

СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДЕМЯНЕНКО ДЕНИС ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 619.616.98:579.887111:636.5

ДИСЕРТАЦІЯ

**БАКТЕРІАЛЬНА БІОБЕЗПЕКА ХАРЧОВОГО ЯЙЦЯ:
УДОСКОНАЛЕННЯ ВЕТЕРИНАРНО-САНІТАРНИХ ЗАХОДІВ**

21 – Ветеринарна медицина

212 Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і публікацій інших авторів мають посилання на відповідне джерело


Д.В. Демяненко

Науковий керівник: Фотіна Тетяна Іванівна, доктор ветеринарних наук,
професор

Суми – 2023

АНОТАЦІЯ

Демяненко Д.В. Бактеріальна біобезпека харчового яйця: удосконалення ветеринарно-санітарних заходів. 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, Суми, 2023.

Концентрація величезної кількості птиці на обмеженій території закономірно привела до виникнення нових взаємин між організмом птиці і мікроорганізмами. Висока щільність посадки птиці і конвеєрна система технології виробництва сприяє безперервному природному пасажу мікроорганізмів і посиленню їх вірулентних властивостей, причому і сапрофітні мікроорганізми набувають патогенних властивостей. Тому контроль за мікробною контамінацією довкілля в зоні мешкання птиці – найважливіше завдання ветеринарної санітарії.

Особливо важливе значення в організації заходів по охороні здоров'я птахів надається питанням ветеринарної санітарії і розробки нових високоефективних і екологічно чистих дезінфікуючих речовин .

В зв'язку з цим розробка і впровадження нових екологічно чистих дезінфікуючих препаратів, що мають пролонговану бактерицидну дію, більшою мірою відповідають сучасним вимогам; є дуже актуальним завданням.

Курячі яйця за поживністю і смаковою якістю мають провідні позиції серед продуктів харчування. Останнім часом в нашій країні спостерігається інтенсивний розвиток птахівничої галузі. Сьогодні багато країн визнають проблему якості одним із пріоритетних напрямків своєї діяльності. Безпечність харчових продуктів пов'язана з наявністю небезпечних чинників у харчових продуктах на момент споживання. Стурбованість щодо

безпеки та якості харчових продуктів відчувається значною мірою в усьому світі.

Особливу біологічну небезпеку для здоров'я споживача несуть продукти тваринного походження, контаміновані такими мікроорганізмами як *Salmonella spp.*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* та ін. Хвороби харчового походження, викликані мікробіологічними факторами ризику, становлять значну і зростаючу проблему суспільної охорони здоров'я. Значним джерелом бактеріального обсіменіння харчових яєць у процесі їх виготовлення є низький санітарний стан приміщень, обладнання, апаратури, інвентарю та спецодягу робітників, який може бути забруднений мікрофлорою. Постає проблема визначення факторів, що впливають на санітарну якість та безпеку продуктів птахівництва; удосконалення системи ветеринарно-санітарного контролю та вивчення джерел бактеріального обсіменіння продуктів птахівництва. Одним з визначальних факторів, що впливає на біобезпеку харчового яйця, є автоматизація системи яйцезбору, сортування та пакування.

В Україні є птахогосподарства, в яких впроваджено автоматизовані системи сортування та пакування харчового яйця без участі людини (Triotec, Big Dutchman, Stalkaat, Sime-Tek, EXN 3000 і ORACION 6000), але в багатьох господарствах на даний час залишається ручне сортування та пакування.

Мета і задачі досліджень. Метою досліджень було теоретичне узагальнення й нове розв'язання наукового завдання з розробки інноваційних технологій профілактики бактеріальних хвороб птиці та отримання якісного та безпечного харчового яйця згідно принципів системи HACCP.

Для досягнення поставленої мети було сформульовано завдання:

1. Моніторинг ризику контамінації умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою на всіх етапах виробництва курячого харчового яйця.

2. Проаналізувати систему критичних контрольних точок (ККТ) за принципом НАССР у яєчному виробництві в Україні та виявити слабкі ланки щодо бактеріальної біобезпеки виробництва курячого харчового яйця.

3. Визначити ефективність нового йодвмісного засобу для дезінфекції системи водопостачання в умовах птахопідприємства.

4. Дослідити антимікробну активність сполук групи 1,2,4 тріазолів як альтернативи антибіотикам щодо ізольованих штамів бактеріальних контамінантів в рамках боротьби з антибіотикорезистентністю умовно-патогенних та патогенних бактерій за виробництва харчового яйця.

5. Вивчити вплив засобів на основі органічних кислот на яєчну продуктивність, збереженість поголів'я та рівень бактеріальної контамінації курячого харчового яйця.

6. Визначити рівень бактеріальної контамінації курячого харчового яйця за автоматизованого та ручного сортування і пакування.

7. Провести визначення стрес-протекторних властивостей у сполуки групи 1,2,4 тріазолів на моделі гострого теплового та імобілізаційного стресу.

8. Розробити виробничу схеми керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця.

Наукова новизна одержаних результатів. Представлено нове розв'язання наукового завдання з розробки інноваційних технологій профілактики бактеріальних хвороб птиці та отримання якісного та безпечного харчового яйця згідно принципів системи НАССР. Вперше в Україні систематизовано та встановлено критичні контрольні точки (ККТ) за принципом системи НАССР у яєчному виробництві, розроблено виробничу схему керування ризиками бактеріологічної біобезпеки харчового яйця.

Уперше розроблено та експериментально підтверджено ефективність нового дезінфекційного засобу «Комбійод» на основі повідон-йоду, що проявляє бактерицидну дію та є рекомендованим для дезінфекції системи водопостачання птахофабрики у концентрації у 0,2 % за експозиції 2 години.

Уперше досліджено нові синтезовані сполуки S-похідні біс-1,2,4-тріазолу (2a, 4a, 5b, 6a, 10a), що проявляють бактерицидну дію в концентрації 10 мг/мл відносно *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella pullorum*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* O2, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium perfringens*.

Експериментально підтверджено, що автоматичне сортування та пакування яйця є одним з значущих факторів бактеріальної біобезпеки харчового яйця, забезпечує кращі мікробіологічні показники безпечності яйця курячого харчового та обґрунтовує необхідність повного переходу до автоматизації виробничих процесів за виробництва харчового яйця в Україні.

Наукова новизна засвідчена позитивним рішенням УкрНОІВІ про державну реєстрацію корисної моделі для отримання патенту України. Фотіна Т.І., Березовський А.В., Назаренко С.М., Ващик Є.В., Демяненко Д.В. Спосіб дезінфекції системи водопостачання для напування тварин та птиці. Рішення про державну реєстрацію корисної моделі. Висновок про відповідність заявки на корисну модель формальним вимогам. Реєстраційний номер заявки u 2022 04458 від 07.04.23.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених дисертаційних досліджень є складовими настанови щодо використання та нормативно-технічної документації з офіційної реєстрації та впровадження до серійного виробництва в НФВ «Бровафарма» засобів «Комбійод».

Розроблено та запропоновано у птахівничих господарствах виробничу схему керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця в умовах птахофабрик закритого типу з використанням запропонованих дезінфекційного, протимікробного, стреспротективного засобів.

Результати досліджень використовуються у навчальному процесі та науково-дослідній роботі студентів за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» факультетів ветеринарної медицини Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького,

Сумського національного аграрного університету й Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

Результати власних досліджень. У дисертації наведено теоретичне узагальнення й нове розв'язання наукового завдання з розробки інноваційних технологій профілактики бактеріальних хвороб птиці та отримання якісного та безпечного харчового яйця згідно принципів системи НАССР. Проведено моніторинг ризику бактеріальної контамінації на всіх етапах виробництва курячого харчового яйця, вивчено антимікробну активність дезінфектантів, фармакологічну дію засобів на основі органічних кислот, сполук групи 1,2,4-тріазолів, встановлено критичні контрольні точки (ККТ) за принципом системи НАССР у яєчному виробництві, розроблено виробничу схему керування ризиками бактеріологічної біобезпеки харчового яйця.

Моніторинг ризику бактеріальної контамінації протягом технологічного процесу указує на присутність бактеріологічних ризиків на всіх етапах виробництва курячого харчового яйця: виявлено спектр бактеріальної контамінації, що був представлений умовно-патогенною мікрофлорою: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *C. jejuni*, *Streptococcus spp.*, *S. aureus*. Бактерій роду *Salmonella*, що представляють найбільшу небезпеку для споживача та поголів'я птиці, виділено не було.

Новий засіб «Комбійод» на основі повідон-йоду виробництва ТОВ «БРОВАФАРМА» (Україна) проявляє бактерицидну дію та є ефективним для дезінфекції системи водопостачання птахофабрики у концентрації у 0,2 % за експозиції 2 години.

Синтезовані нові сполуки S-похідні біс-1,2,4-тріазолу (2a, 4a, 5b, 6a, 10a) проявляють бактерицидну дію в концентрації 10 мг/см³ відносно *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella pullorum*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* O2, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium perfringens*.

Застосування кормової добавки «БАКЦИНОЛ» методом випоювання з питною водою курсом 5 днів сприяло відновленню збереженості промислового стада в середньому на 1,1%, підвищенню інтенсивності яйценосності на 1,6 %, зростанню споживання кормів на 1,3 г/гол, зменшенню інтенсивності та частоти проявів патологічних процесів: гепатодистрофії – на 3,95 %, сальпінгіти – 1,05 %, оваріїти – 1,55 %, катаральні ентерити – на 3,5 %, вісцеральна форма подагри – 1,05 %; зміні рН води в кислий бік на 1,55, зміні рН травного тракту птиці в кислий бік – на 1,9; зменшенню МАФАНМ – на $0,85 \times 10$ КУО в 1,0 г. В контрольних групах суттєвої зміни показників не встановлено (0,1-0,2%).

Спектр бактеріальної мікрофлори шкаралупи харчового яйця різних торгових марок виробників з ручним сортуванням та пакуванням з торгової мережі Сумської області представлений переважно мікроорганізмами: *Streptococcus spp.* – 12% від числа досліджених проб, *E. faecalis* – 34 %, *P. aeruginosa* – 11 % та спорових бактерій роду *Bacillus* (*B. subtilis*) – 43 %. З поверхні яйця за автоматичного сортування та пакування ізольовано тільки *B. subtilis*. Встановлення показника МАФАНМ в продукції підприємств з автоматизованим сортуванням та пакуванням на 34 % нижчим у порівнянні до такого за умов ручного сортування та пакування підтверджує, що автоматичне сортування та пакування яйця є одним з значущих факторів бактеріальної біобезпеки харчового яйця, забезпечує кращі мікробіологічні показники безпечності яйця курячого харчового та обґрунтовує необхідність повного переходу до автоматизації виробничих процесів за виробництва харчового яйця в Україні.

Введення сполуки «АСП-34» сприяє підвищенню показнику однорідності в стаді за живою вагою на 1,2 % у порівнянні до такого за введення референс засобу «Цианофор», на 3,7 % – відносно групи позитивного контролю та на 3,4 % – групи негативного контролю. Застосування дослідної сполуки «АСП-34» сприяє нормалізації коефіцієнту конверсії корму: сприяє зниженню конверсії корму на 6,00% порівняно до

референтного засобу «Цианофор», що відповідно, зменшує витрати на виробництво та підвищує економічну ефективність.

Дія сполуки «АСП-34» на організм птиці в дозі 100 мг/кг сприяє покращенню показників яєчної продуктивності: встановлено підвищення індексу продуктивності на 5,10 % порівняно до групи негативного контролю, на 8,84 % до групи позитивного контролю та на 3,38 % – до групи з референтним зразком, підвищення показнику інтенсивності яйценосності на 4,3% відносно групи негативного контролю, на 7,2% – позитивного контролю та на 2,9 % – у порівнянні до групи з референтним зразком. Введення дослідної сполуки «АСП-34» сприяє покращенню стану шкаралупи яєць. Товщина шкаралупи збільшилась в дослідній групі за введення сполуки «АСП-34» на 14,3 % відповідно до групи негативного контролю, на 6,7 % – до групи референс зразку та на 10,3 % – до групи позитивного контролю; кількість пошкоджених (розбитих, розчавлених) яєць зменшилась на 3,56% відповідно до групи негативного контролю, на 2,22 % – до групи з референс зразком та на 2,04 % – до групи позитивного контролю.

Результати дослідження демонструють наявність вірогідних стрес-протекторних властивостей у речовини «АСП-34» на моделі гострого теплового та іммобілізаційного стресу у курей: відзначено вірогідне зменшення маркерів перикисного окиснення ліпідів в сироватці та печінці птиці, що вказує на наявність опосередкованих антиоксидантних та мембранопротекторних властивостей засобу.

Введення на тлі теплового та іммобілізаційного стресу сполуки «АСП-34» виразно зменшує прояв патологічних змін у цитоархітектоніці органу у вигляді руйнації балкового рисунку, гідропічно-ліпідній дистрофії гепатоцитів, порушень мікроциркуляції, сприяє відновленню печінкової паренхіми, тобто оказує гепатопротективну дію. За виразністю протекторного впливу на гістологічний стан печінкової паренхіми на даній експериментальній моделі досліджена сполука «АСП-34» не поступається

референс-препарату «Цианофор». Введення «АСП-34» знижує ступень стресорного пошкодження печінки наприкінці стадії тривоги стрес-реакції.

На основі створеного списку ККТ розроблено виробничу схему керування ризиками бактеріологічної біобезпеки харчового яйця за принципами НАССР, яка передбачає процедури моніторингу даних технологічних параметрів на предмет перевищення критичних меж встановлених небезпек, попереджувальні і корегувальні дії. ККТ включають технологічні етапи: посадка та утримання добового молодняку, контроль дорощування ремонтного молодняку та переведення на промислове відділення, стан здоров'я промислового стада (дезінфекція приміщень, санація системи водопостачання, контроль виробництва кормів, гігієна обслуговуючого персоналу); виробництво яйця на промисловому відділенні (автоматичне сортування та пакування яйця), цех сертифікації яйця, вихідний контроль готової продукції.

Ключові слова: бактеріальна біобезпека харчового яйця, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp*, *C. Jejuni*, *Streptococcus spp.*, бактеріози птиці, кури-несучки, дезінфектанти, «Комбійод», похідні 1,2,4 тріазолів, схема керування ризиками бактеріальної біобезпеки, ККТ, НАССР.

ANNOTATION

Demyanenko D.V. Bacterial biosafety of edible eggs: improvement of veterinary and sanitary measures. Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 212 Veterinary hygiene, sanitation and expertise. – Sumy National Agrarian University, Sumy, 2022.

The concentration of a huge number of birds in a limited area naturally led to the emergence of new relationships between the bird's organism and microorganisms. The high density of poultry planting and the conveyor system of

the production technology contribute to the continuous natural passage of microorganisms and the strengthening of their virulent properties, and saprophytic microorganisms also acquire pathogenic properties. Therefore, control of microbial contamination of the environment in the bird's habitat is the most important task of veterinary sanitation.

Veterinary sanitation and the development of new highly effective and environmentally friendly disinfectants are of particular importance in the organization of measures to protect the health of birds.

In this regard, the development and introduction of new environmentally friendly disinfectants with a prolonged bactericidal effect meet modern requirements to a greater extent; is a very urgent task.

Chicken eggs have a leading position among food products in terms of nutrition and taste. Recently, intensive development of the poultry industry has been observed in our country. Today, many countries recognize the problem of quality as one of the priority areas of their activity. The safety of food products is related to the presence of dangerous factors in food products at the time of consumption. Concerns about food safety and quality are felt to a large extent around the world.

Products of animal origin, contaminated with such microorganisms as *Salmonella spp*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, etc., pose a special biological danger to the health of the consumer. Foodborne diseases caused by microbiological risk factors are a significant and growing public health problem. A significant source of bacterial insemination of edible eggs in the process of their production is the low sanitary condition of the premises, equipment, apparatus, inventory and workers' overalls, which may be contaminated with microflora. The problem arises of determining the factors affecting the sanitary quality and safety of poultry products; improving the system of veterinary and sanitary control and studying the sources of bacterial insemination of poultry products. One of the determining factors affecting the biosafety of edible eggs is the automation of the egg collection, sorting and packaging system.

In Ukraine, there are poultry farms that have implemented automated systems for sorting and packing edible eggs without human intervention (Triotec, Big Dutchman, Stalkaat, Sime-Tek, EXN 3000 and ORACION 6000), but in many farms manual sorting and packing is currently still in place.

Purpose and tasks of research. The purpose of the research was a theoretical generalization and a new solution to the scientific task of developing innovative technologies for the prevention of bacterial diseases in poultry and obtaining high-quality and safe edible eggs according to the principles of the HACCP system.

To achieve the goal, the task was formulated:

1. Monitoring of the risk of contamination with opportunistic and pathogenic microflora at all stages of chicken egg production.
2. To analyze the system of critical control points (CCP) based on the principle of HACCP in egg production in Ukraine and to identify weak links in the bacteriological biosafety of chicken food egg production.
3. To determine the effectiveness of a new iodine-containing agent for disinfection of the water supply system in the conditions of a poultry enterprise.
4. To investigate the antimicrobial activity of compounds of the group of 1,2,4 triazoles in vivo and in vitro as an alternative to antibiotics against isolated strains of bacterial contaminants in the framework of the fight against antibiotic resistance of opportunistic and pathogenic bacteria in the production of edible eggs.
5. To study the effect of means based on organic acids on egg productivity, the preservation of livestock and the level of bacterial contamination of chicken edible eggs.
6. To determine the level of bacterial contamination of chicken edible eggs during automated and manual sorting and packaging.
7. Determine the stress-protective properties of compounds of the 1,2,4 triazole group on the model of acute thermal and immobilization stress.
8. Develop production schemes for managing the risks of bacteriological biosafety of edible eggs.

Scientific novelty of the obtained results. A new solution to the scientific task of developing innovative technologies for the prevention of bacterial diseases of poultry and obtaining high-quality and safe edible eggs according to the principles of the HACCP system is presented. For the first time in Ukraine, critical control points (CCP) were systematized and established based on the principle of the HACCP system in egg production, and a production scheme for managing the risks of bacteriological biosafety of edible eggs was developed.

For the first time, the effectiveness of the new disinfectant «Kombiod» based on povidone-iodine was developed and experimentally confirmed, which has a bactericidal effect and is recommended for disinfection of the water supply system of poultry farms in a concentration of 0.2% for 2 hours of exposure.

For the first time, new synthesized compounds S-derivatives of bis-1,2,4-triazole (2a, 4a, 5b, 6a, 10a) have been studied, which exhibit a bactericidal effect at a concentration of 10 mg/ cm³ against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella pullorum*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* O2, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium perfringens*.

It has been experimentally confirmed that automatic sorting and packaging of eggs is one of the significant factors of bacterial biosafety of edible eggs, provides better microbiological indicators of the safety of edible chicken eggs and justifies the need for a complete transition to automation of production processes for the production of edible eggs in Ukraine.

Scientific novelty is evidenced by the positive decision of the UKRNOIVI on the state registration of a useful model for obtaining a patent of Ukraine. Fotina T.I., Berezovskyi A.V., Nazarenko S.M., Vaschyk E.V., Demyanenko D.V. The method of disinfection of the water supply system for watering animals and poultry. Decision on state registration of a utility model. Conclusion on compliance of the utility model application with formal requirements. Application registration number u 2022 04458 dated 04/07/23.

Practical significance of the obtained results. The results of the dissertation research are the components of the guidelines for the use and regulatory and technical documentation for official registration and introduction to serial production at the Brovafarm NFV of Kombiyod products.

A production scheme for managing the risks of bacterial biosafety of edible eggs in the conditions of closed poultry farms with the use of the proposed disinfectant, antimicrobial, stress-protective means was developed and proposed in poultry farms.

The research results are used in the educational process and research work of students in specialty 211 «Veterinary Medicine» of the Faculty of Veterinary Medicine of the Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after S. Z. Gzhitskyi, Sumy National Agrarian University and Dnipro State Agrarian and Economic University.

