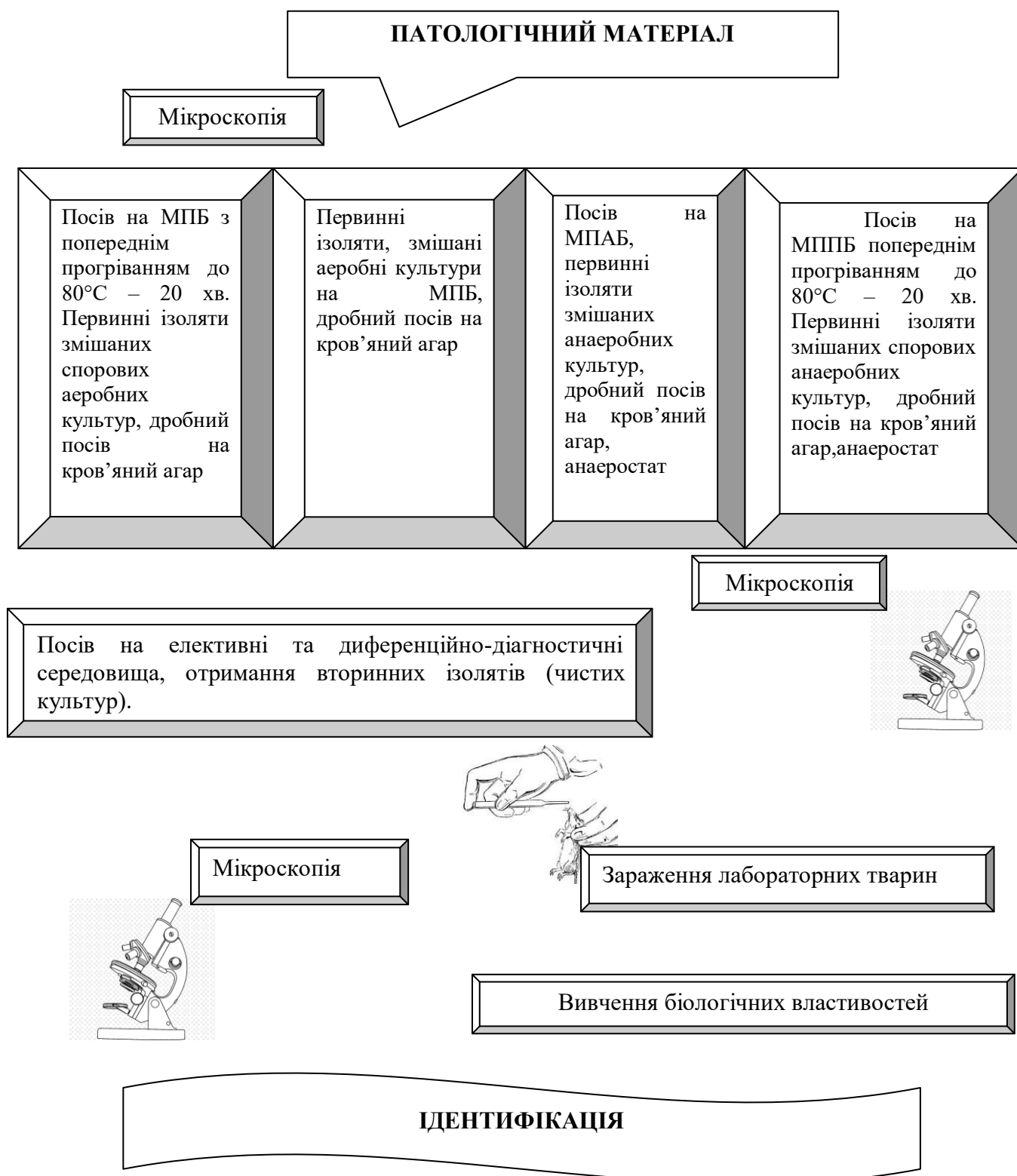


Рис. 2.3. Загальна схема виділення мікроорганізмів із патологічного матеріалу та їх ідентифікації

Compact Dry total count – (загальна кількість) ми використовували для визначення загальної кількості колонієутворюючих одиниць (КУО), на певній площі, в повітрі пташників. Визначали загальним підрахунком вирощених колоній на планшеті після інкубації при 30–35 °С протягом 48-годинні колонії.

Compact Dry total count це стандартне поживне середовище для визначення загальної кількості КУО. Через солі тетразолію, які інтегровані в середовище і служать в якості окислювально-відновної індикаторної матриці, колонії забарвлюються в червоний колір і тому легко ідентифікуються і диференціюються від можливих харчових залишків на пластині.

Compact Dry total count water samples – ми використовували для визначення загальної кількості колонієутворюючих одиниць (КУО) в системі водопостачання пташників.

Compact Dry EC - тест-планшет із поживною прокладкою ми застосовували для кількісного виявлення *E. coli* та колиформних бактерій.

Також Compact Dry ETB MicroVal ми використовували для ідентифікації бактерій із родини Enterobacteriaceae (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella* та *Yersinia*).

Також ми використовували Compact Dry LM (рис. 2.4) для кількісної детекції *Listeria monocytogenes*, Compact Dry PA MicroVal для кількісного визначення *Pseudomonas aeruginosa*, Compact Dry SL для ідентифікації *Salmonella*, Compact Dry X-SA MicroVal для кількісного визначення *Staphylococcus aureus*, Compact Dry YM MicroVal для визначення грибків та плісняви. Тест системи RIDA ® COUNT, RIDA CHECK, RIDASCREEN (*Salmonella*, *Listeria*, *Campylobacter*), SureFoodBAC також були використанні для ідентифікації мікроорганізмів, всі перераховані тест-системи дають нам змогу швидко та якісно провести як якісну так і кількісну.



			
Тест система Compact Dry	Відбір зразків з поверхні об'єктів	Посів зразків на тест-планшет	Ідентифікація сальмонел

Рис. 2.4. Застосування тест-планшетів Compact Dry для визначення виду умовно- патогенної мікрофлори

Ідентифікацію сальмонел та ешеріхій проводили за допомогою тест-систем RIDASCREEN<sup>®</sup> методом імуноферментного аналізу (Рис. 2.5).

			
Загальне число бактерій	Загальне число гетеротрофних водних бактерій	Коліформи	Дріжджі та пліснява
			
Сальмонели	Стафілококи	Ентеробактерії	

Рис. 2.5. Ідентифікація сальмонел та ешеріхій тест-системою RIDASCREEN<sup>®</sup>



Використання Compact Dry – це проста та безпечна процедура тестування для ідентифікації бактерій у харчових продуктах, на поверхнях під час виробництва продукції, вирощування тварин. Ідентифікації мікрофлори повітря, води. Готові до використання чашки складаються із спеціальної чашки Петрі діаметром 50 мм, що містить поживну подушечку для детектування. Для серотипування сальмонел та ешеріхій використовували кольоровий латекс (методом латексної аглютинації за допомогою тест-системи SPECTATE®). Мікробіологічний моніторинг проводили з використанням комп'ютерної програми «WHONET».

### **2.1.2 Методика другого напрямку досліджень**

Як зазначено схемою наших досліджень другим етапом наших досліджень було проведення токсикологічної оцінки препарату «Інкомбівіт», визначення імуностимулюючої дії препарату впровадження отриманих результатів у виробництво і формування потенціалу зразків для ротації імуностимулюючих засобів.

Науково - експериментальні дослідження проводились на базі лабораторії «Ветеринарна фармація» Сумського НАУ та на базі лабораторії НВФ «Бровафарма», а також в птахівничих господарствах Сумської, Харківської і Полтавської областей.

З метою оцінки ступеня шкідливості та потенційної небезпеки дослідного препарату було проведено визначення гострої токсичності препарату «Інкомбівіт». Визначення гострої токсичності «Інкомбівіт» проводили згідно «Методичних вказівок з визначення токсичних властивостей препаратів, які застосовуються у ветеринарії та тваринництві» та «Доклінічними дослідженнями ветеринарних лікарських засобів» [21].

Як тестові моделі для визначення гострої токсичності препарату «Інкомбівіт» було використано 50 білих мишей масою тіла 19–21 г. та також 20 білих щурів масою 250–295 г. Дослідження виконувались з дотриманням

правил Практичного керівництва ВООЗ з біологічної безпеки в лабораторних умовах.

Тварин утримували згідно вимог біоетики, згідно принципу 3x R, а саме згідно принципу Refinement (поліпшення, гуманізація поводження з тваринами під час експерименту).

Умови утримання тварин відповідали санітарним нормам і правилам, тварини мали стандартний раціон і мали постійний доступ до свіжої води. Перед початком досліджень тварин було зважено.

Дослідний препарат «Інкомбівіт» перед пероральним введенням тваринам змішували з дистильованою водою (порівну). Після змішування препарат швидко вводили тваринам (Рис. 2.6).



Рис.2.6. Внутрішньошлункове введення препарату «Інкомбівіт»

Препарат вводили вранці на голодний шлунок перорально одноразово через зонд з канюлею в дозах 2500, 5000, 7500, 10000 та 12500 мг/кг маси тіла. Годували тварин не раніше ніж через дві години після введення препарату. За дослідними тваринами спостерігали впродовж 14 діб після введення препарату.

В ході досліджень визначали зміни в клінічному стані тварин, відмічали зміни в поведінці дослідних тварин, враховували активність дослідних тварин, і підраховували кількість мишей що загинули. За результатами вивчення токсичної дії препарату «Інкомбівіт» було побудовано таблицю та проведено розрахунок  $LD_{50}$  (летальної дози) препарату для мишей при пероральному введенні за Кербером. На основі результатів токсикологічних досліджень розробили рекомендації з дозування та інструкції щодо безпечного та ефективного використання ветеринарного препарату.

Визначення імуностимулюючої дії препарату «Інкомбівіт» з можливістю подальшого його використання для підвищення імунної відповіді у птиці здійснювали на курчатах породи Хайсекс білий, що були розміщені в двох пташниках. Птиця першого пташника була визначена як контрольна, тоді як птиця другого пташника була визначена як дослідна група. Усі інші умови утримання, параметри мікроклімату: температура, освітлення, вентиляція, вологість, система годівлі та інші технологічні норми були однаковими в обох пташниках.

Для досліді використовували дослідний препарат, який подавали курчатам через систему водопостачання за наступною схемою: перший курс - тривав три дні поспіль після заповнення пташника, а потім ще 8 курсів, які включали по чотири дачі препарату за 2 доби до проведення вакцинації та ще 2 доби після неї. Дозування «Інкомбівіт» становило 1 мл на кожні 5 літрів питної води. Вакцинацію проводили згідно з раніше затвердженою схемою.

Курчатам контрольної групи, в перші дві доби після комплектування пташника, аналогічним методом впоювали аскорбінову кислоту із розрахунку 50 мг на 1 кг маси тіла, а в подальшому – не використовували ніяких інших імуностимулюючих засобів. Лабораторними дослідженнями проб сироватки крові визначали наявність поствакцинальних антитіл у курчат до вірусних хвороб імуноферментним методом з використанням тест-систем BioChek.

### 2.1.3 Методика третього напрямку досліджень

Науково - експериментальні дослідження проводились на базі лабораторії «Ветеринарна фармація» Сумського НАУ та на базі лабораторії НВФ «Бровафарма».

З метою оцінки ступеня шкідливості та потенційної небезпеки дослідного препарату «Аспір-35» було проведено визначення його гострої та хронічної токсичності згідно «Методичних вказівок з визначення токсичних властивостей препаратів, які застосовуються у ветеринарії та тваринництві» та «Доклінічними дослідженнями ветеринарних лікарських засобів» [20, 21].

Гостру та хронічну токсичність препарату «Аспір-35» вивчали на 30 білих мишах масою 18–20,5 г і 15 білих щурах масою 180–215 г. Тварин утримували у віварії згідно з санітарними правилами та на стандартному раціоні, прийнятим у віварії з використанням комбікорму. Тварин утримували згідно вимог біоетики, згідно принципу 3x R, а саме згідно принципу Refinement (поліпшення, гуманізація поводження з тваринами під час експерименту).

Препарат «Аспір-35» щурам та мишам вводили одноразово вранці на голодний шлунок перорально через зонд з канюлею в дозах 1250, 2500 і 5000 мг/кг маси тіла. Годівлю тварин розпочинали через дві години після введення препарату. Кожну із зазначених доз препарату вводили 10 білим мишам і 5 щурам. За тваринами вели спостереження впродовж 15 діб після введення препарату. В ході дослідження спостерігали за клінічним станом тварин, враховували їхню активність, споживання корму і води, а також стан шерстного покриву. Вивчення токсичності препарату «Аспір-35» при тривалому підшкірному введенні вивчали на щурах з початковою масою тіла 180–230 г, розділених за принципом аналогів на дві групи по 6 голів в кожній. Тварин утримували в умовах аналогічних, як і в досліді з вивчення гострої токсичності препарату. Препарат «Аспір-35» вводили щурам піддослідної групи підшкірно щоденно впродовж 18 діб в дозі 0,5 мл/кг маси тіла.

Щурам другої (контрольної) групи підшкірно вводили суміш етилового спирту та полісорбату 60 з водою в об'ємному співвідношенні 10 : 220 : 770. Протягом всього дослідження спостерігали за загальним станом щурів, їхньою поведінкою, враховували кількість споживання корму та води. Зміну маси тіла щурів реєстрували на 5 і 19 добу з початку дослідження. Через добу після останнього введення препарату всіх щурів евтаназували після попереднього наркозування ефіром. В цей же час відбирали проби крові для визначення гематологічних показників. Вплив препарату на стан внутрішніх органів щурів оцінювали за результатами визначення їх масових коефіцієнтів. Також проводили дослідження стану внутрішніх органів щурів при розтині тварин. На основі результатів токсикологічних досліджень розробили рекомендації з дозування та інструкції щодо безпечного та ефективного використання ветеринарного препарату.

#### **2.1.4 Методика четвертого напрямку досліджень**

Виробничі випробування препаратів «Інкомбівіт» і «Аспір-35» проводили в умовах ТОВ «Авіс-Україна» Сумського району Сумської області та в господарстві «Путивльський партизан» Путивльського району Сумської області. Для дослідження здатності дослідних препаратів «Інкомбівіт» і «Аспір-35» запобігати виникненню теплового стресу у птиці під час жарких літніх сезонів було використано 150 курей-несучок породи Легорн.