The results of own research. The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to the scientific task of developing innovative technologies for the prevention of bacterial diseases in poultry and obtaining high-quality and safe edible eggs according to the principles of the HACCP system. The risk of bacterial contamination was monitored at all stages of the production of chicken edible eggs, the antimicrobial activity of disinfectants, the pharmacological effect of agents based on organic acids, compounds of the 1,2,4 triazole group were studied, critical control points (CCP) were established according to the principle of the HACCP system in egg production, a production scheme for managing the risks of bacteriological biosafety of edible eggs was developed.

Monitoring of the risk of bacterial contamination during the technological process indicates the presence of bacteriological risks at all stages of chicken edible egg production: the spectrum of bacterial contamination was revealed, which was represented by opportunistic microflora: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *C jejuni*, *Streptococcus spp.*, *S. aureus*.

Bacteria of the genus *Salmonella*, which represent the greatest danger for the consumer and poultry, were not isolated.

The new povidone-iodine-based «Kombiod» product produced by BROVAPHARMA LLC (Ukraine) has a bactericidal effect and is effective for disinfecting the water supply system of a poultry farm at a concentration of 0.2 % for 2 hours of exposure.

Synthesized new compounds S-derivatives of bis-1,2,4-triazole (2a, 4a, 5b, 6a, 10a) have a bactericidal effect at a concentration of 10 mg/ml against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella pullorum*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* O2, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium perfringens*.

The use of the feed additive «BACTINOL» by the method of drinking with drinking form for a course of 5 days contributed to the restoration of the preservation of the industrial herd by an average of 1.1%, an increase in the intensity of egg production by 1.6%, an increase in feed consumption by 1.3 g/gal, a decrease in the intensity and frequency of manifestations of pathological processes: hepatodystrophy – 3.95 %, salpingitis – 1.05 %, ovariitis – 1.55 %, catarrhal enteritis – 3.5 %, visceral form of gout – 1.05 %; a change in the pH of water to an acidic side by 1.55, a change in the pH of the digestive tract of a bird to an acidic side by 1.9; reduction of MAFAnM – by 0.85×10 CFU in 1.0 g. No significant changes in indicators were found in the control groups (0.1-0.2%).

The spectrum of the bacterial microflora of the eggshell of different brands of manufacturers with manual sorting and packaging from the retail network of the Sumy region is represented mainly by microorganisms: *Streptococcus spp.* – 12 % of the number of examined samples, *E. faecalis* -34 %, *P. aeruginosa* – 11 % and spore bacteria of the genus *Bacillus* (*B. subtilis*) – 43 %. Only *B. subtilis* was isolated from the egg surface during automatic sorting and packaging. The establishment of the MAFAnM index in the products of enterprises with automated sorting and packaging is 34 % lower compared to that under manual sorting and packaging conditions, confirms that automatic sorting and packaging of eggs is one

of the significant factors of bacterial biosafety of food eggs, provides better microbiological indicators of chicken egg safety of food and justifies the need for a full transition to the automation of production processes for the production of edible eggs in Ukraine.

The introduction of the compound «ASP-34» will lead to an increase in the homogeneity index in the herd by live weight by 1.2 % compared to the one after the introduction of the reference agent «Cyanophor», by 3.7 % – relative to the positive control group and by 3.4 % – negative control group. The use of the experimental compound «ASP-34» contributes to the normalization of the feed conversion ratio: it contributes to a decrease in feed conversion by 6.00 % compared to the reference agent «Cyanophor», which, accordingly, reduces production costs and increases economic efficiency.

The effect of the compound «ASP-34» on the body of the bird at a dose of 100 mg/kg contributes to the improvement of egg productivity indicators: an increase in the productivity index was established by 5.10 % compared to the negative control group, by 8.84 % compared to the positive control group and by 3.38 % – compared to the group with the reference sample and an increase in the intensity of oviposition by 4.3 % compared to the negative control group, by 7.2 % – to the positive control and by 2.9 % – compared to the group with the reference sample. The introduction of the research compound «ASP-34» helps to improve the condition of the eggshell. The thickness of the shell increased in the experimental group after the introduction of the compound «ASP-34» by 14.3 % compared to the negative control group, by 6.7 % to the reference sample group and by 10.3 % to the positive control group; the number of damaged (broken, crushed) eggs decreased by 3.56 % compared to the negative control group, by 2.22 % to the reference sample group and by 2.04 % compared to the positive control group.

The results of the study demonstrate the presence of probable stress-protective properties of the substance «ASP-34» in the model of acute thermal and immobilization stress in chickens: a probable decrease in markers of peroxidic

oxidation of lipids in the serum and liver of poultry was noted, which indicates the presence of mediated antioxidant and membrane-protective properties of the agent.

The introduction of the compound «ASP-34» against the background of heat and immobilization stress clearly reduces the manifestation of pathological changes in the cytoarchitectonics of the organ in the form of the destruction of the beam pattern, hydropic-lipid dystrophy of hepatocytes, microcirculation disorders, promotes the restoration of the liver parenchyma, i.e. has a hepatoprotective effect. In terms of the expressiveness of the protective effect on the histological state of the liver parenchyma in this experimental model, the studied compound «ASP-34» is not inferior to the reference drug «Cyanofor». Administration of «ASP-34» reduces the degree of stress damage to the liver at the end of the anxiety stage of the stress reaction.

On the basis of the created list of KKT, a production scheme for managing the risks of bacterial biosafety of food eggs according to HACCP principles was developed, which provides for procedures for monitoring these technological parameters for exceeding the critical limits of established dangers, preventive and corrective actions. KKT includes technological stages: planting and keeping day-old young, control of rearing of repair young and transfer to the industrial department, state of health of the industrial herd (disinfection of premises, sanitation of the water supply system, control of fodder production, hygiene of service personnel); egg production at the industrial department (automatic egg sorting and packaging), egg certification shop, output control of finished products.

Key words: bacterial biosafety of edible eggs, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp*, *C. Jejuni*, *Streptococcus spp.*, poultry bacteriosis, laying hens, disinfectants, «Kombiod», derivatives 1, 2,4 triazoles, bacterial biosafety risk management scheme, CCP, HACCP.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Scopus:

1. Safonov, A. , Demianenko, D. , Vashchyk, Y. , Larianovska, Y. , Lytkin, D. , Shcherbyna, R. , Ocheretniuk, A. & Romanova, S. (2022). Histological study of a corrective influence of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4h-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate on the state of rats liver under conditions of acute immobilization stress . *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 46 (2), 330-341 . DOI: 10.33483/jfpau.1012893. <https://dergipark.org.tr/en/pub/jfpanu/issue/70048/1012893> (Здобувач приймав участь в експериментальних дослідженнях, аналізі отриманих результатів та оформленні статті).

2. Karpun, Y., Parchenko, V., Fotina, T., Demianenko, D., Fotin, A., Nahornyi, V. & Nahorna, N. (2021). The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones. *Pharmacia* 68 (4), 797-804. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e65761> (Здобувач приймав участь в експериментальних дослідженнях, аналізі отриманих результатів та оформленні статті).

Наукові праці, опубліковані у наукових фахових виданнях України:

3. Demyanenko, D. V., Berezovsky, A. V., Vashchyk, Y. V., Fotina, T. I., & Nazarenko, S. M. (2021). Efficiency of the «combiiod» means for disinfection of water supply system in the conditions of a poultry factory. *Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology*, 22(2), 118-123. <https://doi.org/10.36359/scivp.2021-22-2.13> (Здобувач виконав експериментальні дослідження, зробив аналіз отриманих результатів та оформив статтю).

4. Demyanenko, D., Vashchyk, Y. & Fotina, T. (2021). Бактеріальна контамінація курячого харчового яйця за автоматизованого та ручного сортування і пакування. *НВ ЛНУ ветеринарної медицини та біотехнологій. Серія: Ветеринарні науки*, 23(104), 36-40. <https://doi.org/10.32718/nvlvet10406> (Здобувач виконав експериментальні дослідження, зробив аналіз отриманих результатів та оформив статтю).

5. Demianenko, D. (2023). Bacterial risks and determination of critical control points at the industrial production of chicken food egg. *ScienceRise: Biological Science*, 2(35), 35 – 40. https://journals.urau.ua/sr_bio/article/view/285116 (Здобувач виконав експериментальні дослідження, зробив аналіз отриманих результатів та оформив статтю).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Демяненко, Д.В. & Ващик, Є.В. «Антибіотикорезистентність ізолятів *Staphylococcus aureus* в птахогосподарстві». Матеріали Всеукраїнської студентської наукової конференції (листопад 2018). 262.

7. Демяненко, Д.В., Ващик, Є.В. & Мусієнко, О.В. «Особливості впровадження системи НАССР на птахофабриках яєчного напрямку». Матеріали НПК викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ (17-19 квітня 2019 р.). 205.

8. Демяненко, Д.В. & Ващик, Є.В. «Моніторинг асоційованого перебігу мікотоксикозів та бактеріозів у птахо господарстві». Матеріали НПК викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ (17-19 квітня 2019 р.). 207.

9. Демяненко, Д.В. & Ващик, Є.В. «Результати застосування підкислювачу «БАКЦИНОЛ» з метою поліпшення стану здоров'я товарного стада птиці та підвищення яєчної продуктивності». Матеріали НПК

викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ (17-19 квітня 2019 р.).
206

10. Демяненко, Д.В, Ващик, Є. В. & Мусієнко, О.В. «Особиста гігієна персоналу при виробництві харчових яєць». Матеріали всеукраїнської студентської наукової конференції (11-16 листопада 2019 року). 487.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Демяненко. Д.В. & Ващик, Є.В. «Використання полівітамінного комплексу «ЛЮВІТ AD3E» з метою зміцнення імунітету, підвищення яєчної продуктивності та поліпшення якості товарного яйця». Матеріали всеукраїнської студентської наукової конференції (11-16 листопада 2019 року). 488.

Патенти:

12. Фотіна, Т.І., Березовський, А.В., Назаренко, С.М., Ващик Є.В. & Демяненко Д.В. Спосіб дезінфекції системи водопостачання для напування тварин та птиці. Рішення про державну реєстрацію корисної моделі. Висновок про відповідність заявки на корисну модель формальним вимогам. Реєстраційний номер заявки u 2022 04458 від 07.04.23.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	31
1.1. Бактеріальні інфекції в птахівництві	31
1.2. <i>Escherichia coli</i> як збудник одного з головних бактеріозів птиці	33
1.3. Небезпека, пов'язана із сальмонелами	38
1.4. Роль та актуальні питання дезінфекції в птахівничих приміщеннях	45
1.5 Профілактика бактеріальних захворювань промислової птиці: альтернативні методи	49
1.6. Висновок з огляду літератури.....	59
РОЗДІЛ 2. ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ	61
2.1. Матеріали досліджень.....	61
2.2. Методи дослідження.....	63
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	72
3.1. Моніторинг факторів бактеріологічної загрози на всіх етапах виробництва курячого харчового яйця	72
3.2. Визначення ефективності нового йодвмісного засобу для дезінфекції системи водопостачання в умовах птахопідприємства	78
3.3. Дослідження антимікробної активності сполук групи 1,2,4 тріазолів як альтернативи антибіотикам щодо ізольованих штамів бактеріальних контамінантів	83
3.4. Вивчення впливу засобів на основі органічних кислот на яєчну продуктивність, збереженість поголів'я та бактеріальну безпеку курячого харчового яйця	88
3.5. Визначення рівня бактеріальної контамінації курячого харчового яйця за автоматизованого та ручного сортування і пакування	90
3.6. Дослідження стрес-протекторних властивостей сполуки групи 1,2,4	95

тріазолів на моделі гострого теплового та імобілізаційного стресу

3.7. Удосконалення виробничої схеми керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця 110

РОЗДІЛ 4. УЗАГАЛЬНЕННЯ, АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ 115

ВИСНОВКИ..... 124

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ..... 128

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ 130

ДОДАТКИ 154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОС – антиоксидантна система;

ДК – кількісний вміст дієнових кон'югатів;

ДСТУ – Державний стандарт України;

ККТ – контрольні критичні точки;

КУО – колонієутворююча одиниця;

МПА – м'ясо-пептонний агар;

МПБ – м'ясо-пептонний бульйон;

НВФ – науково-виробнича фірма;

СОД – супероксиддисмутаза;

ТБК – реактанти тіобарбітурової кислоти;

АРЕС – патогенна для птахів *E. coli*;

DDAC – дідецилдиметиламоніюхлорид;

ESBL – бета-лактамаз розширеного спектру дії;

ExPEC – позакишкова патогенна *E. coli*;

FSMS – система управління безпечністю харчових продуктів.

FWM – first-week mortality, смертність на першому тижні життя;

MBC – мінімальна бактерицидна концентрація;

MIC – мінімальна інгібіторна концентрація;

QAC – четвертинні амонієві сполуки;

YSI – yolk sac infection, інфекція жовткового мішка.

ВСТУП

Актуальність теми. Економічні перетворення, що почалися в нашій країні кілька років тому, торкнулися усіх галузей АПК, не обійшовши стороною навіть найстабільнішу і благополучнішу – птахівництво. В процесі реформування сільського господарства в Україні сталося скорочення поголів'я тварин і птиці, а також їх продуктивності. В результаті потреби населення в продуктах тваринництва і птахівництва задовольняються тільки на 60- 70 %.

У зв'язку із завезенням птиці з-за кордону зареєстровані хвороби що раніше не зустрічалися в нашій країні. Доля українського птахівництва хвилює як практиків, так і вчених. Йде постійний пошук виходу з кризи. Кінцева мета – ефективне використання усіх резервів і рентабельність птахівництва.

У промисловому птахівництві прогрес тісно пов'язаний з удосконаленням існуючих і розробкою нових методів регулювання умов зовнішнього середовища, з урахуванням особливостей біології птиці, з використанням досягнень генетики і селекції в створенні високопродуктивних порід, кросів і ліній з високою і стійкою резистентністю до інфекційних хвороб при суворому дотриманні правил ветеринарного захисту здоров'я птиці і пристосованістю до промислової технології.

Вчені постійно працюють над вдосконаленням нормативів, розробляють ресурсозберігаючі технології, впровадження яких дозволить господарствам підвищити рентабельність виробництва.

Оновлюються знання і в області охорони здоров'я птиці, спрямовані на суворе дотримання ветеринарно-санітарних правил і розробки для цих цілей антибактеріальних препаратів, що мають екологічну чистоту.

Безперервність технологічного процесу отримання птахівницької продукції, концентрація великого числа птиці, що іноді значно відрізняються

за віком на обмежених площах усе це привело до різкого зростання так званого мікробного тиску. Тому контроль за мікробним обсіменінням довкілля в зоні мешкання птиці – найважливіше завдання ветеринарної санітарії, оскільки втрати від хвороб, обумовлених місцевим мікробізмом, часто не менше, ніж при спалахах спонтанної інфекції. Суворе дотримання зоогієни на усіх етапах виробництва м'яса птиці і яєць і особливо в процесі інкубації, дозволить понизити рівень зараження птиці, а рання дезінфекція яєць створює захист від патогенних мікроорганізмів і зменшить надалі схильність її різним хворобам. Тому абсолютно очевидно, що в організації заходів по охороні здоров'я птахів при суворому дотриманні ветеринарно – санітарних норм потрібні високоефективні екологічно безпечні препарати, що мають пролонговану бактерицидну дію і способи їх застосування, що дуже актуально для сучасного промислового птахівництва.

1.1. Актуальність проблеми

Завдання повного забезпечення населення продуктами птахівництва має велике значення. Найважливішою умовою збільшення виробництва цих дієтичних продуктів харчування є інтенсифікація виробництва на основі використання прийомів, спрямованих на збільшення продуктивності в птахівництві. Разом зі збільшенням кормової бази і поліпшенням технології утримання птахів надають велике значення застосуванню різних речовин, які прискорюють ріст і сприяють при дії на птицю несприятливих чинників, збереженню її життєздатності і продуктивності.

Концентрація величезної кількості птиці на обмеженій території закономірно привела до виникнення нових взаємин між організмом птиці і мікроорганізмами. Висока щільність посадки птиці і конвеєрна система технології виробництва сприяє безперервному природному пасажу мікроорганізмів і посиленню їх вірулентних властивостей, причому і сапрофітні мікроорганізми набувають патогенних властивостей. Тому контроль за мікробною контамінацією довкілля в зоні мешкання птиці – найважливіше завдання ветеринарної санітарії [1].

Особливо важливе значення в організації заходів з охорони здоров'я птиці надається питанням ветеринарної санітарії і розробки нових високоефективних і екологічно чистих дезінфікуючих речовин [2].

В зв'язку з цим розробка і впровадження нових екологічно чистих дезінфікуючих препаратів, що мають пролонговану бактерицидну дію, більшою мірою відповідають сучасним вимогам; є дуже актуальним завданням [3].

Курячі яйця за поживністю і смаковою якістю мають провідні позиції серед продуктів харчування. Вони містять усі необхідні для життя поживні та біологічно активні речовини, які перебувають у легкозасвоюваній формі та в оптимальному співвідношенні. Яйце засвоюється організмом людини на 96-98 %. Доброякісне куряче яйце за своєю поживністю еквівалентне приблизно 40 г м'яса і 120-150 г молока, забезпечує на 4-5 % добову потребу дорослої людини в білках, жирах і мінеральних речовинах, амінокислотах та на 10-30 % – в основних вітамінах.

Міжнародний досвід свідчить, що тільки завдяки зведенню проблеми якості на рівень національної ідеї можна не тільки перебороти економічну кризу, а й зайняти провідні позиції на світовому ринку. Останнім часом в нашій країні спостерігається інтенсивний розвиток птахівничої галузі. Сьогодні багато країн визнають проблему якості одним із пріоритетних напрямків своєї діяльності. Безпечність харчових продуктів пов'язана з наявністю небезпечних чинників у харчових продуктах на момент споживання. Стурбованість щодо безпечності та якості харчових продуктів відчувається значною мірою в усьому світі [4].

Особливу біологічну небезпеку для здоров'я споживача несуть продукти тваринного походження, контаміновані такими мікроорганізмами як *Salmonella spp*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. neruginosa* та ін. Хвороби харчового походження, викликані мікробіологічними факторами ризику, становлять значну і зростаючу проблему суспільної охорони здоров'я [5]. Значним джерелом бактеріального обсіменіння харчових яєць у процесі їх

виготовлення є низький санітарний стан приміщень, обладнання, апаратури, інвентарю та спецодягу робітників, який може бути забруднений мікрофлорою [6]. Постає проблема визначення факторів, що впливають на санітарну якість та безпеку продуктів птахівництва; удосконалення системи ветеринарно-санітарного контролю та вивчення джерел бактеріального обсіменіння продуктів птахівництва [7]. Одним з визначальних факторів, що впливає на біобезпеку харчового яйця, є автоматизація системи яйцезбору, сортування та пакування.

В Україні є птахогосподарства, в яких впроваджено автоматизовані системи сортування та пакування харчового яйця без участі людини (Triotec, Big Dutchman, Stalkaat, Sime-Tek, EXN 3000 і ORACION 6000), але в багатьох господарствах на даний час залишається ручне сортування та пакування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Матеріали дисертаційної роботи є частиною комплексних наукових досліджень кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва Сумського національного аграрного університету за тематичними планами науково-дослідної роботи: «Система моніторингу методів контролю та ветеринарно-санітарних заходів, щодо якості й безпеки продукції тваринництва при хворобах заразної етіології» (№ 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.).

Мета і задачі досліджень. Метою досліджень було теоретичне узагальнення й нове розв'язання наукового завдання з розробки інноваційних технологій профілактики бактеріальних хвороб птиці та отримання якісного та безпечного харчового яйця згідно принципів системи НАССР.

Для досягнення поставленої мети було сформульовано завдання:

1. Моніторинг ризику контамінації умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою на всіх етапах виробництва курячого харчового яйця.
2. Проаналізувати дієвість критичних контрольних точок (ККТ) за принципами НАССР у яєчному виробництві в Україні та виявити слабкі ланки щодо бактеріальної біобезпеки виробництва курячого харчового яйця
3. Визначити ефективність нового йодвмісного засобу для дезінфекції системи водопостачання в умовах птахопідприємства.
4. Дослідити антимікробну активність сполук групи 1,2,4 тріазолів як альтернативи антибіотикам щодо ізольованих штамів бактеріальних контамінантів в рамках боротьби з антибіотикорезистентністю умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів за виробництва харчового яйця.
5. Вивчити вплив засобів на основі органічних кислот на яєчну продуктивність, збереженість поголів'я та рівень бактеріальної контамінації курячого харчового яйця.
6. Визначити рівень бактеріальної контамінації курячого харчового яйця за автоматизованого та ручного сортування і пакування.
7. Провести визначення стрес-протекторних властивостей у сполуки групи 1,2,4 тріазолів на моделі гострого теплового та імобілізаційного стресу.
8. Удосконалити виробничу схему керування ризиками бактеріологічної біобезпеки харчового яйця.

Об'єкт дослідження – бактеріальна біобезпека харчового яйця.

Предмет дослідження – бактеріальні захворювання промислової птиці яєчних порід, ризику контамінації умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою на всіх етапах виробництва курячого харчового яйця, антимікробна активність дезінфектантів, фармакологічна дія засобів на основі органічних кислот, сполук групи 1,2,4 тріазолів, критичні контрольні точки за принципами системи НАССР у яєчному виробництві, бактеріальна контамінація курячого харчового яйця за автоматизованого та ручного

сортування і пакування, виробничі схеми керування ризиками щодо забезпечення бактеріологічної біобезпеки харчового яйця.

Методи дослідження: епізоотологічний (моніторинг епізоотичної ситуації, ризику контамінації умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою на всіх етапах виробництва), клінічні (збір анамнезу, клінічний огляд), біохімічні (вміст ДК, ТБК-реактивів, СОД, Кат), бактеріологічні (мікроскопічні, біологічні, чутливість до антибіотиків ізольованих штамів), патологоанатомічні (патологоанатомічні зміни), гістологічні (морфологічні показники стрес-протекторної дії засобів), статистичні (обробка результатів досліджень).

Наукова новизна одержаних результатів.

Представлено нове розв'язання наукового завдання з розробки інноваційних технологій профілактики бактеріальних хвороб птиці та отримання якісного та безпечного харчового яйця згідно принципів системи НАССР. Систематизовано та складено перелік критичних контрольних точок за принципами системи НАССР у яєчному виробництві з урахуванням встановлених бактеріальних ризиків. Удосконалено виробничу схему керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця.

Уперше розроблено та експериментально підтверджено ефективність нового дезінфекційного засобу «Комбійод» на основі повідон-йоду, що проявляє бактерицидну дію та є рекомендованим для дезінфекції системи водопостачання птахофабрики у концентрації у 0,2 % за експозиції 2 години.

Уперше досліджено нові синтезовані сполуки S-похідні біс-1,2,4-тріазолу (2a, 4a, 5b, 6a, 10a), що проявляють бактерицидну дію в концентрації 10 мг/мл відносно *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella pullorum*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* O2, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium perfringens*.

Експериментально підтверджено, що автоматичне сортування та пакування яйця є одним з значущих факторів бактеріальної біобезпеки

харчового яйця, забезпечує кращі мікробіологічні показники безпечності яйця курячого харчового та обґрунтовує необхідність повного переходу до автоматизації виробничих процесів за виробництва харчового яйця в Україні.

Наукова новизна засвідчена позитивним рішенням УкрНОІВІ про державну реєстрацію корисної моделі для отримання патенту України. Фотіна Т.І., Березовський А.В., Назаренко С.М., Ващик Є.В., Демяненко Д.В. Спосіб дезінфекції системи водопостачання для напування тварин та птиці. Рішення про державну реєстрацію корисної моделі. Висновок про відповідність заявки на корисну модель формальним вимогам. Реєстраційний номер заявки u 2022 04458 від 07.04.23.

Практичне значення одержаних результатів.

Результати проведених дисертаційних досліджень є складовими настанови щодо використання та нормативно-технічної документації з офіційної реєстрації та впровадження до серійного виробництва в НФВ «Бровафарма» засобів «Комбійод».

Розроблено та запропоновано у птахівничих господарствах виробничу схему керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця в умовах птахофабрик закритого типу з використанням запропонованих дезінфекційного, протимікробного, стреспротективного засобів.

Результати досліджень використовуються у навчальному процесі та науково-дослідній роботі студентів за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» факультетів ветеринарної медицини Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького, Сумського національного аграрного університету й Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

Особистий внесок здобувача.

Особистий внесок здобувача полягає в аналізі літературних джерел за темою дисертації, розробці схем та проведенні експериментальних досліджень, статистичній обробці одержаних результатів та їх аналізі,

написанні дисертації, аналізі та узагальненні отриманих наукових результатів.

Частину робіт виконано спільно з науковцями Запорізького державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету та НВФ «Бровафарма», які є співавторами відповідних публікацій.

Апробація результатів дисертації.

Матеріали дисертаційної роботи було представлено на 3 міжнародних науково-практичних конференціях, 4 студентських та аспірантських конференціях.

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, з них 2 статті у наукових виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних Scopus/Web of Science, 3 статі у наукових фахових виданнях України, 6 тез наукових доповідей, 1 опис до патенту.

Структура дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи викладено на 147 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, результатів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел літератури, який налічує 168 найменувань, у тому числі 153 — латиницею, і додатків. Робота ілюстрована 18 таблицями і 12 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Бактеріальні інфекції в птахівництві

Інфекції, спричинені шкідливими бактеріями, особливо протягом першого тижня життя птахів, призводять до значної смертності, низького набору ваги та поганої однорідності стада. Це призводить до економічних втрат для виробників.

Промислове птахівництво залежить від вирощування птахів у великих кількостях при високій щільності посадки, особливо в системах виробництва бройлерів. За європейськими стандартами Yassin et al. (2009) [8] свідчив, що коли щоденні кумулятивні показники смертності занадто високі, фермер повинен зменшити кількість курчат-бройлерів у наступному циклі. Однак через дуже інтенсивні системи управління з переповненим середовищем у пташниках інфекційні захворювання неминучі. Отже, мінімізація смертності поголів'я має вирішальне значення для отримання прибутку в наступних циклах. Примітно, що перший тиждень життя для курчат дуже важливий, оскільки в цей період все його життя трансформується. Починаючи з умовного життя в інкубаційному цеху, вони переходять до самостійного життя в приміщенні, де їм доводиться пристосовуватися до нового корму, води, терморегуляції та конкуренції і водночас боротися з інфекціями. Крім того, оскільки їхня імунна система ще не повністю розвинена під час вилуплення, молодняк сприйнятливий до різних інфекцій, включаючи бактеріальні, вірусні та паразитарні. Крім цих інфекцій, бактеріальні інфекції відбуваються в усьому світі за подібною схемою, що спричиняє величезні економічні втрати для птахівництва [9].

Бактеріальні інфекції як причина FWM

Бактеріальні інфекції є основною причиною FWM (first-week mortality, смертність на першому тижні життя) [10]. Незважаючи на дефіцит

інформативних досліджень, Kemmett et al. [11] повідомили свої висновки про значну роль *E. coli* у смертності курчат протягом перших 48-72 годин після розміщення. У їхньому дослідженні приблизно 70 % загиблих курчат мали ознаки колібактеріозу, а в ізолятах *E. coli* було ідентифіковано тридцять різних профілів вірулентності. В іншому дослідженні на 48 стадах несучок середня FWM становила близько 1,4%. Більше половини поголів'я показали FWM через інфекційні причини, YSI (yolk sac infection, інфекція жовткового мішка) з наступним септицемією було продемонстровано у 94% поголів'я. Сальмонела – це наступний часто ізольований рід із YSI з високою FWM у курчат-бройлерів і курчат-несучок, за яким йдуть багато інших видів бактерій, як *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Citrobacter*, *Aeromonas*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Micrococcus*, *Yersinia*, *Enterobacter*, *Aerobacter*, *Achromobacter* та *Alcaligenes*, що призводить до економічних втрат [12]. *E. coli* та *Enterococcus faecalis* були найбільш часто ізольованими організмами від цих інфекцій [13]. У дослідженні, проведеному в Ефіопії протягом 2010-2011 рр., поширеність 33,1 % YSI була зареєстрована в FWM переважно серед курчат віком від 3 до 5 днів. *E. coli* було виділено як найпоширенішу бактерію в цих випадках, за нею слідує *Staphylococcus aureus* [14].

Використання профілактичних антибіотиків і антибіотиків, що стимулюють ріст, протягом тривалого часу було профілактичною стратегією проти поточних проблем. Однак різні проблеми охорони здоров'я, такі як поява стійких до антибіотиків бактерій у навколишньому середовищі та залишки антибіотиків у продуктах харчування, викликали питання щодо цієї практики. Промисловість птахівництва в усьому світі обирає виробництво без антибіотиків через стрімке зростання попиту споживачів з точки зору охорони здоров'я [15]. Було доведено, що кілька бактеріальних інфекцій викликають високу смертність курчат на першому тижні.

1.2 *Escherichia coli* як збудник одного з головних бактеріозів птиці

Будучи основною причиною високого FWM, інфекції *Escherichia coli* призводять до різних хворобливих синдромів у курчат, включаючи інфекцію жовткового мішка (YSI) або омфаліт, ентерит, набряк голови, інфекцію дихальних шляхів, целюліт і септицемію. Гостра форма інфекції *E. coli* призводить до септичних уражень і летального результату. У підгострій формі основними ураженнями є перикардит, аеросакуліт і перигепатит [16]. Багато ізолятів *E. coli*, які зазвичай асоціюються з комерційними курчатами-бройлерами, належали до серогруп O1, O2 та O78. Патогенні ізоляти *E. coli* були класифіковані на кишкову патогенну *E. coli* або позакишкову патогенну *E. coli* (ExPEC) залежно від локалізації інфекції. Збудник колібактеріозу включає ентеропатогенну, ентеротоксигенну, ентероінвазивну, ентерогеморагічну та ентероагрегаційну кишкову паличку. У цьому відношенні дослідженнями Russo et al. (2000) [17] визначив кілька ознак для розрізнення 3 патотипів ExPEC, включаючи патогенну для птахів *E. coli* (APEC), неонатальний менінгіт *E. coli* та уropатогенну кишкову паличку. Ewers та ін. (2003) [18] повідомили, що патогенність *E. coli* загалом посилюється або ініціюється декількома факторами впливу: факторами навколишнього середовища, вірусними інфекціями, мікоплазмовими інфекціями та пригніченням імунітету. Як правило, молодняк є більш сприйнятливим до інфекцій, ніж доросла птиця. Горизонтальні інфекції *E. coli* відбуваються при контакті з іншою птицею, крім фекального та орального шляхів. З іншого боку, повідомлялося про вертикальну передачу кишкової палички від заводчиків через забруднення яєчної шкаралупи. Схожі на кишкову паличку, паратифозні види *Salmonella* викликають YSI та септицемію у курчат, які щойно вилупилися, спричиняють збільшення FWM, що призводить до економічних втрат для птахівництва [19].

Патогенна кишкова паличка птиці (APEC) спричинює колібактеріоз у різних видів птиці, і останні звіти припускають, що APEC є потенційним

харчовим зоонозним патогеном, а також джерелом або резервуаром позакишкових інфекцій у людей.

Пташина патогенна *Escherichia coli* (АРЕС), позакишкова патогенна кишкова паличка (ЕхРЕС), викликає різноманітні місцеві та системні інфекції у домашньої птиці: курей, індиків, качок та багатьох інших видів птиці [20]. Найпоширенішими проявами інфекціями, спричиненими АРЕС у курей, є перигепатит, аеросакуліт, перикардит, яєчний перитоніт, сальфінгіт, колігранулема, омфаліт, целюліт та остеомієліт/артрит; їх зазвичай називають пташиним колібактеріозом. АРЕС також викликає синдром опухлої голови у курей і остеомієлітний комплекс у індиків [21]. Колібактеріоз є однією з основних причин смертності (до 20%) і захворюваності птиці, а також призводить до зменшення приростів (зменшення живої маси на 2%, погіршення коефіцієнта конверсії корму на 2,7%) і продуктивності яєць (до 20%), зниження показників виводу та збільшення браку тушок (до 43%) при забої. Крім того, АТЕС спричинює високу смертність (до 53,5%) молодих курчат [22]. Разом із витратами на лікування АТЕС обходиться птахівництву в сотні мільйонів доларів економічних збитків у всьому світі. У Сполучених Штатах (США) було підраховано, що економічні збитки бройлерної промисловості можуть досягати 40 мільйонів доларів США щорічно лише через вибраковку тушок [23].

АТЕС може впливати на всі види свійської птиці в усіх типах виробничих систем. АРЕС також поширений (9,52% до 36,73%) у всіх вікових групах курей. Курчата-бройлери віком від 4 до 6 тижнів є більш сприйнятливими, тоді як кури-несучки можуть бути уражені АРЕС протягом усього періоду вирощування та несучості, особливо в період піку несучості та пізнього періоду несучості [24]. У США, за оцінками, щонайменше 30% промислових стад уражені АТЕС у будь-який момент часу [25]. Кілька серотипів АРЕС були пов'язані з випадками колібактеріозу під час польових

спалахів; однак три серотипи (O78, O2 і O1) є причиною більшості (80%) випадків [20].

АРЕС використовує різні чинники вірулентності та патогенезу, щоб викликати захворювання у курей, насамперед адгезини, інвазини, протектини, системи поглинання заліза та токсини [21]. Ці фактори полегшують адгезію, інвазію, ухилення від імунної відповіді господаря, колонізацію, проліферацію та системне поширення АРЕС, таким чином дозволяючи встановити інфекцію у курчат [21]. На додаток до цих факторів, кілька інших бактеріальних факторів, включаючи, але не обмежуючись ними, системи секреції (тип III і VI), системи визначення кворуму (QS), регулятори транскрипції, двокомпонентні системи та гени, пов'язані з метаболізмом, також сприяють патогенезу АРЕС у курчат [26, 27, 28]. Глибоке розуміння цих факторів та їхньої ролі в патогенезі АРЕС спрямовує стратегію розробки нових ефективних профілактичних та терапевтичних методів боротьби.

Антибіотики (тетрацикліни, сульфаніламідни та аміноглікозиди) часто використовуються для боротьби з колібактеріозом у курчат [29]. Проте підвищення резистентності АРЕС до різних класів антибіотиків, у тому числі важливих в медицині антибіотиків (β-лактамів, колістину та карбапенемів), говорить про те, що попереду будуть проблеми у використанні антибіотиків для контролю інфекцій АРЕС у курей [30]. Крім того, не існує ефективної вакцини для захисту курей від інфекцій АРЕС, що в основному пов'язано з різноманітністю серотипів АРЕС, пов'язаних із випадками колібактеріозу в польових спалахах [31]. Наразі лише дві вакцини (жива аттенуйована вакцина АРЕС O78 aro A Poulvac® *E. coli* та інактивована вакцина Nobilis® *E. coli*, що містить фімбріальні та FT-джгутикові антигени F11), комерційно доступні для використання на курчатах [31]. Ці сценарії вимагають розробки нових та альтернативних методів лікування для контролю інфекцій АРЕС у курей. Пробиотики, бактеріофаги та різні нові методи лікування (стимулятори вродженого імунітету, інгібітори росту та QS, а також антимікробні пептиди) продемонстрували багатообіцяючу ефективність у зниженні інфекцій АРЕС у

курчат [32]; однак жодна з них на сьогоднішній день не просунулася в польове застосування.

Стратегії контролю

Контроль інфекцій АРЕС у домашньої птиці залежить від антибіотикотерапії та вакцинації, крім управління стресовими факторами навколишнього середовища, застосування заходів біозахисту та вакцинації курей проти вірусних та імуносупресивних захворювань [33]. Пробиотики, бактеріофаги та різні нові альтернативи (стимулятори вродженого імунітету, інгібітори вірулентності та росту, а також антимікробні пептиди) також були оцінені [34, 35, 36] з метою розробки ефективних профілактичних і терапевтичних методів лікування колібактеріозу у курей.

Вакцини. Незважаючи на численні вакцини-кандидати, які показали доведену ефективність на курчатах в експериментальних дослідженнях, лише дві вакцини (жива аттенуйована вакцина АРЕС O78 ΔaroA Poulvac® E. coli та інактивована вакцина Nobilis® E. coli, що містить F11 фімбріальні та FT джгутикові антигени) комерційно доступні для використання на курчатах. Однак основним недоліком цих вакцин є відсутність захисту від гетерогенних інфекцій АРЕС. Ідеальна вакцина АРЕС повинна мати можливість надавати перехресний захист проти кількох серотипів АРЕС і бути доступною за допомогою методів масової імунізації, таких як пероральний (корм або вода) або розпилення [37].

Антибіотики. Антибіотики зазвичай використовуються для контролю інфекцій АРЕС у свійської птиці. Але світовою проблемою є зараз розвиток та боротьба із антибіотикорезистентністю бактерій. Резистентність ешеріхій найчастіше спостерігається до антибіотиків ампіциліну, тетрацикліну, триметоприму, сульфаметоксазолу та стрептоміцину. Важливо, що також повідомлялося про високий рівень резистентності АРЕС до важливих для медицини антибіотиків, таких як β-лактами та колістин, що може становити високий ризик для людей через передачу стійких до антибіотиків бактерій і генів через харчовий ланцюг [38]. Стратегії, які застосовуються США та

Європейським Союзом (ЄС) для обмеження нетерапевтичного використання (для стимуляції росту) антибіотиків у тваринницькому виробництві та обмеження терапевтичного використання (для лікування) важливих з медичної точки зору антибіотиків можуть допомогти зменшити цей ризик [39]; однак для усвідомлення переваг таких заходів у боротьбі зі стійкістю до антибіотиків може знадобитися час. Розробка антибактеріальних препаратів виключно для використання тваринами без потенціалу перехресної резистентності або визначення альтернативних антибіотиків як заміни антибіотикам може допомогти у боротьбі з проблемами резистентності до антибіотиків у тваринницькому виробництві.

Активно впроваджують альтернативні антибіотикам методи боротьби та профілактики: пробіотики [40,41], бактеріофаги, пептиди та інші.

АРЕС є найпоширенішим бактеріальним збудником птиці, який завдає значних економічних збитків птахівництву в усьому світі. Ефективний контроль АРЕС корисний як для здоров'я тварин, так і для людей. Численні фактори вірулентності та патогенезу АРЕС скоординовано залучаються до системних інфекцій у свійської птиці; отже, для розробки ефективних анти-АРЕС терапевтичних засобів у майбутньому необхідний цілісний підхід, який охоплює всі фактори, такі як системи отримання заліза, система QS, бактеріальний метаболізм і системи секреції. Необхідні подальші дослідження, щоб отримати конкретні докази зоонозної передачі АРЕС людям. Ізоляти АРЕС, зокрема, що належать до серогруп ST95 і ST131 або O1, O2 і O18, можуть служити джерелом позакишкових інфекцій людини. Внаслідок значних проблем із стійкістю до антибіотиків і високого ризику передачі стійких до антибіотиків бактерій і генів людям розробка антибактеріальних препаратів виключно для використання тваринами без перехресної резистентності до сучасних антибіотиків може стати рішенням на майбутнє. Крім того, існує потреба в ідеальній вакцині АРЕС, яка могла б забезпечити перехресний захист проти кількох серотипів АРЕС. Отримані знання про вірулентність і механізми патогенезу АРЕС повинні бути

використані для визначення нових кандидатів на вакцину. Нарешті, альтернативні методи лікування також слід розглянути для подальшого розвитку, особливо низькомолекулярні інгібітори вірулентності або інгібітори росту та AMPs з новими мішенями, які можуть бути ефективними для боротьби з колібактеріозом у птиці.

1.3 Небезпека, пов'язана із сальмонелами

Нові системи тваринництва, в тому числі ті, що керуються вимогами споживачів і добробуту, можуть бути пов'язані з вищим ризиком впливу потенційних патогенів на тварин через вживання кормів, і, можливо, також із подальшими спалахами інфекцій, що передаються через продукти харчування.