З метою розподілу курей-несучок на групи, використовувалася випадкова вибірка. Групи були наступними: контрольна (Група I), яка отримувала стандартний раціон; перша дослідна (Група II), якій випоювали «Інкомбівіт» через воду у дозі 1 мл на 5 літрів питної води з інтервалом в 7–10 днів; та друга дослідна (Група III), яка також отримувала «Інкомбівіт», але в поєднанні з «Аспір-35» протягом 3-7 днів. Доза «Аспір-35» становила 0,15 г на кілограм маси тіла, що відповідає 50 мг ацетилсаліцилової кислоти, 12,8 мг бурштинової кислоти та 22,8 мг лимонної кислоти на кілограм маси тіла, або 900-1100 г препарату на 1000 літрів води.

Щотижнево проводили реєстрацію споживаного корму та розраховували коефіцієнт конверсії корму (FCR), що визначається як спожита маса корму на одну масу вироблених яєць (в грамах корму на грам яйця). Регулярно вимірювали масу яєць і реєстрували їхню кількість, щодня визначаючи вагу та кількість яєць для визначення продуктивності і обсягу виробництва яєць.

З огляду на якість яєць, щомісяця визначали зовнішні та внутрішні параметри, включаючи відсоток жовтка та білка, одиницю Хау, товщину шкаралупи.

Для аналізу гематологічних показників, збирали зразки крові від 5 птахів з кожної групи, запитуючи її з плечової вени і зберігаючи сироватку при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Проводили мікроскопію мазків, фарбуючи їх за допомогою фарби Papenheim May-Grunwald Giemsa. Далі робили диференційний підрахунок лейкоцитів в 100 великих квадратах та розраховували кількість лейкоцитів в суспензії. Гемоглобін крові визначали стандартним методом, а гематокрит за допомогою мікрогематокритних пробірок, обчислюючи середнє значення із трьох пробірок для кожного зразка.

Додатково, проводили аналіз загального білка, альбуміну, загальних ліпідів, загального холестерину та кальцію у крові за допомогою спектрофотометра з використанням комерційних діагностичних наборів від виробника «Філісіт Діагностика Україна», місто Дніпро.

В ході дослідів спостерігали за клінічним станом тварин, враховували їх активність, споживання корму і води, а також стан шерстного покриву.

Під час проведення досліджень дотримувалися вимог, які встановлені статтею 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», що регулює поводження з тваринами, включаючи їх використання в наукових експериментах, тестуванні, навчальному процесі та виробництві біопрепаратів [36].

Досліди проводилися з дотриманням правил, встановлених Практичним керівництвом Всесвітньої організації охорони здоров'я з біологічної безпеки в лабораторних умовах.

Первинні результати досліджень опрацьовані на персональному комп'ютері з використанням прикладного пакету програм Microsoft Excel 2013, та IBM SPSS Statistics 22 [88].

### **2.1.5 Статистична обробка отриманих результатів**

Результати проведених досліджень опрацьовані на персональному комп'ютері з використанням пакету програм Microsoft Excel for Windows 2010; також були побудовані графіки з використанням GraphPad Prism 8, статистична обробка отриманих даних була проведена за допомогою методу Фішера-Ст'юдента (t-тесту) який використовується для порівняння середніх значень двох груп і визначення, чи є різниця між ними статистично значущою. Цей тест широко використовується в наукових дослідженнях та експериментах, коли деякий параметр вимірюється у двох незалежних групах. Було використано спеціальну формулу для t-статистики, яка залежала від середніх значень, стандартного відхилення і розміру вибірки. Всі експериментальні процедури з використанням тварин здійснювали відповідно до «Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях» та згідно з рекомендаціями Європейської конвенції з захисту тварин, які використовуються в експериментальних цілях.

### **2.3 Висновок до розділу 2**

Таким чином, застосування токсикологічних, епізоотичних, клінічних, мікробіологічних, гематологічних, біохімічних методів дослідження, визначення економічної ефективності при застосуванні схем ротації імунологічних препаратів, забезпечили доскональне вивчення бактеріозів птиці, що сприяло розробці нових ефективних імунomodulatorів які суттєво впливали на удосконалення профілактично-лікувальних засобів.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 3.1 Результати моніторингу мікрофлори в птахівничих господарствах за різним промисловим напрямком

На першому етапі досліджень було проведено епізоотологічний моніторинг збудників заразних хвороб птиці, який проводили в птахівничих господарствах за різним промисловим напрямком. В таблиці 3.1 наведені дані про кількість досліджуваних господарств залежно від напрямку діяльності в різних регіонах України.

З даних таблиці видно, що моніторинг охоплював усі регіони України: центральний, південний, північний, східний, західний. За напрямом в дослід були взяті господарства з виробництва м'яса птиці та виробництва яйця. Моніторинг проводили у 20 господарствах. Більшу частину вагу займали господарства з виробництва яєць – 55%. Більша кількість господарств були зареєстровані в північному і центральному регіоні.

Проведенням мікробіологічного моніторингу було доведено, що в господарствах циркулює як грамнегативна, так і грампозитивна мікрофлора. Питому вагу ешеріхій складала 63,1% від загальної кількості., а ешеріхії є санітарно-показовою мікрофлорою, 22,8% складала кокова мікрофлора (представників родин *Staphylococcus* і *Streptococcus*) і на іншу мікрофлору приходилося 12,7% (*P. aerogenosae*, *Proteus ssp.*, *Klebsiella ssp.*, *Citrobacter ssp.*, *Enterobacter ssp.*, *Yersinia ssp.*, *Campilobacter ssp.*, *Clostridium ssp.*).

При проведенні серотипування ешеріхій встановили їх належність до сероварів: O2; O4, O26, O78, O119 та O157. Аналогічна мікрофлора була виявлена як в змивах з обладнання, та у пробах повітря і у трупах загиблої птиці.



Таблиця 3.1

**Напрямок діяльності птахівничих господарств в різних регіонах  
України**

№ з/п	Регіон	Кількість господарств	Технологічний напрямок	
			з виробництва м'яса	з виробництва яєць
1.	Західний (Львівська, Тернопільська, Івано-Франківська, Волинська, Рівненська)	4	2	2
2.	Східний (Харківська, Дніпропетровська, Запорізька, Донецька, Луганська)	5	2	3
3.	Північний (Житомирська, Київська, Чернігівська Сумська)	5	2	3
4.	Південний (Одеська, Миколаївська, Херсонська)	3	1	2
5.	Центральний (Вінницька, Хмельницька, Кіровоградська, Полтавська, Черкаська)	3	2	1
6.	Всього	20	9	11
7.	У відсотках	100%	45 %	55 %

За критеріями системи НАССР ми провели аналіз критичних точок як при отриманні яєць, так і при отримання м'яса птиці виявили, що ідентична мікрофлора була ізольована і цехах із забою птиці та яйцескладі.

Таким чином, при проведенні мікробіологічного моніторингу в птахівничих господарствах України встановили, що потенційні збудники хвороб бактеріальної етіології широко розповсюджені. Найчастіше циркулюють у птахогосподарствах різного технологічного спрямування і серед всіх вікових груп птиці *S. aureus*, *S. faecalis*, *C. fetus*, *C. jejuni*, *C. perfringens*, *E. agglomerans*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. enteritidis*, *S. pullorum-gallinarum*, *Y. enterocolitica*. У зв'язку з цим необхідно проводити строгий контроль з виявлення загроз спалахів інфекцій, обумовлених збудниками бактеріальної етіології, на всіх критичних точках виробництва продукції птахівництва з метою їх своєчасної профілактики.

При визначенні чутливості ізольованих культур мікроорганізмів до антибактеріальних засобів встановлено, що більше 70 % виділених культур стафілококів резистентний до амоксициліну, доксицикліну, тетрацикліну, тілозину, тіамуліну, цефазоліну та ципрофлоксацину і тільки 30 % культур *S. aureus* виявилися чутливими до ампіциліну, гентаміцину, енрофлоксацину, лінкоміцину та оксациліну. При визначенні антибіотикорезистентності *S. faecalis* установлено, що 46 % досліджених культур резистентні до енрофлоксацину, 34 % - до левоміцетину, 28% - до норфлоксацину, 23% - до канаміцину, 22% - до еритроміцину, 18 % і 17 % - до ампіциліну і гентаміцину відповідно. Кількість резистентних культур *E. coli* до цефалоспоринів коливалася від 65 % до 73 %. Біля 30 % культур були резистентними до амоксициліну, гентаміцину, еритроміцину, енрофлоксацину, канаміцину, норфлоксацину, пеніциліну та стрептоміцину.

Таким чином, дослідження вказують на циркуляцію в птахівничих господарствах збудників бактеріальних інфекцій у яких сформована стійка антибіотикорезистентність. Це вказує на пошук альтернативних методів профілактики заразних хвороб птиці в умовах промислових підприємств.

### 3.2 Використання імуномодуляторів в птахівничих господарствах

Використання імуномодуляторів в птахівництві має важливе значення для підвищення продуктивності птиці, збільшення стійкості до захворювань і покращення якості і безпечності продуктів птахівництва. Також, може покращити ріст і розвиток птахів, збільшити надійність та кількість продукції (наприклад, яєць чи м'яса) і покращити конверсію корму.

Зменшення застосування антибіотиків у птахівництві стало актуальною проблемою в зв'язку з ризиками резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Використання імуномодуляторів може зменшити необхідність в антибіотиках. Допомогти птиці легше переносити стресові ситуації, такі як висока температура, переселення або перебої в годівлі.

Катозал – ветеринарний імуномодулюючий препарат, який виробляється в Німеччині. Цей препарат містить амінокислоти, вітаміни та мінерали, які сприяють покращенню стану тварин, підвищенню імунної системи та поліпшенню процесів відновлення в організмі тварин. Його також можна використовувати для підтримки та відновлення тварин після захворювань, стресових ситуацій або для поліпшення загального стану тварин.

Для птиці «Катозал» корисний у випадках стресу, захворювань, під час вирощування для племінного розведення та в інших ситуаціях, коли птахам потрібна підтримка імунної системи та загального здоров'я.

Амінозол – це також один із популярних імуномодуляторів, що виробляється в Чехії, широко використовується в галузі птахівництва. Цей препарат допомагає підвищити імунітет птиці, поліпшити його стійкість до інфекційних захворювань та підвищити загальний рівень захисту організму від шкідливих факторів. «Амінозол» містить амінокислоти, які грають важливу роль у функціонуванні імунної системи птахів.

Застосування «Амінозолу» допомагає підтримувати оптимальний стан та здоров'я птахів, що є важливим фактором у вирощуванні та утриманні

птахівництва. Цей імуномодулятор дозволяє підвищити продуктивність птахів та зменшити ризик виникнення інфекційних захворювань, що може позитивно вплинути на результати галузі птахівництва.

Варто відзначити, що використання імуномодуляторів повинно проводитися відповідно до рекомендацій ветеринарних фахівців та відповідних правил і нормативних актів. Комбінування імуномодуляторів з гігієнічними заходами і правильним управлінням годівлею може сприяти досягненню кращих результатів у птахівництві.

На сьогоднішній день, у сфері ветеринарної медицини України обмежена кількість доступних вітчизняних імуномодуляторів, що підкреслює актуальність завдання їх подальшого розвитку та дослідження. Створення нових, ефективних імуномодуляторів для тваринного господарства є питанням національної важливості, оскільки підвищення імунної відповіді та спроможності тварини боротися зі стресом, інфекційними захворюваннями і забезпеченням продуктивності птахів важливо для підвищення якості та кількості продукції в сільському господарстві.

На сучасному внутрішньому ринку ветеринарних препаратів України присутні деякі імуностимулюючі засоби, такі як «Авестим», «Анафлурон», «Мелавіт», але їхні властивості та механізми дії вимагають більш глибокого та детального дослідження. Також, можна вдосконалювати формули і виробництво імуномодуляторів, щоб вони залишалися ефективними впродовж тривалого періоду.

При частому використанні одних і тих самих імуномодуляторів у птахівництві може виникнути проблема звикання або резистентності. Це означає, що птиця може перестати ефективно реагувати на ці препарати, і вони втратять свою імуномодулюючу дію. Це серйозна проблема, оскільки створені імуномодулятори можуть втрачати свою потужність з часом, і нові підходи і препарати стають необхідними для подолання цього явища.

Для запобігання звиканню до імуномодуляторів важливо дотримуватися наступних стратегій:

- Ротація препаратів: використання різних типів імуномодуляторів з різними механізмами дії. Періодична зміна препаратів, щоб тварини не звикали до одного конкретного.
- Дозування і розграфування: потрібно дотримуватись рекомендованого дозування та розграфування при застосуванні імуномодуляторів. Надмірне використання може призвести до звикання.
- Врахування рекомендацій виробників та ознайомлення з новітніми дослідженнями конкретних препаратів.
- Моніторинг та оцінка ефективності імуномодулюючих препаратів.
- Консультація з ветеринаром: важливо консультиватися з кваліфікованим ветеринаром щодо вибору імуномодуляторів і їхнього використання в конкретних умовах птахівництва.

Отже, наступне завдання полягає в розробці та впровадженні нових імуномодуляторів у галузі птахівництва. Також, необхідно регулярно змінювати застосовані імуномодулятори, щоб запобігти розповсюдженню резистентності серед птахів до існуючих засобів. Це важливо для підтримання ефективності імунотерапії та збереження високої продуктивності в птахівництві. Нами було розроблено та проведено дослідження по застосуванню нових імуномодулюючих засобів таких як «Інкомбівіт» та «Аспір-35».

### **3.2.1 Дослідження токсичності препарату «Інкомбівіт»**

Результати вивчення гострої токсичної дії препарату «Інкомбівіт» при пероральному введенні мишам та розрахунок  $LD_{50}$  препарату для мишей при оральному введенні за Кербером становили  $7500 \pm 229,95$  мг/кг маси тіла (табл. 3.2).

### Результати показників гострої токсичності препарату «Інкомбівіт»

Дози, мг/кг маси тіла	2500	5000	7500	10000	12500
Вижило мишей	10	7	6	5	0
Загинуло мишей	0	3	4	8	10
Z	0	1,5	3,5	6,0	9,0
D	2500	2500	2500	2500	2500
ZxD	0	8750	8750	15000	22500

Дозу LD<sub>50</sub> препарату розраховували за формулою:  $LD_{50} = LD_{100} - (\sum (Z \times D) : n)$  де :

LD<sub>100</sub> – доза препарату, яка спричиняє падіж всіх тварин в групі;

D – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

Z – середнє арифметичне з числа тварин, які загинули;

n – число тварин у групах.

$LD_{50} = 12500 - ((3750 + 8750 + 15000 + 22500) : 10) = 12500 - 5000 = 7500$  мг/кг маси тіла. При аналізі графіка «доза-ефективність» визначали показники LD<sub>16</sub> та LD<sub>84</sub>, які становили 3750 та 11250 мг/кг маси тіла.