Сальмонела є основним харчовим патогеном, який, за оцінками, щороку викликає 93 мільйони кишкових інфекцій і 155 000 смертей від діареї [42]. Продукти птахівництва є значним джерелом, яке спочатку вважалося наслідком глобального впровадження промислового виробництва курчат-бройлерів приблизно 50 років тому. Наприкінці 1980-х років поява та пандемія *Salmonella enteritidis* переважно через столові яйця також привернула увагу до присутності сальмонели в промисловості курей-несучок [43]. Ця пандемія досягла загрозливих масштабів, і, наприклад, у Німеччині було вивчено та оцінено два мільйони випадків сальмонельозу, спричиненим вживанням контамінованої харчової продукції. Інфекції відбувалися щорічно, більшість з яких були спричинені сероваром *Enteritidis* [44].

Salmonella enterica визнана однією з найпоширеніших бактеріальних причин діарейних захворювань у людей у всьому світі, що є значним тягарем для громадського здоров'я та економічним збитком. У США щорічно реєструється 1,4 мільйона випадків сальмонельозу людини, 95 % з яких були харчового походження [45]. Відповідно, інфекції, пов'язані з сальмонелою, пов'язані з щорічними прямими медичними витратами в розмірі 365 мільйонів доларів. У Європейському Союзі в 2010 році було зареєстровано 99 020 випадків сальмонельозу харчового походження [46]. Орієнтовна

захворюваність на сальмонельозний гастроентерит у Східній Азії приблизно в 2006 році становив 3980 випадків на 100 000 людино-років (порівняно з глобальною захворюваністю 1140 на 100 000 людино-років) [47]. Спалахи сальмонели зазвичай пов'язані зі споживанням зараженої їжі, такої як м'ясо птиці та яйця, які були визначені як важливий транспортний засіб сальмонельозу людини [48].

Сальмонелу часто виявляють у середовищі курей-несучок, що свідчить про те, що середовище птахофабрики може діяти як резервуар для сальмонели та сприяти горизонтальному поширенню сальмонели через контакт між тваринами та заражений корм [49]. Крім кормів, важливими джерелами інфекції є вода, фекалії, пил, клітини та підстилка, заражені сальмонелою [50-52]. Багато досліджень були зосереджені на розподілі *Salmonella* серед зразків різних походження в середовищі домашньої птиці, або на стійкості до антибіотиків, вірулентності та стратегіях контролю [53]. Проте було проведено кілька досліджень зв'язку між ізолятами *Salmonella*, отриманими з внутрішнього та зовнішнього середовища птиці, і зв'язком між ізолятами, отриманими з послідовних точок виробничого ланцюга. Визнання цих аспектів є важливим для контролю за поширенням сальмонели та зменшення поширеності сальмонели у виробничих умовах.

Хоча всі серотипи можуть розглядатися як потенційні патогени людини, більшість інфекцій спричинені дуже обмеженою кількістю серотипів, з яких *Salmonella enteritidis* і *Salmonella typhimurium* є двома найпоширенішими, пов'язаними з шлунково-кишковими захворюваннями людей [54].

Протягом останніх 30 років зростає занепокоєння щодо появи в усьому світі мультирезистентних фенотипів серед серотипів *Salmonella*, зокрема *S. typhimurium*. Інші нетифозні серовари *Salmonella*, такі як *S. Braenderup*, *S. derby*, *S. jerusalem* and *S. bovis* *morbificans*, викликали спалахи, але вони трапляються нечасто або рідко. Кілька серотипів можуть колонізувати шлунково-кишковий тракт курей і виділятися з фекаліями, які можуть

зберігатися в навколишньому середовищі та можуть призвести до вертикальної та горизонтальної передачі у курчат, що в кінцевому підсумку забруднює ланцюг переробки та роздрібну торгівлю птахівницькою продукцією [54].

У попередніх дослідженнях вивчали поширення та поширеність сальмонел у курчат-бройлерів та середовища обробки [55]. У провінції Гуандун, Китай, найчастішими серотипами, виділеними з сирого роздрібного м'яса птиці, були *S. enteritidis*, *Salmonella indiana* та *S. typhimurium* [56], а з живих курчат найпоширеніші серотипи були неідентифікованими, потім *S. typhimurium* та *S. enteritidis* [57]. Однак дуже мало відомо про поширення та спорідненість збудників сальмонельозу серед курей несучок і варіації цього розподілу вздовж виробничого ланцюжка обробки, зокрема в Китаї.

Тому в світі були докладені зусилля для запобігання поширенню *Salmonella spp.*, зокрема, в птахівництві, і в ЄС спостерігалася значна тенденція до зниження випадків захворювання людей на сальмонельоз, головним чином пов'язана з успішним впровадженням національних програм контролю сальмонел в популяціях промислової птиці [58]. Тим не менш, м'ясо птиці залишалося харчовим продуктом, у якому найчастіше виявляли сальмонеллу, а яйця все ще є найважливішим джерелом зареєстрованих спалахів харчового сальмонельозу [58].

Багаторічний досвід Швеції, Фінляндії та Норвегії показав, що впливу сальмонели на птицю можна значною мірою запобігти при вирощуванні курчат-бройлерів і курей-несучок у закритих приміщеннях. У цих країнах поширеність сальмонел будь-якого серовару надзвичайно низька. Проте у Швеції стрімко зростає вирощування птиці на відкритому повітрі, що може бути пов'язано з підвищеним ризиком впливу різних екологічних джерел *Salmonella*, включаючи дику природу [58, 59]. Крім того, можна припустити, що очищення та дезінфекція застосовуються між стадами при вирощуванні в закритих приміщеннях і, зокрема, під час спалахів. Зараження сальмонелою

було б менш ефективним для мінімізації ризику залишкового зараження сальмонелою на відкритому повітрі.

У відповідь на поширення пандемії *Salmonella enteritidis* наприкінці 1980-х років у 1990 році в Швеції було започатковано програму добровільного контролю, засновану на відборі проб перед забоєм курей-несучок. У 1994 році відбір проб стада курей-несучок став обов'язковим не лише перед забоєм, але й протягом періоду виробництва. Програма була ще більше активізована в 1995 році, коли Швеція приєдналася до Європейського Союзу. У разі виявлення *Salmonella*, незалежно від серовару, уражені стада (епідеміологічна одиниця) підлягають евтаназії, після чого проводиться очищення та дезінфекція приміщень для утримання птиці та повторний відбір проб на *Salmonella* з навколишнього середовища, який повинен бути негативним перед поповненням.

В даний час відбір проб на *Salmonella* в шведських стадах свійської птиці виконується, як описано в гармонізованих правилах ЄС (племінники *Gallus gallus* EU 200/2010, кури-несучки *Gallus gallus* 517/2011, бройлери ЄС 200/2012) за деякими винятками. Усе поголів'я птиці, що доставляє птицю на бійню, незалежно від розміру стада, перевіряють за 1–2 тижні до забою. Крім того, усі поголів'я курей-несучок перевіряють один раз протягом періоду вирощування та кожні 15 тижнів протягом періоду виробництва, а також перед забоєм, тобто зазвичай чотири-п'ять разів протягом періоду виробництва. Проби відбирають з усіх секцій пташника. Для неклітинних систем тестовий матеріал складається з двох пар зразків підстилки у продуктивних стадах, п'яти пар зразків підстилки у племінних стадах, тоді як для стад, які утримуються у збагачених клітках, збираються зразки фекалій (2 × 75 г) [60]. Результати повинні бути доступні перед забоєм, і лише стада з негативними результатами тесту можуть доставляти столові яйця на заводи з фасування яєць і птиці для забою. До того, як вищеописані засоби контролю були запроваджені для бройлерів і курей-несучок, спеціальні вимоги щодо

контролю за сальмонелою існували для племінного поголів'я, а також кормів для птиці [61].

До проведення аналізів допускаються тільки акредитовані лабораторії. Усі зразки тварин, включаючи свійську птицю, аналізуються за допомогою методу MSRV (EN-ISO 6579:2002/A1: 2007: Поправка 1: Додаток D). Передбачувані ізоляти *Salmonella* надсилаються для підтвердження, серотипування, тестування на антимікробну чутливість та іншого типування до Національного ветеринарного інституту (SVA). Результати контролю сальмонели повідомляються та щорічно подаються в національних звітах про зоонози, а узгоджені дані ЄС також включені до звітів EFSA/ECDC про зоонози.

Результати моніторингу сальмонели у курей-несучок і бройлерів ґрунтуються на тестуванні поголів'я, тобто епідеміологічної одиниці птиці, визначеної для кожного виробничого господарства.

За даними дослідників, в Швеції щорічна кількість випадків сальмонели у вирощуванні курей-несучок і бройлерів на відкритому повітрі-заражені стада залишалися на дуже низькому рівні та на такому ж рівні, як і для внутрішнього виробництва. Для курей-несучок дані на рівні стада були недоступні, але частка птиці у стадах із позитивним тестом не була вищою при вирощуванні на відкритому повітрі[62].

За відсутності такого контролю, як запроваджено в Швеції, поширеність сальмонели, як правило, вища, що було продемонстровано в комплексному базовому дослідженні ЄС на основі узгодженого відбору зразків із 5310 птахівничих господарств у 24 країнах-членах. У дослідженні ЄС *Salmonella* була виявлена в 30,8 % господарств несучок [63]. У цьому дослідженні також було встановлено, що в державах-членах спостережувана поширеність сальмонели в стадах коливалася від 0 до 79,5 %. Найнижчі показники поширеності спостерігалися в країнах, включаючи Швецію, з довгою історією активного контролю сальмонели. Проте в окремій країні може бути застосована система виробництва із спеціальними заходами

контролю сальмонели . Останні дані з Франції повідомляють про тенденцію до зменшення зараження сальмонелою у відкритому вирощуванні на традиційному вільному вирощуванні бройлерів «Label Rouge» [64]. Так, кількість випадків обсіменіння тушок зменшилася з 16 до <2 % протягом 1994 – 2014 рр., показник поширеності сальмонели серед поголів'я птиці в 1,47 – 2,65 % було досягнуто протягом 2010–2014 років [64].

Salmonella spp. протягом останнього століття були одними з найважливіших збудників харчових отруєнь і залишаються проблемою для мікробіології та охорони здоров'я [65]. За оцінками, щорічно у світі реєструється 1,3 мільярда випадків нетифозного сальмонельозу. У річному звіті мережі OzFoodnet повідомляється про 11992 випадки зараження сальмонелою в Австралії в 2010 році, приблизні річні витрати через усі харчові захворювання становлять 1,2 мільярда доларів [66]. Яйця часто можуть бути причиною харчових отруєнь через сальмонельоз, особливо за умов вживання сирих або недоварених яєць. Неушкоджені яйця можуть бути забруднені *Salmonella* через два можливі шляхи: вертикальну передачу та горизонтальну передачу. Вертикальна передача відбувається в результаті зараження сальмонелою репродуктивних органів, тобто яєчників або яйцепроводу, що також називається трансоваріальним шляхом. При трансоваріальному шляху безпосередньо заражаються оболонки яєчного жовтка або білок. Горизонтальна передача також називається транскорпусним шляхом, при якому *Salmonella* проникає через яєчну шкаралупу під час або після яйцекладки [67]. Основною причиною випадків харчового отруєння є контаміновані сальмонелою яйця, причому найпоширенішим сероваром у курей несучок у всьому світі є *Salmonella enteritidis*; однак він не є ендемічним для австралійських несучок. В Австралії та інших частинах світу *S. typhimurium* є одним із найпоширеніших сероварів, виявлених у випадках сальмонельозу яєць [68]. Горизонтальна передача є найпоширенішим шляхом, за допомогою якого сальмонели, крім *S. enteritidis*, заражають внутрішній вміст яєць [69].

Важливі зовнішні фактори, такі як штам бактерій, різниця температур, вологість яєчної шкаралупи, кількість мікроорганізмів у посівному матеріалі та умови зберігання можуть впливати на проникнення *Salmonella spp* в яєчну шкаралупу. Фекалії, вода, матеріал для клітин, матеріал для гніздування, комахи, руки, розбиті яйця, кров, ґрунт або пил є найпоширенішими джерелами мікробного забруднення яєчної шкаралупи. Миття яєць може зменшити мікробне навантаження на поверхню яєчної шкаралупи і, таким чином, може знизити швидкість проникнення сальмонели через яєчну шкаралупу та знизити частоту харчових отруєнь. Миття яєць використовується для зменшення забруднення яєчної шкаралупи в багатьох країнах, таких як Сполучені Штати, Австралія та Японія [70]. Однак деякі дослідники стверджують, що хімікати для миття яєць можуть пошкодити шар кутикули яєчної шкаралупи що може призвести до втрати вологи та погіршення внутрішньої якості яйця. Також можливо, що миття яєць може сприяти передачі сальмонели через яєчну шкаралупу, особливо якщо умови зберігання та сушіння після миття є нестандартними. У зв'язку з цим зараз точаться дискусії щодо користі миття яєць. Пошкодження кутикули або зміна поверхні яєчної шкаралупи може змінюватися з різними протоколами миття яєць і може призвести до різного проникнення бактерій через яєчну шкаралупу.

За даними авторів щодо проникності шкаралупи вимитих яєць до збудників сальмонельозу, статистичний аналіз експерименту з висівом на агар показав, що *S. typhimurium* здатна проникати у вимиті яйця зі значно вищою швидкістю порівняно з немитими яйцями ($p < 0,05$). У порівнянні з немитими яйцями миті яйця також мали значно пошкоджені кутикули. Статистичний аналіз також показав, що проникнення *S. typhimurium* у яєчну шкаралупу було пов'язане з різними ультраструктурними особливостями яєчної шкаралупи, такими як якість кришки, вирівнювання, ерозія, злиття, тільця типу В і покриття кутикули [71].

1.4. Роль та актуальні питання дезінфекції в птахівничих приміщеннях

Дезінфектанти, біоциди – це хімічні речовини, які часто використовуються з метою інактивації мікроорганізмів, шкідливих для здоров'я людини чи тварин. Біоциди, які використовуються для цілей ветеринарної гігієни, застосовуються для дезінфекції матеріалів і поверхонь, пов'язаних з утриманням або транспортуванням тварин. Вони відіграють вирішальну роль у запобіганні та контролі передачі інфекцій у стадах та між ними, що є важливим аспектом біозахисту на фермі.

Незважаючи на збільшення використання дезінфікуючих засобів, бактерії, схоже, залишаються сприйнятливими до цих дезінфікуючих продуктів, якщо їх використовувати правильно. Їх концентрації під час використання зазвичай значно перевищують мінімальну інгібіторну концентрацію (МІК) ізолятів дикого типу [72], на відміну від антибіотиків, для яких МІК зазвичай ближчі до концентрацій, що використовуються на практиці. Крім того, оскільки дезінфікуючі засоби зазвичай містять більше ніж один тип активного компонента, кожен з яких має різний антимікробний спосіб дії, і оскільки вони не мають специфічної мікробної мішені, розвиток стійкості на рівні концентрацій під час використання вважається дуже малоймовірним [73].

Однак на практиці дезінфікуючі засоби можуть бути виявлені в нижчих концентраціях через недостатнє дозування, або через залишкові органічні залишки в результаті недостатнього очищення, або через розбавлення залишками промивної води. За таких умов бактерії піддаються дії субінгібіторних концентрацій дезінфікуючого засобу, що може призвести до відбору штамів із зниженою чутливістю до дезінфікуючих засобів [74]. Крім того, висловлюються занепокоєння щодо можливого виділення бактерій, стійких до антибіотиків, через використання дезінфікуючих засобів. Поява зниженої чутливості бактерій до антимікробних препаратів (дезінфікуючих

засобів і антибіотиків), спричинена дезінфікуючими засобами, була продемонстрована *in vitro*. Лабораторні експерименти з адаптації показали, що поетапне вплив на початково чутливі бактерії субінгібіторних концентрацій бензалконіюхлориду, хлоргексидину, триклозану та деяких комерційних дезінфікуючих засобів може призвести до зниження чутливості до антибіотиків або дезінфікуючих засобів [75]. Недавні дослідження досліджували сприйнятливість до дезінфікуючих засобів бактерій, виділених із худоби та її навколишнього середовища або оцінювали кореляцію [76] або асоціацію [77] між стійкістю до антибіотиків і зниженою чутливістю до дезінфікуючих засобів. Однак, на відміну від звітів *in vitro*, не було знайдено доказів того, що використання дезінфікуючих засобів сприяє вибору антимікробної резистентності в практичних умовах. Крім того, існує лише кілька досліджень чутливості бактерій, виділених із середовища худоби після очищення та дезінфекції, і більшість досліджень чутливості до дезінфікуючих засобів вивчали мінімальні інгібуючі концентрації (МІК), але не оцінювали летальні ефекти дезінфікуючих засобів шляхом визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБК).

Фермерські дезінфікуючі засоби широко використовуються в первинному виробництві, тому науковці вивчали питання, чи може їх використання вибирати антимікробну резистентність [78]. Це дослідження показало високу поширеність резистентності ($> 50\%$) до ампіциліну, сульфаметоксазолу, триметоприму та тетрацикліну для обох категорій виробничих тварин, тоді як для ципрофлоксацину було виявлено лише високу поширеність резистентності в бройлерних пташниках. Результати чутливості до дезінфікуючого засобу були рівномірно розподілені в дуже малому діапазоні концентрацій. Крім того, усі штами *E. coli* були сприйнятливими до концентрацій формальдегіду, бензалконію хлориду, препарату надоцтової кислоти та перекису водню під час використання, що вказує на те, що практичне використання дезінфікуючих засобів не вплинуло на стійкість до дезінфікуючих засобів. Результати не показали жодних

вказівок на селекцію бактерій, стійких до антибіотиків, шляхом використання дезінфікуючих засобів у сільськогосподарських умовах.

Автори свідчать, що належне використання дезінфікуючих засобів у сільськогосподарських умовах не сприяє стійкості до антибіотиків і не знижує сприйнятливість *E. coli* до дезінфікуючих засобів [78].

Питання поширення бактерій, які водночас стійкі до дезінфікуючих та протимікробних засобів, цікавить і інших дослідників. Щоб дослідити зв'язок між антимікробною резистентністю та зниженою сприйнятливістю до біоцидів/мікроцидів (дезінфікуючих засобів) у сільському господарстві, автори дослідили *Escherichia coli* (n = 438) і ентерококи (n = 120), виділені з шести різних стад однієї птахофабрики з відомою історією антимікробної обробки [73].

Сприйнятливість до дезінфікуючих засобів (мурашиної кислоти та четвертинної амонієвої сполуки (QAC), дідецилдиметиламонійхлорид-DDAC) оцінювали за допомогою макророзведення згідно з рекомендаціями Німецького ветеринарного товариства. *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* і *Enterococcus faecium* перевіряли (i) на знижену чутливість до біоцидів і (ii) на асоціацію чутливості до біоцидів і антимікробної стійкості, включаючи продукцію бета-лактамаз розширеного спектру дії (ESBL) і гіперпродукцію бета-лактамаз типу AmpC. DDAC пригнічував ESBL/AmpC(hyper)-продукцію *E. coli* (n = 53) від птиці при подібних або дещо нижчих інгібуючих концентраціях порівняно зі штамми, які не є ESBL/AmpC (середній MIC = 0,36 проти 1,44 мг/л). Навпаки, DDAC-MIC позитивно корелював із кількома іншими антибіотиками MIC (наприклад, піперацилін і сульфаметоксазол + триметоприм у *E. coli*, хлорамфенікол у *E. faecalis*), а підвищення DDAC-MIC було статистично пов'язане з високим рівнем резистентності ентерококів до аміноглікозидів (високий рівень стрептоміцину). DDAC-MIC не корелювали з наявністю маркера інтегронів *qacEDelta1*.

Результат дослідження вказує на те, що залишковий дезінфікуючий засіб міг би виділити стійкі до антимікробних препаратів ентерококи, але не *E. coli*, що (гіпер) продукують ESBL-/AmpC, у домашньої птиці.