За формулою Гаддама визначали стандартну похибку LD<sub>50</sub> гострої токсичності препарату «Інкомбівіт» для щурів при пероральному введенні:  $S = \sqrt{(K \times E \times D) : n}$ , де:

K = 0,564;

E = (LD<sub>84</sub> – LD<sub>16</sub>) : 2;

D – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

n – число тварин у групах.

$$S = \sqrt{[0,564 \times [(11250-3750) : 2] \times 2500] : 10} = \sqrt{(0,564 \times 3750 \times 2500) : 10} = 229,95 \text{ мг/кг.}$$

Одноразове пероральне введення препарату «Інкомбівіт» не викликало токсичних або негативних ефектів на організм дослідних щурів.

Підшкірне введення препарату «Інкомбівіт» мишам у дозі  $50 \pm 2,6$  мл на кілограм маси тіла, як в процесі введення, так і впродовж 10 днів після останнього введення, не викликало жодних негативних реакцій у організмі піддослідних мишей. Додатково не виявлено жодних змін у структурі органів та тканин трьох мишей, які були умертвлені для дослідження, протягом 24 годин після останнього введення препарату.

Багаторазове впродовж п'яти діб підшкірне введення мишам препарату «Інкомбівіт» в дозі  $50 \pm 2,6$  мл/кг маси тіла не спричиняє токсичної та негативної дії на організм піддослідних щурів.

### 3.2.2 Дослідження токсичності препарату «Аспір 35»

Результати досліджень препарату «Аспір-35» показали, що одноразове пероральне введення у всіх дозах не спричиняло видимої токсичної дії на організм піддослідних тварин, а також загибелі піддослідних щурів та мишей (табл..3.3).

Таблиця 3.3

#### Результати дослідження гострої пероральної токсичності препарату «Аспір-35» на щурах та мишах

Доза введеного препарату, мг/кг маси тіла	Загибель тварин (загинуло/ загальна кількість в досліді)	
	щури	миші
1250	0/5	0/10
2500	0/5	0/10
5000	0/5	1/10

Впродовж всього дослідження у піддослідних тварин, після одноразового перорального введення препарату «Аспір-35» в дозах 1250, 2500 та 5000

мг/кг маси тіла, не реєстрували якихось специфічних клінічних проявів інтоксикації чи сторонньої дії.

На підставі проведених досліджень, можна зробити висновок, що максимальна доза препарату «Аспір-35», яка не викликає загибелі піддослідних щурів та мишей при одноразовому пероральному введенні (ЛД<sub>0</sub>) є більшою за дозу 5000 мг/кг маси тіла. Відповідно, ЛД<sub>50</sub> препарату при одноразовому пероральному введенні щурам і мишам буде перевищувати дозу 5000 мг/кг маси тіла, а тому препарат «Аспір-35» можна віднести до 4 класу небезпеки згідно до Міжнародного стандарту ГОСТ 12.1.007-76, або до категорії 5 за Міжнародною глобальною класифікацією Global Harmonized System, (GHS).

Вивчення токсичності препарату «Аспір-35» при тривалому підшкірному введенні показало, що введення препарату в дозі 0,5 мл/кг маси тіла (в двадцять п'ять разів збільшеній максимальній терапевтичній дозі передбаченій для лікування молодняку великої рогатої худоби) впродовж 18-денного періоду не впливало на стан і поведінку щурів.

Тварини в межах своєї потреби споживали корм і воду, були рухливі, адекватно реагували на звукові, тактильні і больові подразники. Також не спостерігали (не реєстрували) статистично достовірного впливу препарату «Аспір-35», який вводився підшкірно щурам впродовж 18 діб в дозі 0,5 мл/кг маси тіла на зміну маси щурів під час росту та відносне збільшення маси щурів в порівнянні з початковою масою (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Динаміка зміни маси тіла щурів (г) впродовж 18-денного введення препарату «Аспір-35»**

Термін дослідження, доба	Жива маса щурів (г) в групах тварин при введенні препарату в дозах:	
	0,5 мл/кг	контрольна група
1	294,8±1,9	295,1±2,1
5	296,8±2,4	297,1±2,3
19	301,9±3,2	302,1±2,9



При розтині тварин не спостерігали видимих патологічних змін у внутрішніх органах та тканинах щурів. Також не реєстрували достовірних змін у відносних масових коефіцієнтах внутрішніх органів щурів до маси тіла щурів в кінці дослідження (табл.. 3.5).

Таблиця 3.5

**Масові коефіцієнти внутрішніх органів забитих піддослідних щурів  
( $M \pm m$ ) після підшкірного введення препарату «Аспір-35»**

Внутрішні органи	Групи тварин та дозування препарату «Аспір-35»	
	0,5 мл/кг	контрольна
Печінка	3,34±0,12	3,39±0,10
Легені	0,70±0,02	0,71±0,02
Серце	0,40±0,01	0,41±0,01
Нирки	0,32±0,02	0,33±0,02
Селезінка	0,39±0,02	0,38±0,02

При дослідженні крові відібраної від піддослідних та контрольних щурів також не виявило достовірних змін в гематологічних показниках (Табл. 3.6)

Таблиця 3.6

**Гематологічні показники крові ( $M \pm m$ ) після підшкірного введення  
препарату «Аспір-35» в дозі 0,5 мл/кг маси тіла в порівнянні з  
контрольною групою**

Показники	Групи тварин та дозування		
	0,5 мл/кг	контрольна	
Гемоглобін, г/л	139,10±1,22	138,70±1,83	
Еритроцити, $10^{12}/л$	5,29±0,19	5,28±0,29	
Тромбоцити, $10^9/л$	388,10±27,01	376,30±30,5	
Лейкоцити, $10^9/л$	7,99±0,94	7,69±0,82	
Лейкоцитарна формула, %	Нейтрофіли	26,60±3,37	26,30±1,59
	Моноцити	1,20±0,29	2,00±0,37
	Еозинофіли	0,40±0,44	0,40±0,22
	Лімфоцити	71,80±3,12	72,30±1,48

Таким чином щоденне підшкірне введення препарату «Аспір-35» впродовж 18 діб в дозі 0,5 мл/кг маси тіла не спричиняло токсичної дії на організм щурів.

### 3.2.3. Дослідження імуностимулюючої дії препарату «Інкомбівіт»

В подальшому було проведено дослідження імуностимулюючої дії препарату «Інкомбівіт» (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

#### Вплив препарату «Інкомбівіт» на показники специфічної та неспецифічної резистентності курчат

Показники	Контрольна група	Дослідна група
Кількість імунної птиці, % до вірусу хвороби Ньюкасла	67	94
Кількість імунної птиці, % до вірусу інфекційного бронхіту	54	84
Кількість В-лимфоцитів у крові, %	15	42
Кількість Т-лимфоцитів у крові, %	24	55
Кількість Т-хелперів у крові, %	22	49
Фагоцитарна активність нейтрофілів, од.о.п.	0,020	0,031
Бактерицидна активність сироватки крові, %	31	43
Кількість еритроцитів у крові, $\times 10^{12}/\text{л}$	1,8	2,4
Гемоглобін, г/л	88	105
Загальний білок, г/п	38,8	47,1
Альбуміни, г/п	13,1	14,8
$\alpha$ – глобуліни, г/п	4,7	5,0
$\beta$ – глобуліни, г/п	3,2	3,7
$\gamma$ – глобуліни, г/п	2,2	2,8

У результаті проведених досліджень було встановлено, що використання препарату «Інкомбівіт» згідно запропонованою схемою сприяло стимуляції показників специфічної та неспецифічної резистентності у курчат. Це призвело до збільшення утворення антитіл після вакцинації, підвищивши імунну відповідь проти хвороби Ньюкасла на 27% і інфекційного бронхіту на 30%.

Застосування препарату «Інкомбівіт» також призвело до збільшення кількості В-лімфоцитів у курчат на 27% у порівнянні з контрольною групою, підвищило загальну кількість Т-лімфоцитів на 31%, та підвищило фагоцитарну активність нейтрофілів на 52%. Крім того, було відзначено підвищення бактерицидної активності сироватки крові на 12%, збільшення кількості еритроцитів на 31%, гемоглобіну на 17%,  $\gamma$ -глобулінів на 31%, і загального білка в сироватці крові на 24%. Ці результати свідчать про інтенсивний процес утворення антитіл після вакцинації.

#### **3.2.4 Оцінка впливу препарату «Інкомбівіт» та «Аспір-35» на продуктивність, якість яєць та гематологічні показники сироватки курей-несучок під час літнього сезону**

Після аналізу отриманих даних можна зробити висновок, що найкращі показники були у групі III, де кури отримували обидва дослідних препарати, «Інкомбівіт» і «Аспір-35». У цій групі спостерігалось зниження показника СК (смертність курей) і збільшення несучості та виходу яєць. Важливо відзначити, що зміни відбувалися навіть при застосуванні окремо препарату «Інкомбівіт» (група II). Результати представлені в таблиці 3.8.

Харчова та біологічна цінність яєць значно залежить від їх маси та товщини шкаралупи. У результаті наших досліджень ми виявили значні різниці у масі яєць між дослідними і контрольними групами. Найбільша маса яєць була в курей із групи III, де вони досягали 67,80 г, у порівнянні з контрольною групою, де маса яєць становила 63,40 г, що є різницею в 4,4 г.

**Вплив застосування препаратів «Інкомбівіт» та «Аспір-35» на продуктивність курей-несучок від 42 до 54 тижнів віку**

Групи	СК, г/день	ККК, г кому/г яєць	Виробництво яєць, яйця/місяць	Вихід яєць
I-контрольна	126.08 ± 4.64	2.34 ± 0.01	23.26 ± 1.05	1,413.48 ± 85.26
II-дослідна	110.74 ± 1.63	2.52 ± 0.04	24.13 ± 0.66	1,438.61 ± 62.61
III-дослідна	106.55 ± 4.21	2.67 ± 0.05	25.45 ± 0.68	1,549.09 ± 49.61

СК-споживання корму; ККК- коефіцієнт конверсії корму

За масою білка також були переваги в дослідних групах II та III порівняно з контролем. Маса жовтка також була більшою у яєць курей-несучок з дослідних груп порівняно з контролем.

Використання препаратів «Інкомбівіт» разом з «Аспір-35» призвело до збільшення маси шкаралупи і її зміцнення, і це можна пояснити більшим надходженням кальцію до організму курей-несучок.

Параметр «Одиниця Хау» виявив незначні зміни між контрольною і дослідними групами, але вони були досить невеликі. Найнижчий показник був у контрольній групі I - 83,7 одиниць, в той час як в дослідних групах II та III цей показник становив відповідно 84,1 і 86,5 одиниць.

Також важливо відзначити, що впоювання препарату «Інкомбівіту» в поєднанні з «Аспір-35» курам-несучкам в жаркий літній період привело до підвищення енергетичної цінності яєць, що добре видно з показників таблиці 3.9

Таблиця 3.9

**Вплив «Інкомбівіту» в поєднанні з «Аспір-35» на деякі ознаки якості яєць курей-несучок віком від 42 до 54 тижнів**

Групи	Маса яйця, г	Маса білка, г	Маса жовтка, г	Енергетична цінність яєць, кДж	Товщина шкаралупи, mm	Одиниці Хау
I- контрольна	63,40 ±2,39	34,12 ±2,98	18,84 ±0,72	689,57 ±32,89	0,35 ±0,01	83,7 ±2,36
II- дослідна	66,55 ±1,25	35,19 ±1,78	23,21 ±1,37	739,14 ±33,44	0,36 ±0,01	84,1 ±1,90
III- дослідна	67,80 ±1,57	38,60 ±1,75	20,84 ±0,71	764,04 ±19,59	0,36 ±0,01	86,5 ±1,90

За отриманими результатами можна стверджувати, що вживання дослідних препаратів під час жаркого періоду перешкодило виникненню патологічних змін у гематологічних показниках сироватки крові у курей-несучок (табл. 3.9).

Таблиця 3.10

**Вплив від застосування препарату «Інкомбівіт» в поєднанні з «Аспір-35» на гематологічні показники сироватки крові курей-несучок віком від 42 до 54 тижнів**

Групи	Гематокрит, %	Гемоглобін, g/L	Диференціація білих клітин крові				
			Гетерофіли	Лімфоцити	Моноцити	Базофіли	Еозинофіли
I- контрольна	33,1 ± 0,5	82,6 ±1,3	30,5 ±0,6	55,20 ± 0,3	9,9 ±0,4	1,9 ±0,3	2,5 ±0,4
II- дослідна	35,2 ± 0,5	90,8 ±1,6	23,9 ±0,6	60,9 ±0,3	9,6 ±0,2	2,3 ±0,2	3,3 ±0,4
III- дослідна	35,6 ± 0,5	92,6 ±1,5	21,6 ±0,1	62,9 ± 0,3	9,4 ±0,2	2,4 ±0,2	3,7 ±0,3

Навпаки, всі гематологічні параметри дещо покращилися порівняно із контрольною групою внаслідок взаємодії вітамінів, що містяться в препараті «Інкомбівіт», з ацетилсаліциловою, бурштиною і лимонною кислотами, які входять до складу препарату «Аспір-35».

Аналізуючи отримані результати, можна зауважити, що найкращі показники були в групі III, де використовували обидва дослідних препарати, «Інкомбівіт» і «Аспір-35». В цій групі спостерігалось зниження коефіцієнта конверсії корму (FCR) і відзначалося підвищення продуктивності за кількістю та якістю яєць. Ці позитивні зміни спостерігалися навіть при застосуванні окремо препарату «Інкомбівіт» (група II).

Таким чином, комбінований препарат «Інкомбівіт», який містить жирота водорозчинні вітаміни, мікроелементи та амінокислоти, що нормалізують обмін речовин, підвищують загальну резистентність, покращують продуктивність, збереженість та репродуктивні функції тварин має в своєму складі: лізин, вітамін B4 / холіну хлорид, вітамін B3 / PP / нікотинамід, вітамін D3, цинку сульфат, вітамін B12 / ціанокобаламін, міді сульфат, вітамін B9 / фолієва кислота, вітамін B2 / рибофлавін, вітамін B5 / пантотенова кислота, вітамін B6, вітамін A / ретинол, вітамін E / альфа-токоферолу ацетат, мангану сульфат, Вітамін B1 / тіамін, метіонін, вітамін B7 / біотин, може використовуватися у птахівництві. Метою застосування є стимуляції розвитку, підвищення продуктивності, неспецифічної резистентності, яйценосності, приросту молодняку, покращення стану шкіри та оперення, у періоди підвищеної потреби в поживних речовинах (стресові ситуації, транспортування, проведення ветеринарних заходів, зміна складу корму, високі температури).

Ефективним є використання препарату «Аспір 35» який застосовують свійській птиці (курчата-бройлери, ремонтний молодняк, племінні кури, індики, качки) в якості протизапального, знеболюючого та жарознижувального засобу при патологічних процесах, які супроводжуються гіпертермією, запальним та больовим синдромом різного генезу, включаючи

гарячковий стан, респіраторні і шлунково-кишкові захворювання, синдром ММА (метрит-мастит-агалактія) та тепловий стрес.

Ацетилсаліцилова кислота – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), похідна сполука саліцилату. Головним механізмом дії ацетилсаліцилової кислоти є інактивація ферменту ЦОГ (циклооксигенази), внаслідок чого зменшується продукція медіаторів запалення: простагландинів, простациклінів і тромбоксану. Зниження синтезу простагландинів призводить до зменшення їх впливу на центри терморегуляції, що призводить до зниження температури, підвищеної внаслідок запалення. Зменшує сенсibiliзуючий вплив простагландинів на чутливі до болю нервові закінчення, що зменшує їх чутливість до медіаторів болю. Незворотне пригнічення синтезу тромбоксану А<sub>2</sub> у тромбоцитах зумовлює антиагрегантну дію ацетилсаліцилової кислоти.

Фармакодинаміка ацетилсаліцилової кислоти залежить від добової дози. Малі дози – спричиняють гальмування агрегації тромбоцитів; середні дози забезпечують аналгетичну та жарознижувальну дію; великі дози чинять протизапальну дію.

Бурштинова кислота – ендогенний внутрішньоклітинний метаболіт циклу Кребса, який забезпечує в клітинах організму універсальну енергосинтезуючу функцію. Вона покращує тканинне дихання за рахунок активації транспорту електронів в мітохондріях. Стимулює аеробний гліколіз і синтез АТФ в клітинах. Бурштинова кислота, особливо в поєднанні з лимонною, володіє імуномодулюючими та антистресовими властивостями, підвищує опірність до інфекцій, покращує засвоєння поживних речовин корму, підвищує продуктивність та збереженість тварин і птиць, сприяє покращенню стійкості тварин до теплового стресу.

Лимонна кислота – один із головних елементів циклу Кребса. Це ефективний антистресовий компонент, стимулює утворення хелатних форм кальцію, калію, заліза, цинку та інших мікроелементів у кишечнику, внаслідок чого вони краще засвоюються організмом. Є регулятором

кислотності та каталізатором гідролізу речовин. Лимонна кислота нейтралізує окремі токсини і є універсальним антиоксидантом.

Всі три органічні кислоти (саліцилова, бурштинова і лимонна) приймають участь в регуляції окисно-відновних процесів, білкового, вуглеводного та мінерального обміну, стимулюють роботу печінки, впливають на зсідання крові, проникливість капілярів та формування стероїдних гормонів. Являючись антиоксидантами і антигіпоксантами, вони піддаються трансформації в циклі Кребса та забезпечують клітини вуглекислим газом і енергією за рахунок накоплення АТФ і НАДФ. Анаеробний і анаеробний розклад кислот забезпечує поповнення дефіциту вуглекислого газу в крові, ліквідацію респіраторного алкалозу та посилення глюконеогенезу в організмі. В процесі останнього, молочна і піровиноградна кислоти перетворюються в глюкозу, яка в формі глікогену відкладається в печінці і м'язах. Зазначений процес проходить із значними витратами енергії. Таким чином вони спрямовують теплову енергію організму на синтез глікогену, АТФ і НАДФ, що знижає перегрів тварин. Паралельне охолодження організму відбувається за рахунок розширення капілярів шкіри, яке забезпечує ацетилсаліцилова кислота.

Іони натрію і калію, наявні в препараті, актуалізують синтез білків та підтримують осмотичний тиск в клітинах організму.

Ацетилсаліцилова кислота майже повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові становить 10–20 хвилин. Ступінь зв'язування з білками плазми крові становить 49–70%. На 50 % метаболізується при первинному проходженні через печінку. Утворюється гліцилкон'югат саліцилової кислоти. Виводиться з організму нирками у вигляді метаболітів. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) становить біля 20 хвилин.

Бурштинова кислота, за участю коферменту флавінаденіндинуклеотиду, мітохондріальним ферментом сукцинатдегідрогенази швидко трансформується в фумарову кислоту та далі в інші метаболіти циклу



трикарбонних кислот. Кінцевим продуктом метаболізму бурштинової кислоти в циклі Кребса є двоокис вуглецю і вода.

Лимонна кислота в циклі трикарбонних кислот перетворюється в цитрати та також метаболізується до двоокису вуглецю та води.

## РОЗДІЛ 4

### УЗАГАЛЬНЕННЯ, АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Імунна система птахів дуже нагадує захисні реакції всіх ссавців і може бути розділена на два різних типи: вроджена і адаптивна. Вроджений імунітет це найпростіша система, яку птахи використовують для боротьби з чужорідними антигенами. Адаптивний імунітет – це більш досконала система, яка використовується, коли вроджена імунна система не може захистити від вторгнення патогенів.

Оскільки у курей відсутні інкапсульовані лімфатичні вузли, вони мають розгалужену мережу лімфоїдні тканини, пов'язані зі слизовою оболонкою, такі як лімфоїдні тканини, пов'язані з кишечником, які вистилають кишковий тракт і важливі для нормального функціонування імунної системи. Ці структури добре визначені до вилуплення; проте, подальше дозрівання відбувається в міру впровадження антигенів у структури [94].

Застосування антибіотиків зменшило кількість бактерій певною мірою інфекцій, але це проблематично через розвиток стійкості до антибіотиків [122].

Найпоширенішим завданням кишкового тракту птиці є боротьба з бактеріальними інфекціями. Інфекції, викликані *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* та *Clostridium perfringens* є приблизно одними з найпоширеніших патогенних бактерій, пов'язаних з птахівництвом [79].

Бактеріальні інфекції у птиці є дуже важливою складовою виробництва, які впливають як на добробут тварин, так і на здоров'я та продуктивність тварин. Сплеск розвитку і поширення стійкості до антибіотиків стало головною причиною для занепокоєння [124].

Проведенням мікробіологічного моніторингу було доведено, що ешеріхії склали 63,1% кокова мікрофлора – 22,8% та асоційована мікрофлора – 12,7%.

При проведенні серотипування ешеріхій, виділених у змивах з обладнання, у зразках повітря і у трупах птиці, встановили їх належність до сероварів: O2; O4, O26, O78, O119 та O157. За критеріями системи НАССР ми провели аналіз критичних точок як при отриманні яєць, так і при отриманні м'яса птиці і виявили, що ідентична мікрофлора була ізольована і в цехах із забою птиці та яйцескладі.

При визначенні чутливості ізольованих культур мікроорганізмів до антибактеріальних засобів встановлено, що більше 70 % виділених культур стафілококів резистентні до амоксициліну, доксицикліну, тетрацикліну, тілозину, тіамуліну, цефазоліну та ципрофлоксацину і тільки 30 % культур *S. aureus* виявилися чутливими до ампіциліну, гентаміцину, енрофлоксацину, лінкоміцину та оксациліну. При визначенні антибіотикорезистентності *S. fecalis* установлено, що 46 % досліджених культур резистентні до енрофлоксацину, 34 % - до левоміцетину, 28 % - до норфлоксацину, 23 % - до канаміцину, 22 % - до еритроміцину, 18 % і 17 % - до ампіциліну і гентаміцину відповідно. Кількість резистентних культур *E. coli* до цефалоспоринів коливалася від 65 % до 73 %. Біля 30 % культур були резистентними до амоксициліну, гентаміцину, еритроміцину, енрофлоксацину, канаміцину, норфлоксацину, пеніциліну та стрептоміцину.

Таким чином, дослідження вказують на циркуляцію в птахівничих господарствах збудників бактеріальних інфекцій у яких сформована стійка антибіотикорезистентність. Це вказує на пошук альтернативних методів профілактики заразних хвороб птиці в умовах промислових підприємств.

Зріс інтерес до натуральних кормових добавок, які можуть стимулювати імунну систему домашньої птиці. Деякі дослідження показують, що імуномодуючі препарати можуть відігравати роль у заміні антибіотиків і стимуляції імунної системи [60].

Вітамінні препарати були ефективними у стимулюванні росту курчат-бройлерів і покращенні якості м'яса [62, 108].

У годівлі птиці все частіше використовують корми без хімічних добавок. Оскільки антибіотичні стимулятори росту були дискредитовані асоціаціями споживачів, тому зростає тенденція до складання дієт без синтетичних добавок, ліків і хімічних добавок, і багато вчених присвячені пошуку природних замінників антибіотиків як стимуляторів росту [122].

Результати вивчення гострої токсичної дії препарату «Інкомбівіт» при пероральному введенні мишам та розрахунок  $LD_{50}$  препарату для мишей при оральному введенні за Кербером становили  $7500 \pm 229,95$  мг/кг маси тіла

Одноразове пероральне введення препарату «Інкомбівіт» не викликало токсичних або негативних ефектів на організм дослідних щурів.

Підшкірне введення препарату «Інкомбівіт» мишам у дозі  $50 \pm 2,6$  мл на кілограм маси тіла, як в процесі введення, так і впродовж 10 днів після останнього введення, не викликало жодних негативних реакцій у організмі піддослідних мишей. Додатково не виявлено жодних змін у структурі органів та тканин трьох мишей, які були умертвлені для дослідження, протягом 24 годин після останнього введення препарату.

Дослідженнями встановлено, що максимальна доза препарату «Аспір-35», яка не викликає загибелі піддослідних щурів та мишей при одноразовому пероральному введенні. Вивчення токсичності препарату «Аспір-35» при тривалому підшкірному введенні показало, що введення препарату в дозі 0,5 мл/кг маси тіла (в двадцять п'ять разів збільшеній максимальній терапевтичній дозі передбаченій для лікування молодняка великої рогатої худоби) впродовж 18-денного періоду не впливало на стан і поведінку щурів.

Також не спостерігали (не реєстрували) статистично достовірного впливу препарату «Аспір-35», який вводився підшкірно щурам впродовж 18 діб в дозі 0,5 мл/кг маси тіла на зміну маси щурів під час росту та відносно збільшення маси щурів в порівнянні з початковою масою.

При дослідженні крові відібраної від піддослідних та контрольних щурів також не виявило достовірних змін в гематологічних показниках. Гематологічні показники крові ( $M \pm m$ ) після підшкірного введення препарату «Аспір-35» в дозі 0,5 мл/кг маси тіла в порівнянні з контрольною групою. Таким чином щоденне підшкірне введення препарату «Аспір-35» впродовж 18 діб в дозі 0,5 мл/кг маси тіла не спричиняло токсичної дії на організм щурів.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що використання препарату «Інкомбівіт» згідно запропонованою схемою сприяло стимуляції показників специфічної та неспецифічної резистентності у курчат. Це призвело до збільшення утворення антитіл після вакцинації, підвищивши імунну відповідь проти хвороби Ньюкасла на 27% і інфекційного бронхіту на 30%.

Застосування препарату «Інкомбівіт» також призвело до збільшення кількості В-лімфоцитів у курчат на 27% у порівнянні з контрольною групою, підвищило загальну кількість Т-лімфоцитів на 31%, та підвищило фагоцитарну активність нейтрофілів на 52%. Крім того, було відзначено підвищення бактерицидної активності сироватки крові на 12%, збільшення кількості еритроцитів на 31%, гемоглобіну на 17%,  $\gamma$ -глобулінів на 31%, загального білка в сироватці крові на 24%. Ці результати свідчать про інтенсивний процес утворення антитіл після вакцинації. Після аналізу отриманих даних можна зробити висновок, що найкращі показники були у групі III, де кури отримували обидва дослідних препарати, «Інкомбівіт» і «Аспір-35». У цій групі спостерігалось зниження показника СК (смертність курей) і збільшення несучості та виходу яєць. Важливо відзначити, що зміни відбувалися навіть при застосуванні окремо препарату «Інкомбівіт» (група II).

Харчова та біологічна цінність яєць значно залежить від їх маси та товщини шкаралупи. У результаті наших досліджень ми виявили значні різниці у масі яєць між дослідними і контрольними групами. Найбільша маса

яєць була в курей із групи III, де вони досягали 67,80 г, у порівнянні з контрольною групою, де маса яєць становила 63,40 г, що є різницею в 4,4 г.

За масою білка також були переваги в дослідних групах II та III порівняно з контролем. Маса жовтка також була більшою у яєць курей-несучок з дослідних груп порівняно з контролем. Використання препаратів «Інкомбівіт» разом з «Аспір-35» призвело до збільшення маси шкаралупи і її зміцнення, і це можна пояснити більшим надходженням кальцію до організму курей-несучок. Параметр «Одиниця Хау» виявив незначні зміни між контрольною і дослідними групами, але вони були досить невеликі. Найнижчий показник був у контрольній групі I - 83,7 одиниць, в той час як в дослідних групах II та III цей показник становив відповідно 84,1 і 86,5 одиниць.

Також важливо відзначити, що впоювання препарату «Інкомбівіту» в поєднанні з «Аспір-35» курам-несучкам в жаркий літній період привело до підвищення енергетичної цінності яєць.

За отриманими результатами можна стверджувати, що вживання дослідних препаратів під час жаркого періоду перешкодило виникненню патологічних змін у гематологічних показниках сироватки крові у курей-несучок.

Навпаки, всі гематологічні параметри дещо покращилися порівняно із контрольною групою внаслідок взаємодії вітамінів, що містяться в препараті «Інкомбівіт», з ацетилсаліциловою, бурштиною і лимонною кислотами, які входять до складу препарату «Аспір-35».

Аналізуючи отримані результати, можна зауважити, що найкращі показники були в групі III, де використовували обидва дослідних препарати, «Інкомбівіт» і «Аспір-35». В цій групі спостерігалось зниження коефіцієнта конверсії корму (FCR) і відзначалося підвищення продуктивності за кількістю та якістю яєць. Ці позитивні зміни спостерігалися навіть при застосуванні окремо препарату «Інкомбівіт» (група II).

Органічні кислоти, як альтернатива антибіотикам-стимуляторам росту, відіграють важливу роль у підвищенні рентабельності та безпечності для використання у птахівництві [45, 95]. Використання органічних кислот продемонструвало позитивні ефекти в птахівництві, такі як дезінфекція кормів для попередження зараження патогенними мікроорганізмами, покращення використання живильних речовин і прискорення росту [90, 133].