Хоча ESBL-/AmpC – *E. coli* були інгібовані при концентраціях дезінфікуючого засобу, порівнянних або нижчих за значення дикого типу, низькі концентрації QAC можуть бути здатними вибирати інші стійкі до протимікробних препаратів кишкової палички або ентерококи – відкриття, яке має особливе значення для харчової промисловості, де QAC регулярно використовуються [73].

Soumet C, Méheust D, Pissavin C стверджують, що широке використання DDAC у субінгібіторних концентраціях може призвести до розвитку бактерій, стійких до антибіотиків, і може становити проблему громадського здоров'я [79]. Адаптивні відповіді штамів бактерій досліджували шляхом щоденного впливу на штам зростаючих субінгібіторних концентрацій DDAC протягом 7 днів. Після адаптації до DDAC триразове збільшення значень мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) для цього біоциду спостерігалось у 48% штамів *Escherichia coli* та *Listeria monocytogenes*, а також у 3% штамів *Salmonella*. Зменшення сприйнятливості до інших біоцидів було виявлено з найбільш важливим збільшенням МІС для бензалконію хлориду (BC) і комерційної біоцидної композиції (Galox Horizon), що містить DDAC і глутаровий альдегід, для всіх видів, крім *Salmonella*. Підвищення значень МІК антибіотиків було більш вираженим у *E. coli* за кількістю та величиною антибіотиків (від 4 до 32 разів) і, меншою мірою, у штамів *Salmonella*.

Відповідно, встановлено, що вплив DDAC на чутливість до біоцидів і антибіотиків залежить від виду бактерій та може бути взаємопов'язаним [79].

1.5 Профілактика бактеріальних захворювань промислової птиці: альтернативні методи

Широке використання антибіотиків у птахівництві призвело до появи стійких до антибіотиків бактерій, які становлять значний ризик для здоров'я людей і тварин. Ці проблеми охорони здоров'я, які призвели до законодавства, що обмежує використання антибіотиків у тварин, спонукають до необхідності пошуку альтернативних стратегій контролю та лікування бактеріальних інфекцій. Модуляція вродженої імунної системи птиці за допомогою імуностимулюючих сполук забезпечує багатообіцяюче рішення для посилення імунної відповіді птиці на широкий спектр бактеріальних інфекцій без ризику формування резистентності до антибіотиків.

Згідно зі споживчими моделями, споживання м'яса до 2050 року зросте на 62-144%, а споживання птиці подвоїться [80]. Щоб задовольнити цей підвищений попит, галузь птахівництва повинна вийти за межі поточного розміру або запровадити інновації в поточних методах виробництва. Однак задоволення цього підвищеного попиту спричиняє більші витрати, труднощі з підтримкою врожайності, проблеми з якістю м'яса та проблеми з добробутом тварин [81]. Інфекційні захворювання, такі як мікоплазмоз і ларинготрахеїт, вносять значний внесок у ці фактори, причому підвищена інтенсивність виробництва призводить до появи захворювань і антимікробної резистентності (AMR). Джонс та ін. (2019) помітили, що захворювання, пов'язані з виробництвом, а саме респіраторні/стани (асцит та інфекційний бронхіт), кишкові захворювання (кокцидіоз та клостридіоз), захворювання опорно-рухового апарату (дисхондроплазія великогомілкової кістки, дерматит подушечок стопи та пошкодження кільової кістки), колібактеріоз, що впливає на відтворення, та травмоване розкльовування пір'я, можуть збільшити смертність птиці до 336 % у бройлерів і 71,5% у несучок [82]. Ці умови також спостерігали зниження продуктивності, причому маса тіла бройлерів зменшилася на цілих 17,7 %, а кількість і вага яєць зменшилися на

32,9 % і 8,7 % відповідно. Захворюваність у стадах птиці може виникати з цілого ряду джерел, включаючи віруси, паразити і бактерії.

Для забезпечення продуктивності та підтримки добробуту тварин необхідно пом'якшити появу та поширення бактеріальних захворювань. Сучасні стратегії управління зосереджені на біозахисті, антибіотиках і вакцинах. Біозахист у широкому сенсі означає заходи, вжиті для запобігання занесенню або мінімізації поширення інфекційних захворювань [83]. Знищення патогенних бактерій, таких як сальмонела, у стадах може становити серйозну проблему через їх всюдисущу природу. Проте застосування санітарних технологій у поєднанні з ефективним наглядом, профілактикою та стратегіями управління може призвести до зменшення або викорінення епідеміологічно важливих патогенів людини, таких як *Salmonella typhi*, у країнах з високим рівнем доходу [84]. У птахівництві стратегії санітарії зазвичай спрямовані на зменшення забруднення корму, води та інкубаційних яєць, оскільки вони часто розглядаються як загальні точки передачі захворювання [85]. Ці стратегії включають підвищення чистоти зони інкубації та санітарну обробку яєць за допомогою дезінфікуючих засобів або УФ-випромінювання [86]. Покращення постачання кормів і води шляхом пастеризації та хлорування дозволяє зменшити кількість патогенних штамів у шлунково-кишковому тракті та фекаліях неінвазивним способом, обмежуючи поширення бактеріальних захворювань, таких як колібактеріоз. Було також продемонстровано, що покращення якості повітря та підстилки знижує ризик спалахів, підкреслюючи важливість екологічного менеджменту [87].

Антибіотики історично застосовувалися в масштабах цілого стада для запобігання та лікування бактеріальних захворювань, а також для сприяння росту птиці і несучості [88]. Тетрацикліни, аміноглікозиди та фторхінолони належать до класів антибіотиків, схвалених до використання регуляторними органами Великобританії, Бразилії, Китаю та Європи, і, де це дозволено, можуть використовуватися з профілактичною метою [89]. Гліколіпіди,

макроліди та глікопептиди використовуються як антибіотики, що стимулюють ріст, але вони були заборонені для використання в сільському господарстві в ЄС з 2006 року, а нещодавнє законодавство додатково обмежує їх використання [90]. Подібні законодавчі зусилля та кампанії з оптимізації використання антибіотиків спостерігалися в усьому світі, зокрема в США, Японії, Данії, Китаї та Індії. Однак використання сільськогосподарських антибіотиків залишається поширеним у країнах з низьким і середнім рівнем доходу через їхню залежність від продуктів харчування та тварин як експорту, а також через відсутність продовольчої безпеки. Історичне, сучасне та неправильне використання антибіотиків призвело до відбору та сприяння антимікробній резистентності (AMR) серед популяцій бактерій. [91, 92]. Вибір AMR, особливо серед популяцій, пов'язаних з інфекційними захворюваннями, вважається однією з найактуальніших проблем, з якими стикається глобальне громадське здоров'я та здоров'я тварин [93, 94].

На додаток до антибіотиків і поліпшених санітарних умов, для захисту від вірусних, паразитарних і бактеріальних патогенів використовуються кілька типів вакцин, включаючи живі ослаблені, інактивовані/убиті вакцини на основі нуклеїнових кислот і субодиничні вакцини [95]. Аутогенна вакцинація, створена шляхом ізоляції та інактивації бактерій із хворих тварин для імунізації стад, також часто використовується, але її використання зараз обмежено в ЄС лише екстреними випадками, коли доступні ліцензовані вакцини, тому їх використання може змінитися в майбутньому [96]. Вакцинація також страждає від відсутності довгострокової ефективності через геномну різноманітність і дрейф всередині патогенів, що призводить до зниження захисту [97]. Крім того, також були виявлені проблеми з введенням вакцин, деякі з яких вимагають кількох доз і нерівномірного застосування, що призводить до зниження ефективності. Проблеми, пов'язані з адміністрацією, можна пом'якшити шляхом застосування вакцин через спрей, перорально або *in ovo* [98]. Але специфіка

вакцинації все ще вимагає застосування кількох вакцин, кожна з яких спрямована на окремий патоген або групу патогенів, що підвищує витрати та збільшує кількість робочої сили, необхідної для виробництва.

Зростаюче бажання використовувати неантибіотичні методи лікування призвело до підвищеного інтересу до альтернативних стратегій контролю. Терапія бактеріофагами, використання вірусів для контролю та лікування бактеріальних патогенів, приділяється більшій зосередженості, на ринок виходить понад дюжина продуктів бактеріофагів для домашньої птиці, багато з яких отримали «загальновизнані безпечні» сертифікати Управління з контролю за продуктами й ліками США [99]. Крім того, ряд неантибіотичних методів також використовувався для лікування інфекційних захворювань, таких як пре- та пробіотики [100], фітохімічні речовини рослинного походження [101] та органічні або коротколанцюгові жирні кислоти [102], багато з яких, як було виявлено, безпосередньо пригнічують ріст патогенних бактерій. Однак бактеріальні захворювання залишаються ключовою проблемою у птахівництві та можуть завдати шкоди птахівництву в майбутньому. Тому потрібні нові стратегії управління, які доповнять або замінять існуючі методи. Примітно, що здатність генерувати тривалий гетерологічний захист шляхом мінімального застосування, уникаючи вибору AMR, дуже бажана. Запропонованою альтернативою використанню антибіотиків і традиційній вакцинації є націлювання на вроджену імунну систему за допомогою імуностимулюючих сполук.

Пробіотики та пребіотики

Пробіотики – це неперетравлювані вуглеводи, які вибірково сприяють росту або активності одного або кількох видів бактерій у шлунково-кишковому тракті господаря для покращення здоров'я господаря. Фруктоолігосахариди (FOS), галактоолігосахариди (GOS) і маннаноолігосахариди (MOS) є найбільш часто використовуваними вуглеводами через те, що вони не здатні розщеплюватися шлунково-кишковим трактом хребетних, але можуть метаболізуватися членами

мікробіоти [103]. Пребіотики є життєздатною альтернативою антибіотикам, що стимулюють ріст, для покращення росту, ймовірно, через посилений розвиток вродженого кишкового бар'єру птиці, що призводить до покращеного засвоєння поживних речовин, а також вроджених реакцій. Вроджений кишковий бар'єр є ключовим у захисті організму від інфекційних захворювань, він містить низку типів клітин, які безпосередньо сприяють захисту організму, наприклад ентероцити та клітини Панета, які виділяють антимікробні пептиди та запобігають колонізації поверхні кишечника патогенними бактеріями. Крім того, власна пластинка всередині епітелію містить антиген-презентуючі дендритні клітини, які сприяють взаємозв'язку між вродженою та адаптованою імунною системами [104].

Доставка інуліну *in ovo* також збільшила співвідношення гетерофілів/лейкоцитів і фагоцитарну здатність на 21 і 35 день після вилуплення. Крім того, тим самим дослідженням акцентовано, що введення *in ovo* комерційного пребіотика на основі GOS також збільшило окислювальний потенціал лейкоцитів [105]. У сукупності це свідчить про те, що пребіотики можуть ефективно підвищувати вроджену імунну відповідь у шлунково-кишковому тракті птиці, ймовірно, покращуючи реакцію господаря на бактеріальний виклик, який у поєднанні зі здатністю пребіотиків пригнічує патогенну бактеріальну колонізацію шлунково-кишкового тракту шляхом прямого зв'язування з патогенами або конкурентного виключення [106].

Пробіотики – це живі мікроорганізми, які можуть приносити користь здоров'ю господаря, якщо їх вводити в достатній кількості. Введення пробіотиків може запобігти інфекції за допомогою кількох механізмів, включаючи підтримку кишкової мікрофлори, зміну метаболізму шляхом ферментативної модуляції, покращення конверсії корму та стимулювання імунної системи [107]. Кілька досліджень виявили зв'язок між мікробіотою та навантаженням патогенних бактерій, причому підвищене навантаження *Campylobacter* у сліпій кишці курчат-бройлерів корелює зі збільшенням

кількості *Enterobacteriaceae* та зменшенням кількості *Lactobacillus*, відповідно [108]. Це підкреслює важливість складу мікробіоти та його вплив на тягар бактеріальних захворювань у птиці. Таким чином, застосування пре- та пробіотиків має на меті модулювати мікробні спільноти для покращення продуктивності та запобігання захворюванням.

Одним із способів, за допомогою якого пробіотики можуть сприяти модуляції вродженої імунної системи, є посилення функції епітеліального бар'єру за допомогою перорального введення *L. reuteri* молодим курчатам, що призводить до посилення проліферації кишкових клітин і сприяння диференціації в келихоподібні клітини, що продукують муцин, ймовірно, через активацію експресії Wnt/ β -катеніну та муцину 2 відповідно. Ці ефекти разом із посиленою експресією лізоциму після введення *L. reuteri* свідчать про покращену вроджену бар'єрну функцію в кишковому тракті після лікування пробіотиками [109]. Введення *E. faecium* для курчат-бройлерів показало, що індукує проліферацію кишкових клітин і зменшує кількість апоптичних клітин. Однак цей ефект може змінюватися залежно від фенотипового профілю мікроба, і пізніше дослідження показало, що пероральне введення *L. reuteri* підвищило співвідношення висоти ворсинок: глибини крипт, але не збільшило кількість келихоподібних клітин або експресію муцину 2 [110]. Також спостерігалось, що попередня стимуляція курячої макрофагоподібної клітинної лінії HD11 дріжджовим пробіотиком *Saccharomyces boulardii* значно посилює фагоцитоз і бактерицидну активність проти *C. perfringens*. Примітно, що попередня стимуляція знижує регуляцію *C. perfringens*-індуковані прозапальні відповіді, знижуючи експресію IL-6, IL-10, TNF- α та індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) [111]. Разом ці результати свідчать про посилення вродженої протимікробної реакції та одночасне зменшення запальних реакцій, які можуть бути шкідливими для продуктивності та здоров'я птиці. Дієтичні добавки з *B. subtilis* також призвели до імуномодуляції у курчат-бройлерів, значно збільшуючи вироблення прозапальних цитокінів, але значно знижуючи рівні антитіл,

специфічних до *Eimeria spp.* і *C. perfringens* після зараження [112]. Ці зміни можуть свідчити про зміну імунної відповіді від адаптації до наступної вродженої імунної відповіді *B. subtilis* добавки.

Бета-глюкани

Бета-глюкани є гетерологічними полісахаридами на основі глюкози, що виробляються багатьма грибами, бактеріями та рослинами. Фармакологічний потенціал β - (1-3) -зв'язаного β -D-глюкопіранозильного скелета та різноманітних β - (1-6) -зв'язаних бічних ланцюгів були ретельно вивчені [113]. Бета-глюкани з різних джерел були протестовані на їхню ефективність у покращенні здоров'я птиці та відповіді на інфекцію.

Було продемонстровано, що харчові добавки з полісахаридом бета-глюкану *S. cerevisiae* призводять до значного покращення приросту ваги курчат і покращення FCR [114]. Додавання бета-глюкану також збільшує кількість келихоподібних клітин у тонкій кишці після інфікування *Salmonella typhimurium*. Це свідчить про те, що β -глюкан може сприяти підтримці ефективного кишкового бар'єру, який є критичним для здоров'я та захворювань. Було також продемонстровано, що використання бета-глюкану допомагає запобігти бактеріальним інфекціям, оскільки включення очищеного бета-глюкану в корм для білих курчат значно зменшує інвазію та колонізацію вісцеральних органів *Salmonella enteritidis* у молодих курчат порівняно з раціоном без бета-глюкану [115].

Молекулярні моделі, пов'язані з патогеном

Бактеріальні, вірусні, грибові та паразитарні збудники містять різні компоненти, які розпізнаються імунними клітинами та стимулюють їх. Вакцинація специфічними антигенами довела свою ефективність як засіб створення захисту. Проте в останні роки зростає кількість досліджень того, як стимуляція вродженої імунної системи PAMP викликає захисну імунну відповідь. Одноланцюгова ДНК PAMP Цитозин-фосфоротіоат-гуанін олігодезоксинуклеотиди (CpG ODN) були ідентифіковані як потужні імуностимулюючі молекули, які потенційно можуть бути використані в

імунотерапії раку, вакцинних ад'ювантах і вакцинації слизової [116]. У домашньої птиці імуностимуляція синтетичним CpG ODN забезпечує захист від бактеріальних інфекцій. Підшкірне або внутрішньом'язове введення 10 мкг або 50 мкг 22-денним курчатам-бройлерам значно покращувало виживаність птиці після зараження *E. coli* через 25 днів після вилуплення [117]. Крім того, внутрішньом'язове введення 50 мкг CpG-OGN новонародженим курчатам-бройлерам також значно покращило виживаність після зараження вірулентною *E. coli* та *Salmonella typhimurium* [118]. Лікування також призвело до значного зниження частоти виділення бактерій у птиці, які отримували CpG OGN, порівняно з групою, що не отримувала лікування, а також до значного зменшення клініко-патологічних проявів після інфекції [119]. Подібні дані також були виявлені у добового молодняка, який отримував внутрішньоочеревинне введення CpG ODN. Тут спостерігалось значне зниження колонізації вісцеральних органів у оброблених курчат після зараження *Salmonella enteritidis* [120]. Було також продемонстровано, що безголке внутрішньолегеневе введення 4 мг CpG-ODN від 6 год. та 5 днів до зараження кишковою паличкою зменшує клінічні прояви, частоту бактеріальної ізоляції та смертність без впливу на ріст птиці [121]. Ефективність захисту, викликаного CpG ODN, була посилена за допомогою препарату з вуглецевими нанотрубками та системами доставки ліпідних поверхнево-активних речовин, що ще більше знизило смертність і клінічні прояви колібактеріозу [122]. Однак через масштаб комерційного птахівництва індивідуальна імунізація малокорисна. Це призвело до дослідження альтернативних маршрутів, наприклад введення *in ovo*, яка може бути досягнута в більших масштабах. Дійсно, імунізація *in ovo* 50 мкг CpG ODN на 18 день інкубації значно покращила захист від інфекції *E. coli* або *Salmonella typhimurium* через два дні після вилуплення. Це також зменшує частоту виділення бактерій із повітряних мішків птиці. Ступінь захисту від зараження кишковою паличкою після вилуплення була додатково покращена імунізацією *in ovo* за допомогою формулювання CpG OGN з

вуглецевими нанотрубками або ліпідними поверхнево-активними речовинами, не викликаючи жодних побічних ефектів [123].

Мікробні метаболіти

Встановлено, що мікробіота нерозривно пов'язана з розвитком і функціонуванням імунної системи, причому дисбактеріоз пов'язаний із неправильними імунологічними реакціями у ссавців і курей [124]. Було показано, що мікробіота взаємодіє з імунною системою, особливо на поверхнях слизової оболонки, шляхом виробництва різноманітних молекул, які часто називають метаболітами [125]. Ці метаболіти включають коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA), секретовані білки або пептиди, органічні кислоти, біосурфактанти, флавоноїди та вітаміни [126].

Органічні кислоти часто використовуються як харчові консерванти та надають антимікробну дію на ріст патогенних бактерій. Багато органічних кислот, особливо жирні кислоти з коротким ланцюгом (ЖКК), утворюються в результаті ферментації неперетравлених вуглеводів представниками кишкової мікрофлори. Деякі з цих органічних кислот були включені в корм для тварин і функціонують як фунгістати [127]. Проте з'являється все більше доказів того, що SCFA можуть мати потужний імуномодулюючий ефект, причому бутират пов'язаний із посиленою експресією пептиду захисту хазяїна (HDP) у клітинній лінії курячих макрофагів HD11, первинних курячих моноцитах та кишкових експлантатах. Крім того, курячі моноцити мають антибактеріальну активність проти *S. enteritis*. Було помічено, що він збільшується з експозицією бутирату залежно від дози, з дієтичними добавками курячого корму з бутиратом натрію, що призводить до захисту від зараження [128]. Бутират також значно знижував експресію прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-8 і MMP9 після зараження *S. enteritis* [129]. Добавки бутирату послабили спричинену NE втрату ваги та зниження FCR, а також тяжкість клінічних уражень. Також було показано, що бутират модулює реакцію клітин вродженого імунітету, пов'язану з фізичними бар'єрами для

інфекції, при цьому вплив бутирату на первинні курячі ентероцити призводить до значного зниження адгезії та інвазії *S. enteritis* [129].