Негативний вплив високої температури на продуктивність птахів можна звести до мінімуму за рахунок використання відповідних конструкцій птахівника, установки системи охолодження, складу рецептури кормів з урахуванням потреб корму та погодних умов, а також використання електролітів, аскорбінової або ацетилсаліцилової кислоти (АСК) в питній воді [110, 123]. Для мінімізації шкідливого впливу теплового стресу на продуктивність курчат-бройлерів використовувалися різні терапевтичні заходи, такі як аскорбінова кислота, ацетилсаліцилова кислота, [110] хлорид калію (KCl) і бікарбонат натрію (NaHCO) [119].

Індукція імунної толерантності є однією з нещодавніх нових імуномодулюючих стратегій. Ацетилсаліцилова кислота — прототип нестероїдного протизапального препарату. Значна кількість даних, які з'явилися за останні кілька років, ясно свідчить про те, що ацетилсаліцилова кислота може викликати імуномодуляцію. Завдяки декільком механізмам, зокрема, здатність індукувати дендритні клітини (ДК) і активувати Т-регуляторні клітини особливо привабливі з точки зору індукції імунологічної ауто толерантності [85].

На відміну від своїх типових анальгезуючих, жарознижуючих, протизапальних і тантитромботичних клінічних властивостей, АСК також може модулювати вроджені та адаптивні компоненти імунної системи. Різні вчені вказують на те, що ацетилсаліцилова кислота може регулювати генетичну експресію різних цитокінів, а також інгібувати/стимулювати різні імунні клітини, щоб продемонструвати імунодепресивний потенціал проти експериментальних моделей різних аутоімунних захворювань [137, 140].

Одним із найбільш вражаючих доказів на сьогоднішній день є його здатність індукувати імунологічну ауто толерантність за рахунок індукції толерантних властивостей у незрілих підгрупах дендритних клітин у терапевтичних концентраціях [56].

Базуючись на цих фактах, можна припустити, що ацетилсаліцилова кислота, поміж свого протизапального ефекту, може також специфічно інгібувати аутоімунну відповідь.

Лимонна кислота являє собою слабку органічну кислоту і природний консервант, який міститься у всіх тканинах тварин у якості проміжної речовини в окислювальному метаболізмі [44]. Дослідження показали, що додавання лимонної кислоти в раціон птиці дозволяє знизити кількість патогенних кишкових бактерій [68, 73]. Крім того, додавання лимонної кислоти в раціони з низьким вмістом харчових речовин може компенсувати зниження продуктивності птахів [64, 91].

Лимонна кислота збільшує показники росту, покращує морфологію кишечника, зменшує окислювальне пошкодження і підвищує імунітет, в той час як надмірне використання може викликати негативні наслідки. Поліпшення імунного статусу було виявлено густонаселеними імунокомпетентними клітинами у пластинці слизової та підслизової оболонках, а також у корі та мозковій речовині фолікулів бурси в циклі.

Використання препарату «Інкомбівіт» виявило стимулювання як специфічної, так і неспецифічної імунної відповіді та покращення продуктивності росту і якості м'яса. Дієтичні добавки препарату для курчат-бройлерів підвищують фагоцитарну активність макрофагів, що вказує на те, що «Інкомбівіт» може відігравати важливу роль в активації як вродженої, так і адаптованої імунної системи птахів.

Дане дослідження показує, що додавання препаратів до раціону курей, що містять у своєму складі вітамін Е може зменшити деякі фактори, пов'язані з погіршенням якісних характеристик птиці внаслідок впливу високих температур.



## ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення й нове розв'язання наукового завдання з обґрунтування розробки, використання та впровадження імуномодуляторів у птахівництві з метою покращення імунних показників птиці та профілактики бактеріальних хвороб.

2. Моніторинг ризику контамінації бактеріальною мікрофлорою у птахівничих господарствах в різних регіонах України виявив широкий спектр бактеріальної контамінації, який був представлений ешеріхіями (63,1%), представниками родів *Staphylococcus* і *Streptococcus* (22,8%) та *P. aerogenosae*, *Proteus ssp.*, *Klebsiella ssp.*, *Citrobacter ssp.*, *Enterobacter ssp.*, *Yersinia ssp.*, *Campilobacter ssp.*, *Clostridium ssp.* (12,7%).

3. Визначено, що ізольовані культури мікроорганізмів мали стійку антибіоткорезистентність: 70 % культур *S. aureus* резистентні до амоксициліну, доксицикліну, тетрацикліну, тілозину, тіамуліну, цефазоліну та ципрофлоксацину; 17 - 46% *S. fecalis* до енрофлоксацину, левоміцетину, норфлоксацину, канаміцину, еритроміцину, ампіциліну і гентаміцину; 65 % - 73 % резистентні до амоксициліну, гентаміцину, еритроміцину, енрофлоксацину, канаміцину, норфлоксацину, пеніциліну та стрептоміцину.

4. Вивчені фармакотоксикологічні властивості вітамінно-мінерального препарату «Інкомбівіт» та доведено, що одноразове пероральне введення препарату не викликало токсичних або негативних ефектів на організм дослідних щурів. Багаторазове впродовж п'яти діб підшкірне введення мишам препарату «Інкомбівіт» в дозі  $50 \pm 2,6$  мл/кг маси тіла також не спричиняло токсичної та негативної дії на організм піддослідних мишей.

5. Встановлено, що використання препарату «Інкомбівіт» згідно запропонованою схемою сприяло стимуляції показників специфічної та неспецифічної резистентності у курчат. Це призвело до збільшення

утворення антитіл після вакцинації, підвищивши імунну відповідь проти хвороби Ньюкасла на 27% і інфекційного бронхіту на 30%.

6. Доведено, що застосування препарату «Інкомбівіт» викликає інтенсивний процес утворення антитіл після вакцинації що призведе до збільшення кількості В-лімфоцитів у курчат на 27% у порівнянні з контрольною групою, підвищило загальну кількість Т-лімфоцитів на 31%, та підвищує фагоцитарну активність нейтрофілів на 52%. Крім того, підвищується бактерицидна активність сироватки крові на 12%, збільшується кількість еритроцитів на 31%, гемоглобіну на 17%,  $\gamma$ -глобулінів на 31%, і загального білка в сироватці крові на 24%.

7. Обґрунтовано, що новий експериментальний препарат «Аспір-35» на основі ацетилсаліцилової, бурштинової та лимонної кислоти, можна використовувати для профілактики теплового стресу бо він проявляє імуномодулюючу дію на організм птиці.

8. Препарат «Аспір-35» при пероральному одноразовому введенні в дозах 1250, 2500 та 5000 мг/кг маси тіла не викликав загибелі піддослідних щурів та мишей. На цій підставі, препарат «Аспір-35» можна віднести до 4 класу небезпеки згідно до Міжнародного стандарту ГОСТ 12.1.007-76, або до категорії 5 за Міжнародною глобальною класифікацією Global Harmonized System, (GHS), так як ЛД<sub>50</sub> препарату «Аспір-35» при пероральному надходженні буде перевищувати 5000 мг/кг маси тіла.

9. Експериментальний препарат «Аспір-35» в дозі 0,5 мл/кг маси тіла (в двадцять п'ять разів збільшеній максимальній терапевтичній дозі передбаченій для лікування молодняку великої рогатої худоби) при підшкірному введенні впродовж 18 діб не спричиняв негативної та шкодочинної дії на організм піддослідних щурів, не впливав на їх ріст та розвиток, не спричиняв змін відносної маси внутрішніх органів та не призводив до змін гематологічних показників у піддослідних тварин.

10. Доведено, що використання препарату «Інкомбівіт» в поєднанні з «Аспір-35» покращило продуктивність птиці і збільшило енергетичну

цінність яєць. Маса яєць збільшилася на  $4,4 \pm 0,3$  г. Параметр «Одиниця Хау» збільшився на 2,8 одиниці. Також спостерігалось позитивне вплив на біохімічні показники крові, зокрема збільшення загального білка та його фракцій при зниженні рівня холестерину.

## ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. За результатами досліджень розроблено нормативно-технічну документацію для реєстраційного досьє, що дало можливість провести державну реєстрацію препаратів «Інкомбівіт» та «Аспір35» та організувати виробництво цих препаратів НВФ «Бровафарма».

2. На основі матеріалів дисертації розроблені науково-методичні рекомендації «Застосування імуномодуляторів в промисловому птахівництві», призначені для фахівців ветеринарної медицини тваринницьких господарств, бакалаврів, магістрів та аспірантів вищих навчальних закладів зі спеціальності 21 «Ветеринарія» Суми, 2020. 31 с.

3. Результати наукових досліджень рекомендуються до використання при підготовці спеціалістів галузі 21 «Ветеринарія» у закладах вищої освіти України.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Атаман, О. В. (2010). Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях, 512.
2. Бігуняк, Т. В., Чарнош, С. М., & Бігуняк, К. О. (2019). Патогенетичні аспекти первинних імунодефіцитів. *Zbiór artykułów naukowych recenzowanych.*, 43.
3. Біловол, О. М., & Князькова, І. І. (2008). Сучасні імуномодулятори для клінічного застосування. *Внутренняя медицина*, 8.
4. Влізло, В. В., & Віщур, О. І. (2011). Новий клас імуотропних та ад'ювантних препаратів для профілактики захворювань у тварин. *Ветеринарна медицина*, 45–47.
5. Горальський, Л. П., Хомич, В. Т., Кот, Т. Ф., & Гуральська, С. В. (2011). *Анатомія свійських птахів: Навчальний посібник.*
6. Демчук, М. В. (2003). Вимоги до розвитку зоогігієнічної науки в Україні на межі тисячоліть. *Вет. мед. України*, 35–36.
7. Желавський, М. М., Боднар, О. О., Захарова, Т. В., & Шунін, І. М. (2015). Сучасні підходи щодо застосування імуномодуляторів у клінічній ветеринарній практиці. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 69–73.
8. Жила, М. І., Коцюмбас, І. Я., & Стронський, Ю. С. (2013). Основні підходи до вивчення ефективності ветеринарних препаратів імуномодулюючої дії. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького*, 53–59.
9. Закон України: Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів від 14.12. 2009 № 944 [Електронний ресурс]. *Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10>.*

10. Зон, Г. А., Івановська, Л. Б., Зон, Г. А., & Ивановская, Л. Б. (2020). Імунна система птиці. Retrieved from <http://repo.snau.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/9071>
11. Ільїнська, І. Ф., Копосова, І. В., & Ткаченко, І. В. (2007). Загальна характеристика імуномодуляторів та їх класифікації. URL <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2007/ilyinskaya.pdf>.
12. Калюжна, Т. М. (2022). Визначення імуностимулюючої дії препарату інкомбівіт. *Bulletin of Sumy National Agrarian University. The series: Veterinary Medicine*, 19–23. doi:<https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2022.1.3>
13. Калюжна, Т. М., & Фотіна, Г. А. (2020). Study of the toxic effect of the drug «Incombivit». *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 22, 24–28. doi:<https://doi.org/10.32718/nvlvet9904>
14. Калюжна, Т. М. (2018). Вивчення токсичної дії препарату «Інкомбівіт» при багаторазовому введенні. Інститут біології тварин Національної академії аграрних наук України.
15. Коваленко, В. М., Стефанов, О. В., Максимов, Ю. М., & Трахтенберг, І. М. (2001). Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. За ред. чл.-кор. ОВ Стефанова.*—К.: Авіценна, 74–85.
16. Косенко, М. В. (2002). Імунологічний контроль ветеринарних лікарських засобів. *Методичні рекомендації.*—Львів, 22.
17. Косенко, М. В., & Любенко, Я. М. (2001). Імунологічні препарати у ветеринарній практиці. *Вет. мед. Укр*, 22–24.
18. Косенко, М., Коцюмбас, І., & Косенко, Ю. (2004). Контроль впливу ветеринарних лікарських засобів на стан імунітету тварин та ін. *Ветеринарна медицина України*, 43.
19. Коцюмбас, І. Я., Жила, М. І., П'ятничко, О. М., & Шкодяк, Н. В. (2019). Морфофункціональні особливості імунної системи птиці. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту*

ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин, 255–262.

20. Коцюмбас, І. Я., Жила, М. І., Шкодяк, Н. В., & П'ятничко, О. М. (2014). Методи контролю біологічної активності сучасних ветеринарних імуномодуляторів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького*, 165–174.

21. Коцюмбас, І. Я., Малик, О. Г., & Патерега, І. П. (2006). Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів. *Львів: Триада плюс*, 360.

22. Кресюн, В. Й. (2003). Імунотропні лікарські засоби. *Лікування та діагностика*, 31–38.

23. Кудрик, Б. Т., Тихонов, О. І., & Башура, О. Г. (2015). Вивчення вітчизняного фармацевтичного ринку імуномодулювальних препаратів. *Фармацевтичний журнал*, 30–35.

24. Левківський, Д. М., Маслянюк, Р. П., & Сторчак, Ю. Г. (2011). Особливості імунної недостатності, їх діагностичні критерії та принципи імунокорекції. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького*, 13, 212–216.

25. Левченко, В. І., Головаха, В. І., Кондрахін, І. П., Рубленко, М. В., Сахнюк, В. В., Цвіліховський, М. І. (2010). Методи лабораторної клінічної діагностики хвороб тварин.

26. Лизогуб, Л. Ю. (2017). Морфологічні зміни тимусу курчат при різних схемах антибактеріальної терапії. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 11. doi:10.15421/nvlvet7303

27. Маслянюк, Р. Л., Олексюк, І. І., & Божик, Л. Я. (2010). Роль В-лімфоцитів при імунодефіцитах. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького*, 12, 139–145.

28. Маслянюк, Р. П., Гутий, Б. В., & Сілантьєва, Т. З. (2013). Чинники розвитку вторинного імунодефіциту і його корекція. *Науковий вісник*

*Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького, 15, 199–203.*

29. Маслянко, Р. П., Куртяк, Б. М., & Божик, Л. Я. (2010). Імунотропні препарати при інфекційних захворюваннях тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького, 12, 146–151.*

30. Мельник, В. В. (2008). Морфофункціональна характеристика лімфатичних вузлів і селезінки гусей та качок. Ph.D. dissertation, автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук : 16.00.02 «Патологія, онкологія і морфологія тварин», 9-13.

31. Пальчевська, Т. А., Зюзя, Л. О., Козачок, Г. С., Корецька, Т. І., Дендебера, А. С., & Повshedна, І. О. (2018). Бурштинова кислота та її каталітичний синтез. Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин, 34-115.