Сполуки рослинного походження

У медицині все більше доказів свідчить про те, що рослинні екстракти можуть мати потужний імуномодуючий потенціал, впливаючи на нейтрофіли [130], функцію лейкоцитів і функцію кишкового бар'єру [131].

Це також спостерігалось у домашньої птиці, коли інтестинальні інтраепітеліальні лімфоцити, виділені з бройлерів, яких годували карвакром, коричним альдегідом або олеорезином стручкового перцю, демонструють змінену метаболічну експресію генів і зсув до ліпідного обміну. Крім того, дієтична добавка добоових бройлерів тимолу значно підвищувала трансепітеліальний електричний опір [132], що свідчить про знижену сприйнятливність до інфекції, оскільки втрата цілісності мембрани пов'язана з бактеріальним патогенезом [133]. У цьому ж дослідженні також спостерігалось, що додавання тимолу збільшує поглинання ізольованими фагоцитами крові мікросферичних гідрофільних частинок, що вказує на додаткові імуномодуючі ефекти на вроджені ефекторні клітини. Дієтичні добавки з екстрактом журавлини також продемонстрували суттєве посилення антибактеріальної активності гетерофілів курчат, підвищення фагоцитозу та внутрішньоклітинного знищення *S. aureus in vitro* [134].

Бактеріальні захворювання можуть мати руйнівний вплив на добробут птиці та продуктивність у системах вирощування птиці [135]. Антибіотики широко використовуються для лікування або профілактики бактеріальних інфекцій і для сприяння росту на птахофабриках. Однак це використання призвело до появи бактерій, стійких до антибіотиків, які можуть спричинити серйозні проблеми зі здоров'ям як у людей, так і у тварин. Для птахівництва вкрай важливо вживати активних заходів для зменшення використання антибіотиків і використовувати альтернативні стратегії контролю та лікування бактеріальних інфекцій. Ці фактори в поєднанні з необхідністю розширення виробництва харчових продуктів для забезпечення зростаючої

глобальної популяції разом підкреслюють потенційну цінність ефективного маніпулювання вродженою імунною системою птиці за допомогою імуностимулюючих сполук.

Таким чином, ефективна вроджена імуномодуляція та/або індукція навченого імунітету у птиці може забезпечити ефективний захист від багатьох різних патогенів після застосування одного стимулятора [136]. Здатність захищати від низки патогенів є дуже корисною, і її важко досягти за допомогою традиційних стратегій вакцинації. Більше того, здатність індукувати захист від багатьох бактеріальних патогенів потенційно може сприяти зменшенню використання антибіотиків або переходу до антибіотиків вузького спектру дії, що є ключовою рекомендацією в програмах управління антибіотиками для птиці [137].

1.6. Висновок з огляду літератури

Необмежене використання широкого спектру ветеринарних препаратів і кормових добавок, обумовлене сучасним рівнем технології птахівництва та збільшенням промислового навантаження на довкілля токсичними речовинами через інтенсивну господарську діяльність, вимагає посилення контролю за безпечністю продуктів птахівництва. Загрозу створює використання продуктів птахівництва, забруднених залишковими кількостями антибіотиків, що може бути причиною алергічних захворювань у людини і розвитку антибіотикостійких мікроорганізмів, які викликають токсикоінфекції і токсикози, а також до утворення нових форм бактерій та зниження або навіть повної втрати ефективності раніше активних терапевтичних засобів. Досвід країн з розвинутою економікою показує, що ефективний контроль якості продуктів птахівництва можливий тільки при застосуванні комплексу заходів. Ці заходи повинні включати в себе: контроль за вирощуванням здорової птиці, своєчасно проведений мікробіологічний моніторинг під час інкубації, вирощуванні птиці та

отриманні продуктів птахівництва; контроль за використанням екологічно безпечних дезінфектантів, ветеринарних препаратів та кормових добавок. Усе це свідчить про необхідність організації посиленого контролю за вирощуванням птиці та за мікробіологічно-санітарною якістю продукції птахівництва, що підлягає реалізації [138, 139]. Особливу біологічну небезпеку для здоров'я споживача несуть продукти тваринного походження, контаміновані такими мікроорганізмами, як *E. coli O157:H7*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus*, роду *Salmonella* тощо, які останнім часом набули значної резистентності до антибіотиків.

Наявність в господарстві бактеріальних та інфекційних хвороб негативно впливають на епізоотичну ситуацію. Якщо вірусні захворювання профілактуються вакцинаціями птахопоголів'я, то бактеріальні інфекції, які наносять великі економічні збитки птахівництву, вимагають постійного контролю з боку спеціалістів ветеринарної медицини.

Постає потреба у визначенні факторів, що впливають на санітарну якість та безпеку продуктів птахівництва; удосконаленні системи ветеринарно-санітарного контролю для отримання якісної і безпечної продукції птахівництва; розробці комплексу заходів щодо підвищення санітарної якості та безпеки продуктів птахівництва на основі розробки системи критичних точок ветеринарно-санітарного контролю; вивченні джерел бактеріального обсіменіння продуктів птахівництва.

РОЗДІЛ 2

ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

2.1. Матеріали досліджень

Дослідження проводилися на базі лабораторій «Ветеринарна фармація» та «Інноваційні технології та безпеки і якості продуктів тваринництва» кафедри мікробіології, ветеринарно-санітарної експертизи, зоогігієни та якості та безпеки продукції тваринництва факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету, окремі дослідження проведені на базі кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету, ННІ ПФ НФаУ (м. Харків), Сумської регіональної державної лабораторії Держпродспоживслужби України, науково-виробничій лабораторії ТОВ НВФ «Бровафарма» (м. Бровари. Київська обл.), а також в умовах птахофабрик, підприємств яєчного спрямування Сумської та Полтавської областей.

Під час виконання дисертаційних досліджень було використано 35 гол. білих мишей, 120 гол. курчат, 28 гол. курей-несучок. Також матеріалом для дослідження були: «АСП-34» (натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат) – біологічно активна сполука на основі похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу, йодвмісний засіб «Комбійод», культури мікроорганізмів.

Дослідження проводили за загальною схемою (рис. 2.1).

I етап
Моніторинг факторів бактеріологічної загрози на всіх етапах виробництва курячого харчового яйця
II етап
Розробка та визначення ефективності нового йодвмісного засобу для дезінфекції системи водопостачання в умовах птахопідприємства
III етап
Дослідження антимікробної активності сполук групи 1,2,4 тріазолів як альтернативи антибіотикам щодо ізольованих штамів бактеріальних контамінантів
IV етап
Вивчення впливу засобів на основі органічних кислот на яєчну продуктивність, збереженість поголів'я та бактеріальну безпеку курячого харчового яйця
V етап
Визначення рівню бактеріальної контамінації курячого харчового яйця за автоматизованого та ручного сортування і пакування
VI етап
Дослідження стрес-протекторних властивостей сполуки групи 1,2,4 тріазолів на моделі гострого теплового та імобілізаційного стресу
VII етап
Удосконалення виробничої схеми керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця

Рис. 2.1. Загальна схема проведення досліджень

2.2. Методи дослідження

Першим етапом нашої роботи було вивчити рівні ризику контамінації умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою на всіх етапах виробництва курячого харчового яйця згідно з **ISO 22000:2018**. Системи менеджменту харчової безпеки. Вимоги до організацій, які беруть участь в ланцюзі створення харчової продукції. Для досягнення поставленої мети проведено бактеріологічні дослідження патматеріалу від добових курчат і дорослої птиці, вмісту товарного яйця від птиці різних вікових груп; а також змивів з обладнання пташників відділення ремонтного молодняку птиці, відділення промислового стада, цехів сортування та сертифікації яйця, з поверхні яйця, з робочих поверхонь спеціального автотранспорту. Було вивчено бактеріальну забрудненість повітря, посліду, підстилки, повнораціонних кормів. Бактеріологічні дослідження проводилися за загальноприйнятими схемами, з використанням накопичувальних, селективних і диференціально-діагностичних середовищ (гептадецилсульфатний агар, ендо, ксилозо-лізиновий агар, дифференцований агар з діамантовим зеленим, Мюллера-Хінтона) [140]. Відбір проб проводили за допомогою універсальних стерильних аплікаторів «Волес».

Наступним етапом було розробка та визначення ефективності нового йодвмісного засобу для дезінфекції системи водопостачання в умовах птахопідприємства.

Дослідження проводили у виробничих умовах ВАТ «Авіс Україна» Сумської області. У період профілактичної перерви приміщення з устаткуванням піддавали ретельній механічній очистці, миттю та дезінфекції. Поверхні всього дрібного інвентарю, кормових транспортерів і транспортерів для посліду мають попереджати поглинання шкідливих газів і агресивних середовищ. Вони піддавалися якісному прибиранню і миттю. Електрообладнання, пульти управління, вентилятори та іншу апаратуру очищали від пилу, здійснювали вологу, аерозольну дезінфекцію приладів.

Стіни, двері, підлоги, перекриття і систему вентиляції ретельно очищали, мили, дезінфікували. Витрата робочих миючих розчинів на 1 м² оброблюваної поверхні становила 10 літрів. Дезінфекцію проводили згідно з вимогами чинних нормативно-правових актів ветеринарної медицини щодо проведення ветеринарної дезінфекції, дезінвазії, дезінсекції і дератизації [141, 142].

Для санації системи забезпечення птиці водою використовували йодвмісний засіб «Комбійод», виробник ТОВ «БРОВАФАРМА», Україна (експериментальна серія) у порівнянні з існуючим для такої цілі засобом «Гідрокеа» на основі перекису водню та іонів срібла, виробник Daavision, Нідерланди (контроль). Діючою речовиною нового засобу «Комбійод» є повідон-йод – це комплекс йоду з полівінілпіролідом (ПВП), який характеризується бактерицидною (у відношенні до грампозитивних та грамнегативних бактерій), віруліцидною, фунгіцидною, спороцидною, антипротозойною діями. Робочими розчинами засобів заповнювали систему водопостачання (0,2 % р-н «Комбійоду» – експозиція 2 години та «Гідрокеа» – 2 % р-н – експозиція – 12 годин). Потім систему промивали питною водою. При цьому вивчали фізико-хімічні та мікробіологічні показники води.

До та після проведення процесу знезараження проводили відбір проб (змиви з ніпельних поїлок, бачків, труб) для проведення бактеріологічних досліджень з метою ізоляції збудників бактеріальних інфекцій в Сумській регіональній лабораторії Держпродспоживслужби. Посіви робили на МПБ, бульон Макконки (БГКП), селективний бульон (*Streptococcus spp.*), сольовий бульон з манітом (*Staphylococcus spp.*), селенітовий бульон (*Salmonella spp.*). Пересів робили на агари: Макконки – Ендо, селективний – ескуліновий агар, сольовий – сольовий агар з манітом, селенітовий – Ендо та диференційний агар з діамантовим зеленим (ДЗА).

Наступним етапом було дослідження антимікробної активності сполук групи 1,2,4 тріазолів як альтернативи антибіотикам щодо ізольованих штамів бактеріальних контамінантів.

В якості матеріалів використовували еталонні штами *Salmonella Typhimurium*, *E. Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, дослідження росту колоній проводили методом послідовного розведення, на чашках Петрі з поживними середовищами (гептадецилсульфатний агар, диференційному агарі з діамантовим зеленим, середовищі Ендо, лактозо-цистиновому агарі, Мюллера-Хінтона, ескуліновий агар з канаміцином і азидом натрію, бульон Макконки, селенітовий агар).

Наступним етапом роботи вивчення впливу засобів на основі органічних кислот, а саме кормової добавки «Бакцинол» на яєчну продуктивність, збереженість поголів'я та бактеріальну безпеку курячого харчового яйця. Кормова добавка «Бакцинол» – це засіб на основі синергічно-діючих органічних кислот, який має сукупні властивості підкислювача та консерванта у кормах та питній воді.

Дослідження проводили на базі одного з господарств яєчного напрямку Сумської області. Засіб застосовувався перорально (методом випойки), на двох різних вікових групах (477 та 295) днів по 30 голів відповідно, серед різних кросів (Ломанн-Лайт, Хай-Лайн W36) протягом 5 днів за допомогою дозатору Dosatron (4,6 л. препарату на 50 л. води, враховуючи кількість спожитої води поголів'ям). Паралельно до кожної дослідної групи створювали контрольні групи птиці по 30 голів, де випоювання проводили водопровідною водою без додавання кормової добавки «БАКЦИНОЛ».

Наступний етап досліджень був присвячений визначенню рівня бактеріальної контамінації курячого харчового яйця за автоматизованого та ручного сортування і пакування. Зразки для досліджень відбирали у роздрібній торгівельній мережі м. Суми та Сумської області у відповідності до постанови КМУ від 14 червня 2002 р. N 833 «Про затвердження Порядку відбору зразків продукції тваринного, рослинного і біотехнологічного походження для проведення досліджень». Для цього в торговельній мережі м. Суми та Сумської області було закуплено яйце куряче столове від різних

виробників. Досліджуваний матеріал розділено на 2 групи: по 6 зразків з партій яєць харчових курячих (по 30 яєць в кожному). Контрольна група – продукція від різних підприємств виробників з автоматизованим сортуванням та пакуванням, дослідна група – продукція виробництва підприємств з ручним сортуванням та пакуванням). Зразки відбирали одночасно з подібною датою виробництва.

Змиви з поверхні шкаралупи яйця відбирали за допомогою стерильних аплікаторів «Волес». Бактеріологічні дослідження проводили за стандартними методиками з використанням поживних середовищ: гептадецилсульфатний агар, диференційний агар з діамантовим зеленим, середовище Ендо, лактозо-цистиновий агар, Мюллера-Хінтона, бульон Макконки, селенітовий агар, стрептоковий агар, стрептоковий бульон, МПА, МПБ, бульон Фразера, ПАЛКАМ агар, кров'яний агар, агар Крістенсена, середовище Фогеса-Проскауєра для мікробіологічної диференціації ентеробактерій. Кількість МАФАНМ підраховували на універсальному лічильнику бактеріальних колоній. Приготовлені мазки з колоній фарбували за Грамом і мікроскопували [140].

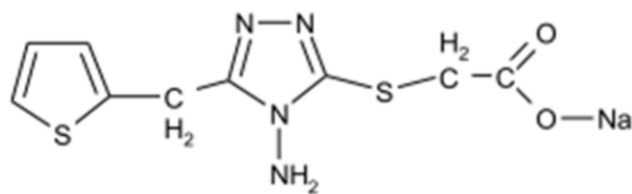
На наступному етапі було вивчення стрес-протекторних властивостей у сполуки групи 1,2,4 тріазолів на моделі гострого теплового та іммобілізаційного стресу.

Дослідження було спрямовано на вивчення стреспротективних властивостей нової синтезованої речовини під шифром «АСП-34» на птиці в умовах іммобілізаційного та теплового стресу.

Синтезована речовина авторським колективом кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії ЗДМУ (м. Запоріжжя): Книш Євгеній Григорович, Панасенко Олександр Іванович, Сафонов Андрій Андрійович. (Патент України UA 112619 C2 «Натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4h-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє актопротекторну активність» (рис. 2.2).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат формули:



який проявляє актопротекторну активність.

Рис. 2.2 Формула винаходу Натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо) ацетат

Дослідження проводили стрес-протекторних властивостей на 28 курях-несучках кросу Декалб Уайт віком 430 днів, яких утримували в стандартних умовах (температура 25-28 °С, відносна вологість повітря 60±10%, 8:16 годинний цикл день-ніч, із вільним доступом до води та їжі) на базі віварію Сумського національного аграрного університету. Всі етапи дослідження проведені згідно Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» (Протокол Комісії з біоетики № 6 від 08.06.2021 р.) (Guide for the care and use of laboratory animals, 2011, Directive 2010/63/EU) [143, 144].

Для дослідження птицю було рандомізовано за показником мінімізації відмінностей середньої маси тіла на 4 експериментальні групи (по 7 голів у кожній):

1. Негативний контроль (НК) – птиця, що не підлягала іммобілізаційному стресу (група I);
2. Референтна група (РЗ) – птиця, що на тлі іммобілізаційного стресу отримувала референс-зразок (група II);
3. Позитивний контроль (ПК) – птиця, що підлягала іммобілізаційному стресу без задавання будь яких засобів (група III);

4. Експериментальна група (ТЗ) – птиця, що на тлі іммобілізаційного стресу отримувала тест-зразок (група IV).

В якості об'єкта досліджування використовували нову синтезовану речовину під шифром «АСП-34». Враховуючи результати попередніх досліджень в даному експерименті була обрана доза 100 мг/кг, яка вже продемонструвала наявність актопротекторних властивостей. В якості препарату порівняння використовували лікарський засіб з доведеними стрес-протекторним, гепатопротекторним та імуностимулюючим ефектами «Цианофор» (цианокобаламін+бутафосфан) в рекомендованій дозі відповідно інструкції (1 мл/гол.).

Досліджувані засоби вводили перорально (методом індивідуального випоювання) у вигляді суспензії з водою очищеною. Засоби вводили щодня впродовж 10 днів у відповідних дозах натще з 9.00-10.00.

На 10 добу через 1 годину після останнього введення засобів проводили моделювання теплового та іммобілізаційного 4-годинного стресу із вилученням корму та води. Для цього птиця з 3-х груп (окрім групи негативного контролю) утримувалась у тісних ящиках (без доступу до води та корму) протягом 4 годин з 7-00 по 11-00. Температура у ящиках на початку проведення тесту становила 26⁰С, через 20 хвилин піднялась до 31⁰С, через 4 год становила 32-33⁰С.

Визначали показник однорідності стада на початку та в кінці дослідю. Для цього визначали середню живу масу у групі підсумовуванням живої маси всіх особин та розподілом на їх число; визначали відхилення у межах $\pm 10\%$ від середньої живої маси; підраховували кількість особин, що входять у межі $\pm 10\%$ від середньої живої маси; розраховували коефіцієнт однорідності розподілом кількості курей, що входять до меж однорідності на загальну кількість курей у групі та множили на 100 за формулою:

$$\text{Коеф. однорідності} = \frac{\text{кількість голів з живою масою } \pm 10\%}{\text{кількість зваженої птиці}} \times 100\%$$

Встановлювали показник конверсії корму (FCR): масове відношення кількості витраченого корму до отриманої продукції (яєць), кг.

Вивчали вплив засобів із стреспротективною дією на яєчну продуктивність. Протягом досліджу реєстрували щоденно кількість знесених яєць у групі, визначали показник індексу продуктивності (за даними інших джерел має назву «несучість на початкову несучку») та інтенсивність яйценосності за формулою:

$$\text{Індекс продуктивності (несучість на початкову несучку, шт)} = \frac{\text{кількість яєць, знесених групою за період}}{\text{поголів'я на початок періоду}}$$

$$\text{Інтенсивність яйценосності} = \frac{\text{кількість яєць, знесених групою за період}}{\text{число кормодіб за період}} \times 100\%$$

Для встановлення впливу стреспротективних засобів на міцність шкаралупи визначали мікрометром товщину шкаралупи яєць у всіх дослідних групах та реєстрували кількість пошкоджених, розбитих яєць протягом дослідного періоду.

Через 39 годин після завершення теплового та іммобілізаційного 4-годинного стресу проводили забій птиці з дотриманням принципів гуманності методом декапітації. Термін перед забоєм був обумовлений строком прояву змін на етапі стрес-реакція. Цільну кров збирали під час декапітації. Сироватку крові отримували шляхом центрифугування при 1500 g впродовж 10 хвилин на рефрижераторній центрифугі Eppendorf 5702R (Eppendorf, Germany). Усі отримані зразки сироватки зберігалися за -20°C . Проводили розтин птиці з метою обліку патолого-анатомічних ознак, відбирали зразки печінки для біохімічного дослідження, вилучали печінку, фабріцієву бурсу, тимус, селезінку, зважували їх, розраховували масовий коефіцієнт за формулою:

$$M_o/M_t \times 100, \text{ де}$$

M_o – маса вилученого органа;

M_t – маса тіла тварини

З фрагменту печінки готували 10 % гомогенат в стандартному PBS-буфері та використовували для подальшого біохімічного аналізу.