32. Передера, С. Б., Щербакова, Н. С., Передера, Ж. О., & Маліновська, А. Ю. (2018). Імунна система та епізоотичний процес. *ББК 48 С 91, 60.*

33. Проваторов, Г. В., Проваторова, В. О., & Проваторова, В. А. (2004). Годівля сільськогосподарських тварин. 510.

34. Семенченко, М. (2006). Вплив біологічно активних препаратів на молочну та репродуктивну функцію тварин. *Ефективні корми та годівля, 13.*

35. Тихонов, О. І., Ярних, Т. Г., Олійник, С. В., Кран, О. С., Тихонов, А. И., Ярних, Т. Г., Кран, А. С. (2019). Проблема застосування імунотерапії вторинних імунодефіцитних станів в медичній практиці, 23-97.

36. Ушкалов, В. О. (2011). Положення про захист хребетних тварин, яких використовують в наукових експериментах: метод. рекомендації. *Положення про захист хребетних тварин, яких використовують в наукових експериментах: метод. Рекомендації, 235.*

37. Хвостик, В. П. (2019). Профілактика теплового стресу у птиці. *Птахівництво. Україна, 26–27.*



38.Храбко, М. І., Тесарівська, У. І., Долайчук, О. П., Цап, М. М., & Фаріон, О. В. (2017). Ріст і розвиток самиць F0 і самців F1 щурів та обмінні процеси в крові за дії лимонної кислоти. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 252–257.

39.Хрипун, В. (2001). Годівля птиці. *Годівля птиці*. Пропозиція, 34-45.

40.Чумаченко, В. Ю., Чумаченко, В. В., & Павленко, О. (2004). Дослідження імунної системи. Фактори, що впливають на резистентність тварин. *Ветеринарна медицина України*, 33–36.

41.Шатохін, П. П., Кравченко, С. О., Канівець, Н. С., & Каришева, Л. П. (2016). Вплив ацетилсаліцилової кислоти на стан гепатоцитів поросят за гастроентериту. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, 48–50.

42.Abd El-Hack, M. E., El-Hindawy, M. M., Attia, A. I., & Mahrose, K. M. (2015). Effects of feeding dried distillers grains with solubles with or without enzyme or vitamin E supplementation on productive performance of Hisex Brown laying hens., 25, 5.

43.Abdel-SalamOmar, M. E., YounessEman, R., MohammedNadia, A., Youssef, M. M., OmaraEnayat, A., & SleemAmany, A. (2014). Citric acid effects on brain and liver oxidative stress in lipopolysaccharide-treated mice. *Journal of medicinal food*.

44.Adil, S., Bandy, T., Bhat, G. A., Mir, M. S., Rehman, M., & others. (2010). Effect of dietary supplementation of organic acids on performance, intestinal histomorphology, and serum biochemistry of broiler chicken. *Veterinary medicine international*, 2010.

45.Akter, S., Khan, M. Z., Jahan, M. R., Karim, M. R., & Islam, M. R. (2006). Histomorphological study of the lymphoid tissues of broiler chickens. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*, 4, 87–92.

46.Alagawany, M., Farag, M. R., Abd El-Hack, M. E., & Patra, A. (2017). Heat stress: effects on productive and reproductive performance of quail. *World's Poultry Science Journal*, 73, 747–756.

47. Basta, S., & Alatery, A. (2007). The cross-priming pathway: a portrait of an intricate immune system. *Scandinavian journal of immunology*, *65*, 311–319.
48. Baxter, M. F., Greene, E. S., Kidd, M. T., Tellez-Isaias, G., Orłowski, S., & Dridi, S. (2020). Water amino acid-chelated trace mineral supplementation decreases circulating and intestinal HSP70 and proinflammatory cytokine gene expression in heat-stressed broiler chickens. *Journal of Animal Science*, *98*.
49. Berghof, T. V., van der Klein, S. A., Arts, J. A., Parmentier, H. K., van der Poel, J. J., & Bovenhuis, H. (2015). Genetic and Non-Genetic Inheritance of Natural Antibodies Binding Keyhole Limpet Hemocyanin in a Purebred Layer Chicken Line. (S. R. Singh, Ed.) *PLOS ONE*, *10*. doi:10.1371/journal.pone.0131088
50. Bhatt, P., Shukla, S. K., Wani, M. Y., Tiwari, R., & Dhama, K. (2013). Amelioration of chicken infectious anaemia virus induced immunosuppression by immunomodulator and haematinic supplementation in chicks. *Veterinarski arhiv*, *83*, 639–652.
51. Bhuiyan, M. S., Amin, Z., Bakar, A. M., Saallah, S., Yusuf, N. H., Shaarani, S. M., & Siddiquee, S. (2021). Factor Influences for Diagnosis and Vaccination of Avian Infectious Bronchitis Virus (Gammacoronavirus) in Chickens. *Veterinary Sciences*, *8*, 47. doi:10.3390/vetsci8030047
52. Billiau, A., & Matthys, P. (2001). Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases. *Journal of leukocyte biology*, *70*, 849–860.
53. Blecha, F. (2001). Immunomodulators for prevention and treatment of infectious diseases in food-producing animals. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *17*, 621–633.
54. Broom, L. J., & Kogut, M. H. (2019). Deciphering desirable immune responses from disease models with resistant and susceptible chickens. *Poultry science*, *98*, 1634–1642.
55. Buckland, M., & Lombardi, G. (2009). Aspirin and the induction of tolerance by dendritic cells. *Dendritic Cells*, 197–213.

56. Buckland, M., Jago, C., Fazekesova, H., George, A., Lechler, R., & Lombardi, G. (2006). Aspirin modified dendritic cells are potent inducers of allo-specific regulatory T-cells. *International immunopharmacology*, *6*, 1895–1901.
57. Campbell, J., Donald, J., Simpson, G., & Macklin, K. (2007). Keeping Birds Cool, Costs Down in Summertime Heat. *Auburn University in association with the US poultry and egg association. Iss.*
58. Casteleyn, C., Doom, M., Lambrechts, E., Van Den Broeck, W., Simoens, P., & Cornillie, P. (2010). Locations of gut-associated lymphoid tissue in the 3-month-old chicken: a review. *Avian Pathology*, *39*, 143–150. doi:10.1080/03079451003786105
59. Chae, B. J., Lohakare, J. D., Moon, W. K., Lee, S. L., Park, Y. H., & Hahn, T.-W. (2006). Effects of supplementation of  $\beta$ -glucan on the growth performance and immunity in broilers. *Research in veterinary science*, *80*, 291–298.
60. Chen, H., Yan, F. F., Hu, J. Y., Wu, Y., Tucker, C. M., Green, A. R., & Cheng, H. W. (2017, March). Immune Response of Laying Hens Exposed to 30 ppm Ammonia for 25 Weeks. *International Journal of Poultry Science*, *16*, 139–146. doi:10.3923/ijps.2017.139.146
61. Cho, J. H., Zhang, Z. F., & Kim, I. H. (2013). Effects of single or combined dietary supplementation of  $\beta$ -glucan and kefir on growth performance, blood characteristics and meat quality in broilers. *British Poultry Science*, *54*, 216–221.
62. Chowdhury, V. S., Tomonaga, S., Ikegami, T., Erwan, E., Ito, K., Cockrem, J. F., & Furuse, M. (2014). Oxidative damage and brain concentrations of free amino acid in chicks exposed to high ambient temperature. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, *169*, 70–76.
63. Das, S. K., Islam, K. M., Islam, M. A., & others. (2012). Performance and immunity of broiler due to addition of citric acid in low nutrient diet. *Indian Journal of Animal Sciences*, *82*, 629.
64. Davison, F., Kaspers, B., & Schat, K. A. (2008). *Avian immunology*. doi:10.1080/03079457.2010.508777

65. El-Hack, M. E., Alagawany, M., Mahrose, K. M., Arif, M., Saeed, M., Arain, M. A., Fowler, J. (2019). Productive performance, egg quality, hematological parameters and serum chemistry of laying hens fed diets supplemented with certain fat-soluble vitamins, individually or combined, during summer season. *Animal Nutrition*, 5, 49–55.
66. El-Kholy, M. S., El-Hindawy, M. M., Alagawany, M., Abd El-Hack, M. E., & El-Sayed, S. A. (2018). Use of acetylsalicylic acid as an allostatic modulator in the diets of growing Japanese quails exposed to heat stress. *Journal of thermal biology*, 74, 6–13.
67. El-Kholy, M. S., El-Hindawy, M. M., Alagawany, M., Abd El-Hack, M. E., & El-Sayed, S. A.-G.-H. (2017). Dietary supplementation of chromium can alleviate negative impacts of heat stress on performance, carcass yield, and some blood hematology and chemistry indices of growing Japanese quail. *Biological trace element research*, 179, 148–157.
68. Elnagar, A. (2017). Impact of using organic acids on growth performance, blood biochemical and hematological traits and immune response of ducks (*Cairina moschata*). *Egyptian Poultry Science Journal*, 37, 907–925.
69. Erwan, E., Chowdhury, V. S., Ito, K., & Furuse, M. (2013). Lauroyl-L-aspartate decreased food intake and body temperature in neonatal chicks. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 113, 7–11.
70. Erwan, E., Chowdhury, V. S., Nagasawa, M., Goda, R., Otsuka, T., Yasuo, S., & Furuse, M. (2014). Oral administration of D-aspartate, but not L-aspartate, depresses rectal temperature and alters plasma metabolites in chicks. *Life Sciences*, 109, 65–71.
71. Farghly, M. F., Alagawany, M., & Abd El-Hack, M. E. (2018). Feeding time can alleviate negative effects of heat stress on performance, meat quality and health status of turkey. *British poultry science*, 59, 205–210.
72. Fikry, A. M., Attia, A. I., Ismail, I. E., Alagawany, M., & Reda, F. M. (2021). Dietary citric acid enhances growth performance, nutrient digestibility, intestinal

microbiota, antioxidant status, and immunity of Japanese quails. *Poultry Science*, *100*.

73.Freche, B., Reig, N., & van der Goot, F. G. (2007). The role of the inflammasome in cellular responses to toxins and bacterial effectors. *Seminars in immunopathology*, *29*, pp. 249–260.

74.Frossi, B., De Carli, M., Piemonte, M., & Pucillo, C. (2008). Oxidative microenvironment exerts an opposite regulatory effect on cytokine production by Th1 and Th2 cells. *Molecular immunology*, *45*, 58–64.

75.Funk, P. E., & Palmer, J. L. (2003). Dynamic control of B lymphocyte development in the bursa of Fabricius. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis-english edition-*, *51*, 389–398.

76.Genovese, K. J., He, H., Swaggerty, C. L., & Kogut, M. H. (2013). The avian heterophil. *Developmental & Comparative Immunology*, *41*, 334-340. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dci.2013.03.021>

77.Grogan, K. B., Fernandez, R. J., & Rojo, B. F. (2008). Avian immune system. *Merial, Gainesville, GA, USA.*, 1.

78.Gut, A. M., Vasiljevic, T., Yeager, T., & Donkor, O. N. (2018). Salmonella infection—prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review. *Microbiology*, *164*, 1327–1344.

79.Hieke, A.-S. C., Hubert, S. M., & Athrey, G. (2019, March). Circadian disruption and divergent microbiota acquisition under extended photoperiod regimens in chicken. *PeerJ*, *7*, e6592. doi:10.7717/peerj.6592

80.Hofmann, T., Schmucker, S. S., Bessei, W., Grashorn, M., & Stefanski, V. (2020). Impact of Housing Environment on the Immune System in Chickens: A Review. *Animals*, *10*, 1138. doi:10.3390/ani10071138

81.Hofmann, T., Schmucker, S., Sommerfeld, V., Huber, K., Rodehutschord, M., & Stefanski, V. (2021). Immunomodulatory Effects of Dietary Phosphorus and Calcium in Two Strains of Laying Hens. *Animals*, *11*, 129. doi:10.3390/ani11010129

82. Hubert, S. M., Al-Ajeeli, M., Bailey, C. A., & Athrey, G. (2019, December). The Role of Housing Environment and Dietary Protein Source on the Gut Microbiota of Chicken. *Animals*, *9*, 1085. doi:10.3390/ani9121085
83. Hulzebosch, J. (2005). How to keep your birds cool. *World Poultry*, *21*, 32–4.
84. Hussain, M., Javeed, A., Ashraf, M., Riaz, A., & Mushtaq, M. H. (2012). Aspirin may do wonders by the induction of immunological self-tolerance against autoimmune atherosclerosis. *Medical Hypotheses*, *78*, 171–173.
85. Ibrahim, A. (2001). Battling the heat in the summer months. *Battling the heat in the summer months*. WP.
86. Ilnat, M. (2000). Biological reference materials for quality control of elemental composition analytical data. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, *245*, 65–72.
87. Ike, A. C., Ononugbo, C. M., Obi, O. J., Onu, C. J., Olovo, C. V., Muo, S. O., Omeke, O. P. (2021, January). Towards Improved Use of Vaccination in the Control of Infectious Bronchitis and Newcastle Disease in Poultry: Understanding the Immunological Mechanisms. *Vaccines*, *9*, 20. doi:10.3390/vaccines9010020
88. Indrayan, A. (2023). Personalized statistical medicine. *The Indian journal of medical research*, *157*, 104.
89. Islam, K. M. (2012). Use of citric acid in broiler diets. *World's Poultry Science Journal*, *68*, 104–118.
90. Islam, K. M., Debi, M. R., Haque, R., & Uddin, M. M. (2021). Effect of citric acid in low nutrient diet on growth and bone mineral metabolism of broiler. *Bangladesh Journal of Animal Science*, *50*, 36–42.
91. Juyal, P. D., & Singla, L. D. (2001). Herbal immunomodulatory and therapeutic approaches to control parasitic infection in livestock. *India: Department of Veterinary Parasitology, College of Veterinary Science. Punjab Agricultural University*, 1–8.