Центральну долю печінки фіксували для подальших гістологічних досліджень в 10 % розчині формальдегіду, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у парафін. Отримані за допомогою санного мікротому зрізи монтували на предметне скло, фарбували гематоксиліном та еозином [145].

Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

В сироватці і гомогенаті печінки визначали вміст маркерів антиоксидантно-прооксидантної системи: кількісний вміст дієнових кон'югатів (ДК), реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактанти), а також активність каталази та супероксиддисмутази (СОД). Верифікацію результатів біохімічних досліджень (абсорбції) проводили фотометричними методами на фотоелектроколориметрі КФК-3 та спектрофотометрі СФ-46. Кількісний вміст ДК в зразках біологічного матеріалу визначали фотометрично рутинним методом після екстракції гептаном при довжині хвилі 233 нм [146].

Аналіз на ТБК-реактанти проводили за стандартною реакцією з тіобарбітуровою кислотою, після осадження білків за допомогою трихлороцтової кислоти, вимір оптичної щільності проби проводили проти контрольної проби при 532 нм [147].

Визначення активності каталази виконували загальноприйнятим методом, що базується на реакції утворення забарвлених комплексів пероксиду водню та молібдату амонію з оптимальною довжиною поглинання 410 нм [148].

Для визначення активності СОД в зразках біологічного матеріалу визначали за динамікою визначити аутоокислення адреналіну при довжині

хвилі 347 нм щохвилини протягом 3 хвилин; активність ферменту виражали в умовних одиницях, що відповідало відсотку інгібування [149].

Отримані результати виражали у вигляді середнього арифметичного значення (M) та стандартної помилки середнього (SEM). Порівняння між досліджуваними групами проводили за допомогою параметричних методів аналізу (ANOVA, post-hoc Tukey HSD test). Вірогідність відмінностей визначали за рівнем значущості $P < 0,05$. Статистична обробка проведена із використанням базового пакету програм MS Excel 2007 та IBM SPSS Statistics 22 [150].

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Моніторинг факторів бактеріологічної загрози на всіх етапах виробництва курячого харчового яйця.

Моніторинг головних чинників бактеріальної небезпеки за промислового виробництва курячого харчового яйця

Метою 1 етапу нашої роботи було вивчити рівні ризику контамінації умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою курячого харчового яйця на всіх етапах виробництва згідно з ISO 22000:2018.

На першому етапі нами були вивчені ризики контамінації бактеріальною мікрофлорою при посадці добового молодняку. Для цього були проведені бактеріологічні дослідження патологічного матеріалу від добових курчат і підстилки з ящиків для транспортування. Дослідження проводилися на партіях добового молодняку, завезених від вітчизняних та зарубіжних постачальників.

Перед початком посадки було проведено дослідження якості проведення дезінфекції пташників. Результати представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Ізольована мікрофлора за контролю якості дезінфекції

Матеріал для досліджень (змиви)	Ізольована мікрофлора							
	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter bacter spp</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Salmonella spp.</i>	<i>Shigella spp.</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>Enterococcus spp.</i>
Клітки	-		-	-			-	
Поїлки	-	+	-	-	-	-	-	-
Лінія видалення	-	-	-	-	-	-	-	-
Годівниці	+	+	-	-	-	+	-	-
Бункери	+	+	-	-	-	+	-	-

Були проведені бактеріологічні дослідження патматеріалу від добових курчат та підстилки з ящиків для транспортування (меконію). Результати представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Ізольована мікрофлора відділення ремонтного молодняку птиці (вітчизняні та зарубіжні інкубатори).

Матеріал для досліджень	Ізольована мікрофлора							
	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Salmonella spp.</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>
вітчизняні інкубатори								
Серце	-	-	-	+	-	-	-	-
Легені	-	-	-	+	-	-	-	-
Кишечник	+	-	+	-	-	-	+	-
Підстилка	+	+	+	-	-	-	-	-
зарубіжні інкубатори								
Серце	-	-	-	+	-	-	+	-
Легені	-	-	-	+	-	-	-	+
Кишечник	+	-	+	-	-	-	+	-
Підстилка	+	+	+	-	-	+	+	+

Подані дані в таблицях 1-2, а саме – ізоляція *S. aureus* із серця та легень, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp* – з кишечника добових курчат та підстилки, свідчать як про порушення ветеринарно-санітарних норм в інкубаторії, так і недостатній якості проведеної дезінфекції перед посадкою добового молодняку, а також про не дотриманість ветеринарно-санітарних норм режиму транспортування добового молодняку. При цьому можливо також відзначити більш виражену бактеріальну контамінацію (виділення *C. Jejuni*, *Streptococcus spp.* крім

вищеописаних видів бактерій) при дослідженні партій добового молодняка закордонних постачальників.

Наступним етапом були бактеріологічні дослідження у цехах виробництва кормів.

Таблиця 3

Ізольована мікрофлора цеху кормовиробництва

Вид матеріалу		Ізольована мікрофлора						
		<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Serratia spp.</i>	<i>Salmonella spp.</i>	<i>Str. zymogenes</i>	<i>Shigella spp.</i>
Кормова сировина та комбікорм	Кукурудза	-	-	-	+	-	-	-
	Шрот соєвий	-	-	-	+	-	-	+
	Макуха соняшникова	-	-	-	-	-	-	-
	Кінцевий продукт (комбікорм)	+	+	+	-	-	+	-
Змиви	Бункери	-	+	-	-	-	-	-
	Транспортери	-	+	-	-	-	-	+
	Баки для сировини	+	+	-	-	-	-	-
	Спецтранспорт (кузов)	+	+	-	-	-	-	-

Проводили ізоляцію бактеріальної мікрофлори зі змивів з технологічного обладнання, а також з вхідної сировини, з готової продукції та спецтранспорту для перевезення кормів безпосередньо по відділеннях

ремонтного молодняку та виробничого відділення. У таблиці 3 наведені результати досліджень з лінії цеху кормовиробництва. Найбільш часто були виділені бактерії роду *E. coli* та *Enterobacter spp.*, що може бути наслідком введення до складу кормосуміші м'ясо-кісткового або рибного борошна та недостатньої ефективності застосовуваних деззасобів.

Дані, наведені в таблиці 3, свідчать про недостатній ветеринарно-санітарний контроль вхідної сировини, готової продукції, а також про неякісно проведену дезінфекцію як устаткування, так і спеціалізованого автотранспорту.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення контамінації харчового яйця умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою безпосередньо на лінії виробництва яйця. Були проведені бактеріологічні дослідження патматеріалу від промислового стада, змивів з обладнання пташників, цехів сортування яйця, стрічкових транспортерів, тари, поверхні яйця. Досліджена загальна бактеріальна забрудненість повітря птахівницьких приміщень (метод седиментації), внаслідок чого було з'ясовано, що середній показник бактеріальної забрудненості повітря – 1 122 200 м. к./м³ у пташниках перевищує норму (500 000 м. к./м³) у 2,2 рази. При цьому відмічено, що у досліджуваних господарствах було перевищено щільність посадки птиці. Результати бактеріологічних досліджень лінії виробництва яйця та стану здоров'я промислового поголів'я курей-несучок наведені в таблицях 4 і 5.

Таблиця 4

Ізольована мікрофлора лінії виробництва яйця

Матеріал для досліджень		Ізольована мікрофлора						
		<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter</i> <i>spp</i>	<i>Klebsiella</i> <i>spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Salmonella</i> <i>spp.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>
Змиви	Клітки	-			-		-	-
	Стрічковий транспортер	-	-	-	-	-	-	-
	Столи сортувальні	+	-	-	-	-	-	-
	Персонал	+	+	-	-	-	+	+
	Тара (прокладки)		+	-	+	-	-	-
	Поверхня яйця	+	+	-	+	-	-	+
	Внутрішній транспорт	-	+	-	-	-	-	-
Вміст яйця		+	+	-	+	-	+	+

Так, при дослідженні об'єктів з лінії виробництва найчастіше ізолювали *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*. З патологічного матеріалу при бактеріологічному дослідженні переважала мікрофлора роду *E. coli*, *Streptococcus spp.*, *S. aureus* (найчастіше патогенні серотипи).

Таблиця 5

Ізольована мікрофлора патологічного матеріалу промислового поголів'я

Матеріал для досліджень		Ізольована мікрофлора						
		<i>E. coli</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Salmonella spp.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>
Патматеріал (промислове поголів'я)	Серце	-		-	-		-	-
	Печінка	+	-	+	-	-	-	-
	Селезінка	+	-	+	-	-	-	-
	Кістковий мозок	+	-	+	-	-	+	-
	Сліпі кишки	+	+	-	-	-	-	-
	Фолікули	+	+	+	-	-	+	-
	Легені	-	-	-	-	-	+	-
	Трахея	-	-	+	-	-	+	-

Аналіз даних таблиць 4 і 5 свідчить про те, що перевищення щільності посадки негативно відбивається на промисловому стаді курей-несучок. Бактеріальне забруднення повітря у птахівничих приміщеннях надає негативний вплив на стан здоров'я птиці, виникає ризик виникнення інфекційних захворювань бактеріальної етіології. Патологоанатомічні дослідження виявили також широкий спектр захворювань незаразної патології: клоацит, сальпінгоперитоніт, гепатоз, нефрози, вісцеральну форму подагри.

Аналіз отриманих результатів вивчення ризиків бактеріальної контамінації харчового яйця у процесі виробництва, згідно з принципами

дієвості системи НАССР, дозволяє виділити нам найбільш значущі ККТ (критичні контрольні точки) на птахофабриках яєчного напрямку:

- Посадка та утримання добового молодняку.
- Стан здоров'я промислового стада.
- Контроль виробництва кормів.
- Гігієна обслуговуючого персоналу.
- Контроль безпечності та якості яєчної продукції на всіх етапах виробництва.

Аналіз типових ККТ у яєчному виробництві в Україні та отриманих результатів вивчення ризиків бактеріальної контамінації харчового яйця у процесі виробництва дозволив виявити критичні позиції, які поставлено за мету подальшого вивчення та удосконалення, що відображено у задачах та відповідно результатах досліджень дисертаційної роботи.

3.2. Визначення ефективності нового йодвмісного засобу для дезінфекції системи водопостачання в умовах птахопідприємства

Порівняння властивостей дезінфекційного засобу «Комбійод» у порівнянні з діючими деззасобами

Одним із факторів виникнення і поширення інфекцій серед тварин і птиці є питна вода. Знезараження питної води в умовах тваринницьких і птахівничих підприємств є одним з важливих умов забезпечення епізоотичного благополуччя. Тривала експлуатація систем водопостачання, відсутність належної дезінфекції або неефективність обраного методу створюють умови для накопичення значної кількості забруднюючих речовин (випадають в осад вітамінно-амінокислотні і лікарські препарати, вакцини тощо), які є живильним середовищем для мікроорганізмів, що сприяє накопиченню патогенної і умовно-патогенної мікрофлори.

Розмноження великої кількості мікроорганізмів в системі напування підвищує навантаження на імунну систему птиці, знижує ефективність факторів імунного захисту, що призводить до багаторазового пасажу бактерій, підвищенню їх вірулентності і поширенню інфекцій, які супроводжуються шлунково-кишковим синдромом.

Наявність мікробіологічних агентів, особливо на поверхні біоплівки, яка утворюється на внутрішній поверхні водопроводів, ускладнює цю ситуацію. Так, на зовнішній поверхні плівки, де знаходиться більше поживних речовин, переважають аеробні бактерії з роду *Pseudomonas*, на рівні, найбільш близькому до стінки водопровідних труб – анаероби, відновник сульфату – десульфо-вібріон, в проміжку виявляються аерофільні бактерії (*Legionella* і *Campilobacter*), а також деякі відновники нітратів, наприклад *Escherichia coli*.

Бактерії, що живуть в біоплівці, в результаті обміну інформацією стають більш стійкими до антибіотиків і деззасобів. Наявність біоплівки зменшує чутливість *E. coli* та інших ентеробактерій до хлору. Тому лікування тварин шляхом вполювання антибіотиків у разі, якщо система водопостачання не піддається очищенню та дезінфекції, дає короткостроковий ефект, а в подальшому потребує чергової ротації антибіотиків з метою досягнення результату. Окрім біоплівки, в трубах утворюється вапняний наліт, який формується в результаті відкладення мінеральних речовин та проявляє протекторну дію для мікроорганізмів щодо дезінфікуючих засобів.

Всі ці фактори сприяють зниженню ефективності проведених через систему водопостачання ветеринарних обробок. Також при застосуванні хлору утворюється деяка кількість хлороформу – досить токсичної речовини, що не може залишатися без уваги.

Необхідно враховувати, що до кінця строків вирощування курчат-бройлерів, в замкнутій системі напування число мікроорганізмів зростає в кілька разів, а виживання деяких ентеробактерій, наприклад сальмонел,

становить 105 днів, кишкової палички – 1-2 місяці, крім того підвищується вірулентність мікроорганізмів.

Безперечним є негативний вплив питної води з підвищеним мікробним забрудненням на якість та безпечність птахівничої продукції (м'ясо, субпродукти, яйця).

Для проведення санації води, з метою попередження інфекції і зараження птиці через воду, в світовій практиці широко застосовують різні засоби, наприклад «Aqua pH Protect», «CID 1000», «CID 2000», «Di-O-Qean» та інші. Але ці засоби є високовартісними, тому ряд птахівничих підприємств застосовують традиційні дезінфікуючі засоби (хлормісткі засоби, гідроксид натрію, пероксид гідрогену). За тривалого використання цих засобів розвивається резистентність мікроорганізмів. До того ж, більшість з традиційних засобів є потенційно небезпечними для навколишнього середовища, що пов'язано з вмістом в них ксенобіотиків, багато з них також є агресивними щодо виробничого обладнання.

Тому пошук та дослідження ефективності нових екологічно безпечних засобів для дезінфекції системи водопостачання у птахівництві та тваринництві є актуальним.

Метою наступного етапу дослідження було визначення ефективності нового засобу «Комбійод» для дезінфекції системи водопостачання в умовах ТОВ «Авіс Україна» Сумської області.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що за експозиції 2 години робочий розчин експериментального засобу «Комбійод» у концентрації 0,2 % не проявляв негативного впливу на якість води, фізико – хімічні та мікробіологічні показники води відповідали нормативним вимогам ДСанПіН2.2.4.-171-10. Отримані результати із визначення знезаражуючої здатності засобу «Комбійод» для дезінфекції системи водопостачання представлені в таблиці 6.

Таблиця 6

Фізико – хімічні та мікробіологічні показники води

Ентерококи, КУО/100 см ³	-
БГКП, КУО/100 см ³	-
<i>E.coli</i> , КУО/100 см ³	-
Ентеробактерії, (1,0 дм ³)	-
Залізо загальне, мг/дм ³	0,05
Загальна жорсткість, ммоль/дм ³	5,7
Нітрати, мг/дм ³	0,07
Нітрити, мг/дм ³	0,075
Сухий залишок, мг/дм ³	323,4
Сульфати, мг/дм ³	37,5
Хлориди, мг/дм ³	34,1
Амоній, мг/дм ³	0,08
рН	6,88

Примітка: «-» – відсутність росту мікроорганізмів

Встановлено, що до проведення санації з системи водопостачання була ізолювана мікрофлора, а саме: *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter j.*, *E. coli* (табл. 7).

Таблиця 7

Ізолювана мікрофлора до проведеної санації

Місце відбору	Ніпельні поїлки	Бачки	Труби
<i>Staphylococcus spp.</i>	+	+	-
<i>Streptococcus spp.</i>	-	-	-
<i>Enterococcus spp.</i>	+	+	+
<i>Salmonella spp.</i>	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-
<i>Campylobacter j.</i>	-	-	-
<i>E. coli</i>	+	+	-

Примітка: «+» – наявність росту мікроорганізмів; «-» – відсутність росту мікроорганізмів

Після проведення дезінфекції системи водопостачання визначали якість проведених заходів і відбирали проби з ніпельних поїлок, питних бачків та труб. Дослідженнями встановлено 100 % ефективність використання засобів «Комбійод» та «Гідрокеа» (таблиця 8). У всіх відібраних зразках був відсутній ріст бактеріальної мікрофлори.

Таблиця 8

Показники ефективності проведеної санації

Досліджувані збудники	Ніпельні поїлки		Бачки		Труби	
	Комбійод	Гідрокеа	Комбійод	Гідрокеа	Комбійод	Гідрокеа
<i>Staphylococcus spp.</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus spp.</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella spp.</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Campylobacter j.</i>	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-

Примітка: «+» – наявність росту мікроорганізмів; «-» – відсутність росту мікроорганізмів

В результаті проведених досліджень в лабораторних та виробничих умовах доведена ефективність використання експериментального засобу

«Комбійод» у 0,2 % розведенні та експозиції 2 години, для санації системи водопостачання у пташниках.

3.3. Дослідження антимікробної активності сполук групи 1,2,4-тріазолів як альтернативи антибіотикам щодо ізольованих штамів бактеріальних контамінантів

Дослідження антимікробної активності діючої речовини препарату АСП-34 (деяких s-заміщених біс-1,2,4-тріазол-3-тіонів)

Зростаюча в даний час кількість штамів патогенних мікроорганізмів, стійких до ліків, порушує ефективність існуючих методів лікування та збільшує кількість нових бактеріальних інфекцій. Ця обставина спонукає дослідників усього світу до пошуку нових ефективних і водночас малотоксичних лікарських засобів, що відрізняються інноваційними механізмами дії, що є найважливішим для сучасної фармацевтичної науки.

Авторським колективом кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії ЗДМУ (м. Запоріжжя) створено, синтезовано нові S-заміщені 4-алкіл-5-((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол похідні -3-тіолу. На базі лабораторій «Ветеринарна фармація» та «Інноваційні технології та безпеки і якості продуктів тваринництва» кафедри мікробіології, ветеринарно-санітарної експертизи, зоогієни та якості та безпеки продукції тваринництва факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету досліджено антимікробну дію сполук на 11 стандартних грампозитивних та грамнегативних штамів мікроорганізмів. Спектральні та фізико-хімічні параметри нових сполук встановлені за допомогою сучасних комплексних методів аналізу, включаючи ^1H NMR спектроскопію, GC-MS та елементний аналіз. Встановлено, що сполука 2a демонструє сильну супресію 5 тест-штамів ($\text{MBC} = 15,6 \text{ мкг/мл}$). Сполука 4a продемонструвала помірне

інгібування штамів *Salmonella pullorum*, *Escherichia coli* O2, *Salmonella enteritidis* (MBC = 31,25 мкг/мл). Сполука 6а була чутливою до десяти досліджених бактерій при концентрації 31,25 мкг/мл.

Результати антимікробної та протигрибкової активності алкілованих біс-похідних 1,2,4-триазолу щодо досліджуваних культур наведено в табл. 9. Як контрольну речовину в дослідженнях використовували розчин без додавання сполук антимікробної активності.

Таблиця 9

Результати скринінгу антимікробної активності сполук.

Культури мікроорганізмів	Мінімальна бактеріальна концентрація) (Minimum bactericidal concentration (MBC), µg/cm ³															
	Конт роль	2a	2b	3a	3b	4a	5a	5b	6a	6b	7a	7b	8a	8b	9b	10 a
<i>S. aureus</i>	>250	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	12 5	>2 50	31, 25	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	12 5
<i>S. fecalis</i>	>250	15, 6	>2 50	>2 50	>2 50	12 5	>2 50	31, 25	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	12 5
<i>S. pullorum</i>	>250	15, 6	>2 50	>2 50	>2 50	62, 5	>2 50	31, 25	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	62 ,5
<i>S. typhimurium</i>	>250	15, 6	>2 50	>2 50	>2 50	12 5	>2 50	31, 25	62, 5	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	12 5
<i>S. enteritidis</i>	>250	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	62, 5	>2 50	31, 25	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	62 ,5
<i>E. coli</i> O2	>250	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	62, 5	>2 50	31, 25	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	62 ,5
<i>P. vulgaris</i>	>250	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	12 5	>2 50	31, 25	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	62 ,5
<i>P. aeruginosa</i>	>250	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	62, 5	>2 50	31, 25	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	62 ,5
<i>K. pneumoniae</i>	>250	15, 6	>2 50	>2 50	>2 50	31, 25	>2 50	31, 25	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	62 ,5
<i>C. perfringens</i>	>250	31, 25	>2 50	>2 50	>2 50	12 5	>2 50	31, 25	62, 5	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	>2 50	12 5

За результатами попереднього мікробіологічного скринінгу лише п'ять 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол-похідні (2а, 4а, 5б, 6а, 10а) демонструють антимікробну дію.