92. Kabuki, Y., Shigemi, K., Hamasu, K., Denbow, D. M., & Furuse, M. (2011). Chronic L-tyrosine alters the locomotor activity and brain monoamine levels in Rborovskii hamsters. *Neuroscience letters*, *488*, 45–48.
93. Kajiwarra, E., Shigeta, A., Horiuchi, H., Matsuda, H., & Furusawa, S. (2003). Development of Peyer's patch and cecal tonsil in gut-associated lymphoid tissues in the chicken embryo. *Journal of veterinary medical science*, *65*, 607–614.
94. Kamal, A. M., & Ragaa, N. M. (2014). Effect of dietary supplementation of organic acids on performance and serum biochemistry of broiler chicken. *Nature and Science*, *12*, 38–45.
95. Khenenou, T., Melizi, M., & Benzaoui, H. (2012). Morpho-histological study of the bursa of fabricius of broiler chickens during post-hatching age. *International Journal of Animal and Veterinary Sciences*, *6*, 1131–1133.
96. Kidd, M. T. (2004). Nutritional modulation of immune function in broilers. *Poultry Science*, *83*, 650–657. doi:10.1093/ps/83.4.650
97. Kim, D. K., Kim, C. H., Lamont, S. J., Keeler Jr, C. L., & Lillehoj, H. S. (2009). Gene expression profiles of two B-complex disparate, genetically inbred Fayoumi chicken lines that differ in susceptibility to *Eimeria maxima*. *Poultry science*, *88*, 1565–1579.
98. Kogut, M. H. (2019, April). The effect of microbiome modulation on the intestinal health of poultry. *Animal Feed Science and Technology*, *250*, 32–40. doi:10.1016/j.anifeedsci.2018.10.008
99. Kolberg, N. A., Tikhonov, S. L., Tikhonova, N. V., Moskovenko, N. V., Miftakhutdinov, A. V., & Prosekov, A. Y. (2021). Research possibility of using an enzymatic hydrolyzate of the lymphoid tissue of broiler chickens as an immunomodulator. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, *38*.
100. Kostyuk, I. O., Zhukova, I. O., & Ionov, I. A. (2016). Накопичення вітамінів А і Е в яєчному жовтку та у печінці курчат за різних доз у раціоні курей. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, *18*, 73–77.

101. Kumar, D., Arya, V., Kaur, R., Bhat, Z. A., Gupta, V. K., & Kumar, V. (2012). A review of immunomodulators in the Indian traditional health care system. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *45*, 165–184.
102. Liu, H., Jin, Y., Zhang, R., Ning, Y., Yu, Y., Xu, P., Wang, F. (2022). Recent advances and perspectives on production of value-added organic acids through metabolic engineering. *Biotechnology Advances*.
103. Lu, M., Lee, Y., & Lillehoj, H. S. (2023). Evolution of developmental and comparative immunology in poultry: The regulators and the regulated. *Developmental & Comparative Immunology*, *138*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dci.2022.104525>
104. Mahmoud, U. T., Abdel-Rahman, M. A., & Darwish, M. H. (2014). Effects of propolis, ascorbic acid and vitamin E on thyroid and corticosterone hormones in heat stressed broilers. *Journal of Advanced Veterinary Research*, *4*, 18–27.
105. Meijerhof, R. (2006). The importance of temperature control in optimising chick health. *World Poult*, *22*, 22–23.
106. Mobini, B. (2012). Histological and histochemical studies on the Harderian gland in native chickens. *Veterinarni Medicina*, *57*. doi:10.17221/6308-VETMED
107. Moon, S. H., Lee, I., Feng, X., Lee, H. Y., Kim, J., & Ahn, D. U. (2016). Effect of dietary beta-glucan on the performance of broilers and the quality of broiler breast meat. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, *29*, 384.
108. Mot, D., Timbermont, L., Haesebrouck, F., Ducatelle, R., & Immerseel, F. V. (2014, July). Progress and problems in vaccination against necrotic enteritis in broiler chickens. *Avian Pathology*, *43*, 290–300. doi:10.1080/03079457.2014.939942
109. Naseem, M. T., Naseem, S., Younus, M., Zafar, I. C., Aamir, G., Asim, A., & Akhter, S. (2005). Effect of potassium chloride and sodium bicarbonate supplementation on thermotolerance of broilers exposed to heat stress. *International Journal of Poultry Science*, *4*, 891–895.



110. Ohshima, K., & Hiramatsu, K. (2002). Immunohistochemical localization of three different immunoglobulin classes in the Harderian gland of young chickens. *Tissue and cell*, *34*, 129–133. doi:10.1016/s0040-8166(02)00030-7
111. Ollila, J., & Vihinen, M. (2007). Immunological systems biology: gene expression analysis of B-cell development in Ramos B-cells. *Molecular immunology*, *44*, 3537–3551.
112. Paradowska, M., Dunislawska, A., Siwek, M., & Slawinska, A. (2022). Avian Cell Culture Models to Study Immunomodulatory Properties of Bioactive Products. *Animals*, *12*, 670. doi:10.3390/ani12050670
113. Peralta, M. F., Magnoli, A., Alustiza, F., Nilson, A., Miazzo, R., & Vivas, A. (2017). Gut-associated lymphoid tissue: A key tissue inside the mucosal immune system of hens immunized with Escherichia coli F4. *Frontiers in Immunology*, *8*, 568.
114. Polova, Z. (2018). Study of acute toxicity of a new veterinary drug for intramammary introduction. *EUREKA: Health Sciences*, 51–60.
115. Ricke, S. C., Lee, S. I., Kim, S. A., Park, S. H., & Shi, Z. (2020). Prebiotics and the poultry gastrointestinal tract microbiome. *Poultry Science*, *99*, 670–677. doi:10.1016/j.psj.2019.12.018
116. Rodriguez-Mendez, A. J., Luna-Acosta, J. L., Carranza, M., Harvey, S., Aramburo, C., & Luna, M. (2010). Growth hormone expression in stromal and non-stromal cells in the bursa of Fabricius during bursal development and involution: Causal relationships? *General and Comparative Endocrinology*, *167*, 297–307. doi:10.1016/j.ygcen.2010.03.019
117. Rosenfeld, A. J., & Dial, S. M. (2011). *Clinical pathology for the veterinary team*. John Wiley & Sons.
118. Roussan, D. A., Khwaldeh, G. Y., Haddad, R. R., Shaheen, I. A., Salameh, G., & Al Rifai, R. (2008). Effect of ascorbic acid, acetylsalicylic acid, sodium bicarbonate, and potassium chloride supplementation in water on the

performance of broiler chickens exposed to heat stress. *Journal of Applied Poultry Research*, 17, 141–144.

119. Rubio, L. A. (2019, February). Possibilities of early life programming in broiler chickens via intestinal microbiota modulation. *Poultry Science*, 98, 695–706. doi:10.3382/ps/pey416

120. Şahin, K., Küçük, O. S., Şahin, N., & Ozbey, O. (2001). Effects of dietary chromium picolinate supplementation on egg production, egg quality and serum concentrations of insulin, corticosterone, and some metabolites of Japanese quails. *Nutrition Research*, 21, 1315–1321.

121. Schwartz, B., & Vetvicka, V. (2021).  $\beta$ -glucans as Effective Antibiotic Alternatives in Poultry. *Molecules*, 26, 3560.

122. Shamooun Naseem, M. Y., Anwar, B., Ghafoor, A., Aslam, A., & Akhter, S. (2005). Effect of ascorbic acid and acetylsalicylic acid supplementation on performance of broiler chicks exposed to heat stress. *International Journal of Poultry Science*, 4, 900–904.

123. Shankar, P. R., & Balasubramaniam, R. (2014). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. *Australasian Medical Journal (Online)*, 7, 237.

124. Sheikh, I. S., Bajwa, M. A., Rashid, N., Mustafa, M. Z., Tariq, M. M., Rafeeq, M., Ullah, A. (2020). Effects of Immune Modulators on the Immune Status of Broiler Chickens. *Pakistan Journal of Zoology*, 52. doi:10.17582/journal.pjz/20190519110533

125. Simon, K., Verwoolde, M. B., Zhang, J., Smidt, H., de Vries Reilingh, G., Kemp, B., & Lammers, A. (2016). Long-term effects of early life microbiota disturbance on adaptive immunity in laying hens. *Poultry science*, 95, 1543–1554. doi:10.3382/ps/pew088

126. Simon, M. S. (2003). Reducing heat stress problems. *World Poultry*, 19, 16–17.

127. Song, B., Tang, D., Yan, S., Fan, H., Li, G., Shahid, M. S., Guo, Y. (2021). Effects of age on immune function in broiler chickens. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 12. doi:10.1186/s40104-021-00559-1
128. Sugiharto, S. (2016, June). Role of nutraceuticals in gut health and growth performance of poultry. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, 15, 99–111. doi:10.1016/j.jssas.2014.06.001
129. Sundlof, S. F. (2014). Veterinary Drugs Residues: Veterinary Drugs – General. *Veterinary Drugs Residues: Veterinary Drugs – General*, 35-38. doi:10.1016/b978-0-12-378612-8.00248-1
130. Świątkiewicz, S., Arczewska-Włosek, A., & Józefiak, D. (2014). Immunomodulatory efficacy of yeast cell products in poultry: a current review. *World Poultry Science Journal*, 70, 57–68. doi:10.1017/s0043933914000051
131. Tarek, K., Mohamed, M., Omar, B., & Hassina, B. (2012). Morpho-Histological study of the thymus of broiler chickens during Post-Hashing Age. *Int J Poult Sci*, 11, 78–80.
132. Tollba, A. A., & others. (2010). Reduction of broilers intestinal pathogenic micro-flora under normal or stressed condition. *Egyptian Poultry Science Journal*, 30, 249–270.
133. Tran, P. V., Chowdhury, V. S., Do, P. H., Bahry, M. A., Yang, H., & Furuse, M. (2016). L-Ornithine is a potential acute satiety signal in the brain of neonatal chicks. *Physiology & Behavior*, 155, 141–148.
134. Witkowska, M., & Smolewski, P. (2015). Emerging immunotherapy and strategies directly targeting B cells for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Immunotherapy*, 7, 37–46. doi:https://doi.org/10.2217/imt.14.93
135. Wu, D., Zhang, M., Lu, Y., Tang, S., Kemper, N., Hartung, J., & Bao, E. (2016). Aspirin-induced heat stress resistance in chicken myocardial cells can be suppressed by BAPTA-AM in vitro. *Cell Stress and Chaperones*, 21, 817–827.
136. Yamazaki, R., Kusunoki, N., Matsuzaki, T., Hashimoto, S., & Kawai, S. (2002). Aspirin and sodium salicylate inhibit proliferation and induce apoptosis

in rheumatoid synovial cells. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 54, 1675–1679.

137. Yasuda, M., Tanaka, S., Arakawa, H., Taura, Y., Yokomizo, Y., & Ekino, S. (2002). A comparative study of gut-associated lymphoid tissue in calf and chicken. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 266, 207–217. doi:10.1002/ar.10062

138. Yin, W., Ghebrehiwet, B., Weksler, B., & Peerschke, E. I. (2007). Classical pathway complement activation on human endothelial cells. *Molecular immunology*, 44, 2228–2234.

139. Zhang, L., Bertucci, A. M., Smith, K. A., Xu, L., & Datta, S. K. (2007). Hyperexpression of cyclooxygenase 2 in the lupus immune system and effect of cyclooxygenase 2 inhibitor diet therapy in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 56, 4132–4141.

140. Zhang, X., Calvert, R. A., Sutton, B. J., & Doré, K. A. (2017). IgY: a key isotype in antibody evolution. *Biological Reviews*, 92, 2144–2156.

141. Zuidhof, M. J., Schneider, B. L., Carney, V. L., Korver, D. R., & Robinson, F. E. (2014). Growth, efficiency, and yield of commercial broilers from 1957, 1978, and 2005. *Poultry Science*, 93, 2970–2982. doi:10.3382/ps.2014-04291

## ДОДАТКИ

## Додаток А

### Список праць, опублікованих за темою дисертації

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Scopus:*

1. Shkromada O., Fotina, T., Fotina, H., Sergeychik, T., & **Kaliuzhna, T.** (2023). Effectiveness of the use of probiotics during cultivation broiler chickens. *Scientific Horizons*, 27(1), 9-20. *(Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).*

### *Статті у наукових фахових виданнях України:*

2. **Калюжна, Т.М.,** Фотіна, Г.А. (2020). Вивчення токсичної дії препарату «Інкомбівіт». *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 22, 99, 24-28. *(Здобувачка самостійно провела експериментальні дослідження, проаналізувавши отримані результати й оформила статтю).* <https://doi.org/10.32718/nvlvet9904>

3. **Калюжна, Т.М.** (2022). Визначення імуностимулюючої дії препарату «Інкомбівіт». *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: «Ветеринарна медицина»*, 1 (56), 19-23. <https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2022.1.3> *(Здобувачка виконала експериментальні дослідження, зробила аналіз отриманих результатів та оформила статтю відповідно вимог).*

4. **Калюжна, Т.М.,** Фотіна, Г.А. (2023). Дослідження токсичності Аспір-35. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 25,111, 114. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11118> *(Здобувачка виконала експериментальні дослідження, зробила аналіз отриманих результатів та оформила статтю).*

### *Тези і матеріали конференцій:*

5. **Калюжна Т.М.** Характеристика імуномодуляторів. Матеріали Всеукраїнської всеукраїнської студентської наукової конференції (12-16 листопада 2018р.) Суми, 2018. С. 316

6. **Калюжна, Т. М.** (2018). Вивчення токсичної дії препарату «Інкомбівіт» при багаторазовому введенні. Біологія тварин. Інститут біології тварин НААН України. Львів, 20, 4, 106.

7. **Калюжна, Т. М.** Токсичність ветеринарних препаратів. Матеріали науково-практичної конференції викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ (17-20 квітня 2019 р.) Суми, 2019. С. 180

### **Науково-методичні рекомендації**

8. Фотіна Т.І., Фотіна Г.А., **Калюжна Т.М.** (2020). Науково-методичні рекомендації «Застосування імуномодуляторів в промисловому птахівництві», призначені для фахівців ветеринарної медицини тваринницьких господарств, бакалаврів, магістрів та аспірантів вищих навчальних закладів зі спеціальності 21 «Ветеринарія» Суми. 31 с.



**Додаток Б**  
**Науково-методичні рекомендації**

«Застосування імуномодуляторів в промисловому птахівництві», призначені для фахівців ветеринарної медицини тваринницьких господарств, бакалаврів, магістрів та аспірантів вищих навчальних закладів зі спеціальності 21 «Ветеринарія» (затверджені Вченою радою СНАУ, протокол № 9, від 29.03.2020 року).

Укладачі:

**Фотіна Т.І.** д.вет.н., професор, зав. кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва

**Фотіна Г.А.** д.вет.н., професор кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва

**Каложна Т.М.** аспірант кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва;

## НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

### «Застосування імуномодуляторів в промисловому птахівництві»

Застосування імуномодуляторів в промисловому птахівництві

Дані науково-методичні рекомендації містять основну інформацію про використання імуномодуляторів в птахівництві. Запропонована схема лікування та профілактики інфекційних хвороб з використанням запропонованих препаратів-імуномодуляторів. Призначені для фахівців ветеринарної медицини тваринницьких господарств, бакалаврів, магістрів та аспірантів вищих навчальних закладів зі спеціальності 21 «Ветеринарія»

Рецензенти:

**О.І. Шкромادا**, професор, д.в.н., завідувач кафедри акушерства та хірургії Сумського НАУ,

**О.І. Коваленко**, к.вет.н., доцент, директор Сумської регіональної державної лабораторії Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту прав споживачів.

Відповідальний за випуск: Каложна Т.М. аспірант кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва

Розглянуто та рекомендовано до видання:

Вченою радою факультету ветеринарної медицини СНАУ, протокол № 8 від «4» березня 2020 року.

Вченою радою СНАУ, протокол № 9, від 29.03.2020 року.

**Додаток В**  
**Документація до розроблених препаратів**



РОЗРОБКА ТА ВИРОБНИЦТВО  
ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ  
«НІМЕЦЬКО-УКРАЇНСЬКА НАУКОВО-ВИРОБНИЧА ФІРМА  
«БРОВАФАРМА»

бульвар Незалежності, 18-а, місто Бровари, Київська область, 07400, Україна  
тел./факс: +38 044 599-32-27; e-mail: office@brovafarma.com.ua

[www.brovafarma.com.ua](http://www.brovafarma.com.ua)

**Банківські реквізити:**

п/р 26004185736 в АТ «Райффайзен Банк Аваль», МФО 380805,  
код за ЄДРПОУ 14332579, інд. под. № 143325710067, свідоцтво № 13633290

№ 1211 від 23 листопада 2023 р.

## ДОВІДКА

Підтверджуємо що Каложна Т.В. провела дослідження по до клінічному та клінічному дослідженню препаратів «Інкомбівіт» та «Аспір35» в умовах лабораторії «Ветеринарна фармація» кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва Сумського національного аграрного університету та довела що вони відносяться до 4 класу небезпеки згідно до Міжнародного стандарту ГОСТ 12.1.007-76, або до категорії 5 за Міжнародною глобальною класифікацією Global Harmonized System, (GHS). Використання препарату «Інкомбівіт» в поєднанні з «Аспір-35» покращує продуктивність птиці і збільшує енергетичну цінність яєць. Маса яєць збільшилася на  $4,4 \pm 0,3$  г. Параметр "Одиниця Хау" збільшився на 2,8 одиниці. Також спостерігалось позитивне вплив на біохімічні показники крові, зокрема збільшення загального білка та його фракцій при зниженні рівня холестерину. Крім того препарат мають виражену імуномоделюючу дію. Отримані результати включені в листівку – вкладку та використані при реєстрації препаратів.

Генеральний директор

Андрій СИДЕЛЬНИКІВ



## РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ REGISTRATION CERTIFICATE

Відповідно до Закону України «Про ветеринарну медицину», постанови Кабінету Міністрів України від 21.11.2007 р. № 1349 «Про затвердження положень про державну реєстрацію ветеринарних препаратів, кормових добавок, преміксів та готових кормів» та на підставі експертного висновку 13.02.2019 № 388-К/06, рекомендацій Державної фармакологічної комісії ветеринарної медицини, наказу Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів 04.03.2019 № 135 зареєстровано:

продукт Інкомбівіт

форма Розчин для ін'єкцій

Власник реєстраційного посвідчення:

**ТОВ «БРОВАФАРМА»**

**б-р Незалежності, 18 а, м. Бровари, Київська обл., 07400, УКРАЇНА**

зареєстровано в Україні за № АВ-08267-01-19 від 04.03.2019

Виробник:

**ТОВ «БРОВАФАРМА»**

**б-р Незалежності, 18 а, м. Бровари, Київська обл., 07400, УКРАЇНА**

При будь-якій зміні в реєстраційному досьє власник посвідчення (виробник) повинен повідомити орган реєстрації.

Обов'язкові додатки:

- коротка характеристика препарату (додаток 1);
- листівка-вкладка препарату (додаток 2);
- етикетка (додаток 3).

Реєстраційне посвідчення дійсне до: 03.03.2024

Це посвідчення не є зобов'язанням щодо закупівлі даного продукту.



04.03.2019

**Інкомбівіт**  
(розчин для ін'єкцій)  
листівка-вкладка

**Опис**

Прозора рідина від жовтого до коричнюватого кольору.

**Склад**

1 мл препарату містить діючі речовини:

вітамін А	-15 000 МО,
вітамін D <sub>3</sub>	-7 500 МО,
вітамін Е	- 20,0 мг,
вітамін В <sub>1</sub>	- 10,0 мг;
вітамін В <sub>2</sub>	- 5,0 мг;
вітамін В <sub>6</sub>	- 3,0 мг;
вітамін В <sub>12</sub>	- 0,050 мг;
Д-пантенол	- 25,0 мг;
нікотинамід	- 50,0 мг;
кислота фолієва	- 0,150 мг;
біотин	- 0,125 мг;
холіну хлорид	- 12,5 мг;
лізин	- 7,0 мг;
метіонін	- 5,0 мг;
міді сульфат	- 0,1 мг;
цинку сульфат	- 0,1 мг;
мангану сульфат	- 0,1 мг.

Допоміжні речовини: коліфор ЕL, спирт бензиловий, натрію гідроксид, вода високоочишена.

**Фармакологічні властивості**

**АТС vet класифікаційний код:** QA11JC Вітаміни, інші комбінації.

Інкомбівіт — це комбінований препарат, що вміщує в збалансованому співвідношенні вітаміни, амінокислоти та мікроелементи, які сприяють нормалізації обміну речовин в організмі, підвищенню загальної резистентності, позитивно впливають на продуктивність, збереженість та відтворювальні функції тварин.

*Вітамін А* приймає участь в окисно-відновних реакціях. Гальмуючи активність інсуліну, він впливає на вуглеводний і жировий обмін, а також активізує метаболізм кальцію і магнію, входить до складу ліпідного шару клітинних мембран. Регулює засвоєння кисню в біохімічних процесах. Затримує утворення кератиногіалінових зерен у ліпідному шарі клітинних мембран і підтримує еластичність оболонок клітин. Відіграє важливу роль у взаємодії білків із ліпідами у клітинних мембранах, забезпечує їх функціонування і регулює проникність. Нормалізує функціонування органів зору, шкіри, дихальних шляхів, травного каналу, матки, а також стимулює ряд репродуктивних функцій: сперміо- та оогенез, ріст ембріонів, настання статевої зрілості, синтез статевих гормонів.

*Вітамін D<sub>3</sub>* відіграє провідну роль в обміні кальцію і фосфору, починаючи з моменту всмоктування їх в кишечнику тварин та закінчуючи виведенням з організму, завдяки чому впливає на формування та розвиток скелету. Регулює вміст кальцію і фосфору у крові та кістковій тканині, забезпечує фізіологічне співвідношення їх в організмі, а також впливає на тканинне дихання і окиснення вуглеводів. При зниженні вмісту кальцію у крові тварин вітамін D<sub>3</sub> забезпечує його перехід з кісткової тканини.

*Вітамін Е*, як антиоксидант, регулює окиснення у процесах біосинтезу білка, забезпечує метаболізм АТФ, захищає еритроцити від гемолізу та окиснення, попереджує окиснення жирних кислот, забезпечує стійкість і активність епітелію слизових оболонок репродуктивної системи, травного каналу і кон'юнктиви. У самців регулює сперматогенез та зменшує кількість патологічно

04.03.2019

зміненних сперматозоїдів, запобігає переродженню епітелію сім'яних каналців. У самок поліпшує запліднення і ембріональний розвиток плоду.

**Вітаміни групи В**, як коензими, входять до складу різних ферментів, які беруть участь в обміні вуглеводів, ліпідів, білків, амінокислот, забезпеченні тварин енергією, еритроцитопоезі, синтезі гемоглобіну, процесах тканинного дихання, функціонуванні центральної нервової системи, підтриманні структури шкіри та зору, попередженні жирової інфільтрації печінки.

**Мікроелементи (мідь і манган)** беруть участь у гемопоезі, стимулюють синтез гемо- і міоглобіну, еритроцитопоез, входять до складу ферментів тканинного дихання і системи антиоксидантного захисту, необхідні для формування кісткової тканини. **Цинк** приймає участь в обміні нуклеїнових кислот і синтезі білків. Будучи пов'язаним з дією ферментів, гормонів та частково вітамінів, він значно впливає на основні життєві процеси: кровотворення, розмноження, росту і розвитку організму тварин, вуглеводного та енергетичного обмінів.

**Лізин і метіонін** — незамінні амінокислоти, які входять до складу майже всіх білків, беруть участь у синтезі біологічно активних речовин, гормонів, ферментів, карнітину, холіну, фосфоліпідів, формуванні колагену.

Інкомбівіт нормалізує більшість обмінних процесів в організмі, покращує збереженість та стимулює підвищення продуктивності тварин.

#### **Застосування**

Профілактика та лікування тварин за порушень обміну речовин, гіповітамінозів, рахіту, остеодистрофії, перед- і післяродового залежування, післяродової гіпокальціємії та гіпофосфатемії, артрозу, підтримання відтворної функції, стимуляції продуктивності, росту і розвитку тварин, а також підвищення неспецифічної резистентності.

Застосовують у періоди підвищеної потреби в поживних речовинах, особливо високопродуктивним тваринам в стресових ситуаціях, а також при спадах продуктивності, що появляються внаслідок транспортування, проведення ветеринарних заходів, змін складу корму, високих температур; під час вагітності (у другій половині) і в період лактації, при порушеннях репродуктивної функції; в якості патогенетичної терапії під час лікування респіраторних та шлунково-кишкових захворюваннях; при зменшенні продуктивності та росту тварин.

#### **Дозування**

Вводять препарат внутрішньом'язово або підшкірно один раз на 7-10 діб у дозах:

велика рогата худоба, коні - 10-15 мл на тварину;

телята, лошата, кози і вівці - 5-10 мл на тварину;

ягнята - 5-8 мл на тварину;

свині (масою тіла до 10 кг) - 2-3 мл на тварину;

свині (масою тіла 10-20 кг) - 4-5 мл на тварину;

свині (масою тіла 20-50 кг) - 6-7 мл на тварину;

свині (масою тіла понад 50 кг) - 8-10 мл на тварину;

собаки, коти - 0,3 мл на 5 кг маси тіла;

свійська птиця, голуби - перорально, шляхом випоювання у розрахунку 1 мл

препарату на 5 л питної води.

Тільним коровам та жеребим кобилам з лікувальною метою препарат вводять 3-5 разів до родів та в перші 30-45 діб лактації; поросним свиноматкам, кітним вівцематкам та козяматкам препарат вводять 3-4 рази до родів та в перші 30 діб лактації; птиці — курсом 3-5 діб в період стресових ситуацій.

#### **Протипоказання**

Не змішувати в шприці з іншими препаратами!

Не застосовувати одночасно з кортикостероїдними гормонами, глікозидами та тетрациклінами!

#### **Форма випуску**

Флакони із темного скла або полімерів, які закриті гумовими корками під алюмінієвими обкатками, об'ємом 10, 50, 100 або 250 мл.

04.03.2019

**Зберігання**

У сухому темному місці в упаковці виробника при температурі від 10 до 25 °С.

Термін придатності — 2 роки.

Термін придатності після першого відкриття (відбору) з флакону — 14 діб за умови зберігання у герметично закритій упаковці виробника в сухому темному місці при температурі від 4 до 8 °С.

**Для застосування у ветеринарній медицині!**

**Власник реєстраційного посвідчення і виробник готового продукту**

**ТОВ "БРОВАФАРМА"**

б-р Незалежності, 18 а, м. Бровари, Київська обл., 07400, Україна

КОНТРОЛЬОВАНИЙ  
ПРИМІРНИК № 1



**Додаток Д**  
**Висновок комісії з біоетики**

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з наукової та міжнародної діяльності

Сумського національного аграрного університету,

д. с. н., професор



Юрій ДАНЬКО

» жовтня 2022 р.

## **ВИСНОВОК ЗАСІДАННЯ КОМІСІЇ З БІОЕТИКИ**

**від «6» жовтня 2022 р протокол № 3**

Комісія з біоетики Сумського національного аграрного університету, затверджена рішенням вченої ради СНАУ протокол № 5 від «3» жовтня 2022 р. в складі:

Голова комісії: Шкромада Оксана Іванівна, д.вет.н., професор, завідувач кафедри акушерства та хірургії;

Заступник голови комісії: Хмельничий Леонтій Михайлович, д. с.-г. н., професор, завідувач кафедри генетики, селекції та біотехнології тварин;

Секретар: Чекан Олександр Миколайович, к.в.н., доцент кафедри акушерства та хірургії

Члени комісії:

Касяненко Оксана Іванівна, д. вет. н., професор, завідувач кафедри епізоотології та паразитології;

Петров Роман Вікторович, д.вет.н., професор, завідувач кафедри вірусології, патанатомії та хвороб птиці;

Улько Лариса Григорівна, д. вет. н., професор, завідувач кафедри фармакології, терапії та клінічної діагностики.

Фотіна Ганна Анатоліївна, д. вет. н., професор, професор кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва;

Вивчила матеріали експериментальних досліджень, аспіранта кафедри акушерства та хірургії Калюжній Тетяні Миколаївні на тему: «Обґрунтування використання імуномодуляторів в птахівництві», проведені

на птиці». Експерименти проводились протягом 2018-2022 р.р. на птиці з використанням біоцидів. Птиця піддавалась діагностичним дослідженням, утримувалася в належних умовах та отримували корм згідно раціону.

Кількість тварин у групах була мінімальною для проведення дослідів. При утриманні дослідних тварин дотримувалися основних принципів біоетики, а саме не допускали спраги, недоїдання, голоду, дискомфорту при утриманні та стресу при проведенні досліджень. Тварини не піддавались вимушеній евтаназії.

**Висновок:** Експериментальні дослідження, що викладені в дисертаційній роботі Калюжній Тетяні Миколаївні на тему: «Обґрунтування використання імуномодуляторів в птахівництві», проведені на птиці». ґрунтувалися на принципах моральних цінностей людини, не нанесення шкоди тваринам, милосердя та справедливості до них. При проведенні експериментальних досліджень Калюжна Т.М. за темою дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 212 – Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза, були дотримані всі біоетичні вимоги, згідно Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-ІХ від 14.01.2020.

**Підписи:**

**Голова комісії**



**Оксана ШКРОМАДА**

**Секретар комісії:**



**Олександр ЧЕКАН**