На жаль, інші сполуки не виявляли пригнічення росту досліджуваних штамів навіть у концентрації 250 мкг/см³.

Для молекулярного докінгу обрано фермент бета-лактамазу cTEM-19m (PDB ID: 4R4S, 1,1 Å), який синтезується бактеріями *E. coli* O2 та *K. pneumoniae*, завдяки чому штами набувають стійкості до багатьох антибіотиків. Сполуки 2a і 5a були обрані на основі аналізу даних антимікробної активності як потенційні інгібітори бета-лактамази. Взаємодія ліганду з активним центром ферменту є складною і забезпечується в основному алкільними зв'язками, іонними і звичайними водневими зв'язками з молекулами води і амінокислотними залишками ферменту. Важливим моментом для зв'язування з ферментом є наявність атома сірки в молекулах досліджуваних сполук. Візуалізація тривимірної структури комплексу «ліганд-фермент» наведена на (рис. 3.1, 3.2).

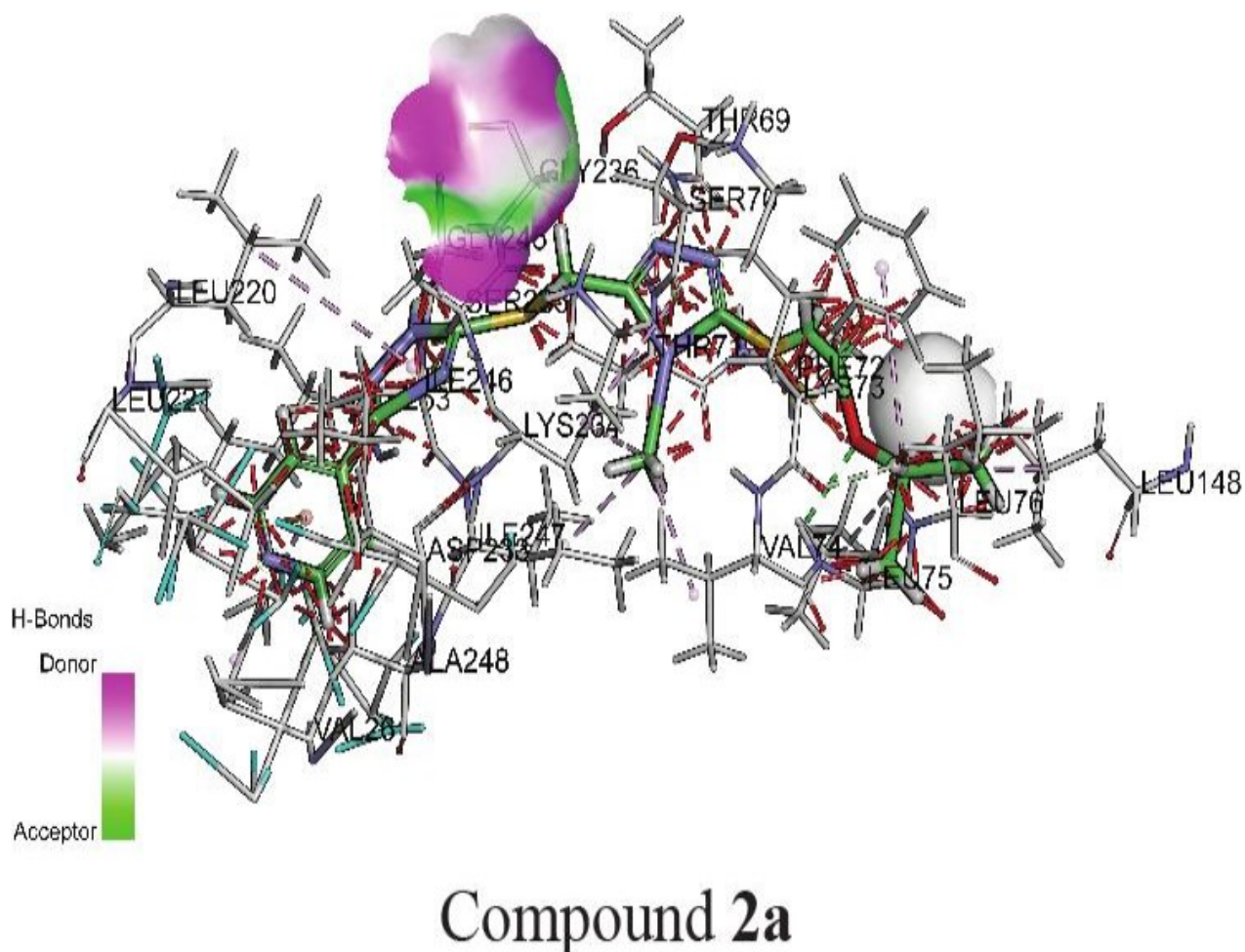


Рис. 3.1. Тривимірна модель сполуки 2a

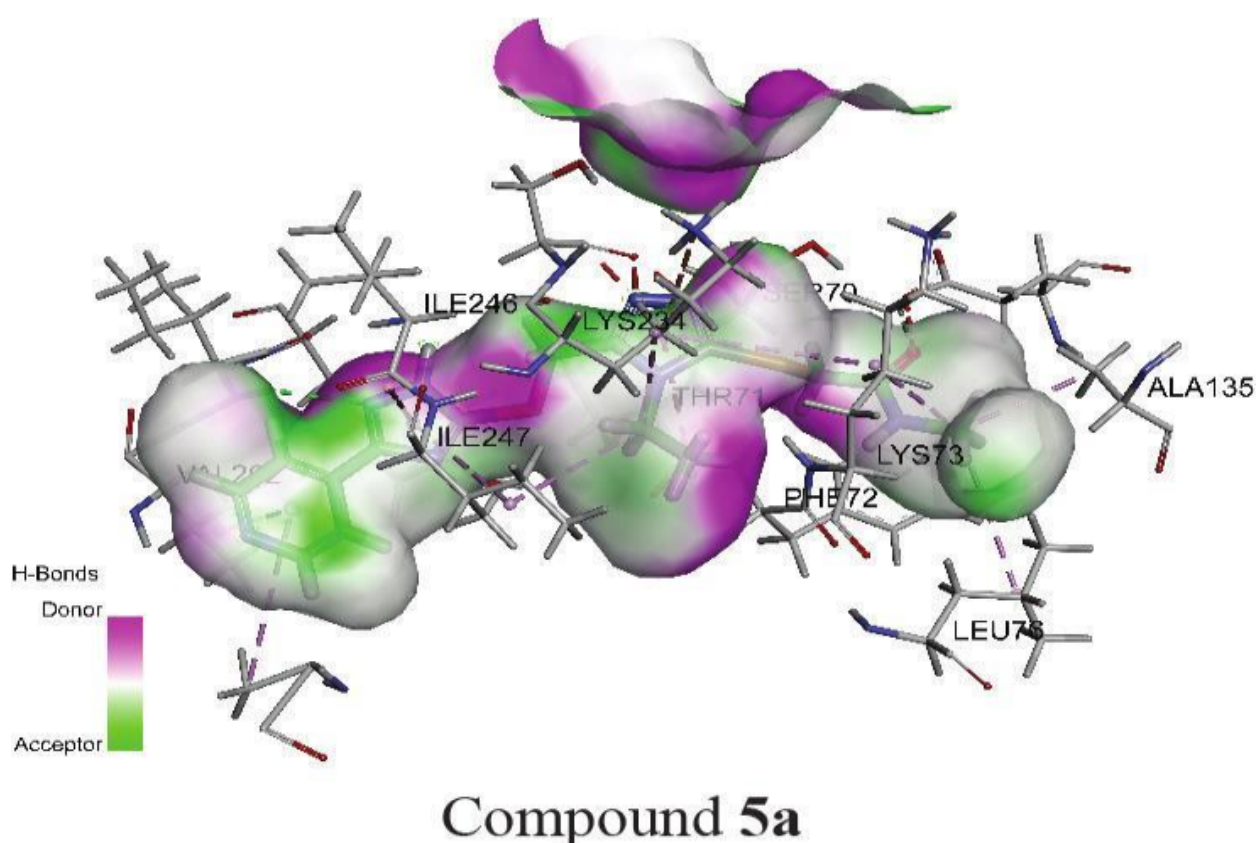


Рис. 3.2 Тривимірна модель сполуки 5a

На рис. 3.1 та 3.2 показана поверхня навколо активного центру, що вказує на область донорного Н-зв'язку, і акцепторну область водневого зв'язку. Як видно на рисунках, основним структурним елементом інгібітора, комплементарним ліганду, є 1,2,4-триазольне кільце та бічні ефірний і амідний радикали.

Дослідження антимікробної активності отриманих сполук показало, що в концентрації 10 мг/мл п'ять S-похідних біс-1,2,4-тріазолу (2a, 4a, 5b, 6a, 10a) виявляють бактерицидну дію відносно всіх штамів бактерій використаних в цьому дослідженні, зокрема *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella pullorum*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* O2, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium perfringens*.

Виходячи з отриманих даних, правильно вважати, що ізопропіл 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)) тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2a) виявляє сильну антимікробну активність проти штамів *Enterococcus faecalis*, *Salmonella pullorum*, *Salmonella typhimurium* (MBC = 15,6 мкг/мл). Зміна етилового замісника на метил у положенні 4 другого 1,2,4-тріазольного кільця в ізопропіловому ефірі біс-1,2,4-тріазолоцтової кислоти призводить до появи сильної бактерицидної дії проти всіх вивчених штамів.

Встановлено, що ізопропіл 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2a) демонструє сильне пригнічення тестового штаму *Klebsiella pneumoniae* (MBC = 31,25 мкг/мл). Сполука 4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин (4a) показала помірне інгібування штамів *Salmonella pullorum*, *Escherichia coli* O2, *Salmonella enteritidis* (MBC = 31,25 мкг/мл). Новий 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N-метилацетамід (5b) слабо активний при концентраціях 31,25 мкг/мл щодо всіх штамів. Сполуки 6a та 10a були чутливими до десяти досліджених бактерій у концентраціях від 31,25 мкг/мл до 125 мкг/мл. З іншого боку, решта амідів (6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 9b) не виявляли активності при концентраціях 250 мкг/мл.

Результати попередніх досліджень антимікробної активності синтезованих S-заміщених біс-1,2,4-тріазолів свідчать про перспективність подальших досліджень їх біологічних властивостей, а також цілеспрямованого синтезу нових 1,2,4-тріазолів. Бактерицидна активність сполук представляє великий науковий інтерес.

3.4. Вивчення впливу засобів на основі органічних кислот на яєчну продуктивність, збереженість поголів'я та бактеріальну безпеку курячого харчового яйця

В умовах інтенсивного промислового ведення птахівництва підвищується роль хвороб, що викликаються умовно-патогенною мікрофлорою та асоціаціями різних збудників. Неякісні корми, незбалансована годівля та порушення ветеринарно-санітарних вимог в процесі утримання та розведення птиці – всі ці фактори призводять до розвитку хвороб птиці, в тому числі і бактеріальної етіології.

Метою нашої роботи, було вивчити вплив кормової добавки (підкислювача) «БАКЦИНОЛ» на стан здоров'я курей-несучок та підвищення рівня яєчної продуктивності.

В результаті застосування кормової добавки протягом 5 діб встановлено зменшення загальної кількості падіжу (1,1%) в середньому, а також зменшення кількості випадків катарального ентериту, що на 1000 умовних голів складає 3,8 %. При патолого-анатомічному дослідженні падіжу спостерігалось зменшення кількості випадків жирової дистрофії печінки, сальпінгіту, оваріїту, катарального ентериту та вісцеральної форми подагри серед всіх вікових груп (таблиця 10).

Застосування кормової добавки «БАКЦИНОЛ» методом випоювання з питною водою курсом 5 діб сприяло відновленню збереженості в середньому на 1,1 %, підвищенню інтенсивності яйценосності на 1,6 %, зростанню споживання кормів на 1,3 г/гол., зменшенню інтенсивності та частоти проявів патологічних процесів: гепатодистрофії – на 3,95 %, сальпінгіти – 1,05 %, оваріит – 1,55 %, катаральний ентерит – на 3,5 %, вісцеральна форма подагри – 1,05 %; зміні рН води в кислий бік на 1,55, зміні рН травного тракту птиці в кислий бік – на 1,9; зменшенню МАФАНМ – $0,85 \times 10$ КУО в 1,0 г. В контрольних групах суттєвої зміни показників не встановлено (0,1-0,2%).

Таблиця 10

Вплив кормової добавки «Бакцинол» на збереженість, прояв патологічних процесів та продуктивність курей несучок та бактеріологічні показники харчового яйця

Показники/крос, вік	Ломанн-Лайт, 477 діб				Хай-Лайн, 295 діб			
	курс 5 діб «Бакцинол»		контроль		курс 5 діб «Бакцинол»		контроль	
доба досліду	1	6	1	6	1	6	1	6
Збереженість, %	94,5	95,5	95,3	95,4	95,7	96,8	95,3	95,6
Інтенсивність яйценосності, %	87,5	88,8	87,3	87,5	88,1	90,0	88,6	88,5
споживання кормів, г/гол	115,0	116,1	117,3	117,5	116,1	117,6	115,5	115,8
прояв патологічних процесів, %:								
гепатодистрофія	8,1	4,8	8,5	8,1	8,7	4,1	7,5	7,7
сальпінгіт	4,0	2,8	5,1	5,3	5,2	4,3	4,8	4,6
оваріит	9,3	7,6	9,1	8,8	8,1	6,7	8,5	8,8
катаральний ентерит	14,1	10,3	13,6	13,0	15,5	12,3	14,7	14,3
вісцеральна форма подагри	3,3	2,1	3,1	2,8	2,8	1,9	2,9	2,7
pH води	7,2	5,8	7,1	7,2	7,3	5,6	7,2	7,3
pH травного тракту птиці	6,4	4,7	6,6	6,5	6,5	4,4	6,3	6,4
МАФАнМ, КУО в 1,0 г	$4,2 \times 10^4$	$3,4 \times 10^3$	$4,5 \times 10^4$	$4,7 \times 10^4$	$4,6 \times 10^4$	$3,7 \times 10^3$	$4,8 \times 10^4$	$4,7 \times 10^4$

Встановлено збільшення рівня продуктивності за період застосування «Бакцинолу» серед кросів Ломанн – Лайт та Хай-Лайн W36. Так, у несучок кросу Хай-Лайн W36 яєчна продуктивність зросла на 1,3 % на одну несучку, а у несучок кросу Ломанн-Лайт яєчна продуктивність на одну несучку зросла на 1,9 %. В середньому, інтенсивність яйценостності збільшилась на 1,6 %.

До використання препарату «Бакцинол» показник рН води для напування птахів складав 7,2, рН травного тракту птиці – 6,4. Після використання препарату показник рН води складав 5,8, в травному тракті – 4,7.

Споживання кормів збільшилося на 1,3 гр. на одну несучку.

Аналіз отриманих результатів використання препарату «Бакцинол» свідчить про позитивний вплив засобу на загальний стан здоров'я птиці, що підтверджується виявленням підвищенням яєчної продуктивності, зменшенням загальної кількості падіжу та зниженням відсотку прояву ознак патологічних процесів у внутрішніх органах.

3.5. Визначення рівня бактеріальної контамінації курячого харчового яйця за автоматизованого та ручного сортування і пакування

Наступний етап досліджень був спрямований на визначення оптимальної системи збору та сортування курячого яйця.

Проведений аналіз результатів бактеріологічних досліджень яєць різних виробників за автоматизованого та ручного сортування і пакування з торгівельної мережі м. Сум та Сумської області у відповідності до ДСТУ 5028:2008 «Яйця курячі харчові. Технічні умови» та Мікробіологічним критеріям для встановлення показників безпечності харчових продуктів. Першим етапом дослідження, ми здійснили відбір зразків курячого харчового яйця. Для цього в торговельній мережі м. Суми та Сумської області було закуплено яйце куряче столове від чотирьох різних виробників нашої країни.

Дослідний матеріал було розділено на 2 групи згідно технології виробництва (30 яєць в кожній). Результати контамінації шкаралупи та вмісту яйця по першій групі (зразок з птахофабрики з повністю автоматизованою системою збирання, сортування та пакування) наведено у таблиці 3.11.

За вимогами ДСТУ 5028:2008 Яйця курячі харчові. Технічні умови (чинний з 01.06.2010 р.), Мікробіологічних критеріїв для встановлення показників безпечності харчових продуктів (затв. 19.07.2012 № 548), мікробіологічними показниками якості та безпеки харчових яєць є МАФАНМ (КУО/г), БГКП (г), патогенні мікроорганізми, в т. ч. роду *Salmonella*. Але, так як деякі країни ЄС, Ізраїль, Саудівська Аравія та ін. під час складання договорів про експорт, вимагають дослідження яєць, яєчної продукції за розширеним переліком патогенів, ми спрямували дослідження на індикацію головних збудників бактеріальних хвороб та харчових токсикоінфекцій.

В результаті бактеріологічних досліджень зразків яйця курячого харчового контрольної групи з підприємств виробників з повністю автоматизованим сортуванням та пакуванням патогенних та умовно-патогенних збудників бактеріальних хвороб не виділено, ізольовано споріві бактерії роду *Bacillus* (*Bacillus subtilis*) (таблиця 3.11).

Дані, представлені у таблиці 3.11, свідчать, що яйце контрольної групи з підприємств з автоматизованим сортуванням та пакуванням за мікробіологічними показниками відповідає ДСТУ 5028:2008 Яйця курячі харчові. Технічні умови (чинний з 01.06.2010 р.), Мікробіологічним критеріям для встановлення показників безпечності харчових продуктів (затв. 19.07.2012 № 548). Показники МАФАНМ та БГКП відповідають встановленим нормативним показникам.

Таблиця 3.11

Бактеріологічне дослідження яйця курячого харчового за автоматизованого та ручного сортування і пакування

Показники/ об'єкт	Харчове яйце за автоматизованого сортування та пакування		Харчове яйце за ручного сортування та пакування	
	змиви з поверхні	внутрішній вміст (жовтки) 10^3	змиви з поверхні	внутрішній вміст (жовтки) 10^3
МАФАнМ (КУО/г), $M \pm m$		$2,39 \times 10^3 \pm 0,02 \times 10^3$		$3,2 \times 10^3 \pm 0,02 \times 10^3^*$
БГКП (г)		не виявлено		не виявлено
<i>Salmonella spp</i>	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	+	-
<i>Streptococcus spp</i>	-	-	+	-
<i>Bacillus spp.</i>	+	-	+	-
	<i>B. subtilis</i>		<i>B. subtilis</i>	
<i>Enterococcus spp</i>	-	-	+	-
			<i>E. faecalis</i>	
<i>Proteus spp.</i>	-	-	--	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	-	-	-	-
<i>L. monocytogenes</i>	-	-	-	-
<i>Clostridium spp</i>	-	-		-

Примітка: ступінь вірогідності до контролю : * – $p < 0,05$

Аналіз результатів випробувань продукції дослідної групи показує, що зразки курячого харчового яйця з птахофабрик з ручним сортуванням та пакуванням за мікробіологічними показниками теж відповідають ДСТУ 5028:2008 Технічні умови (чинний з 01.06.2010 р.), Мікробіологічним критеріям для встановлення показників безпечності харчових продуктів (наказ № 548). Кількість МАФАНМ та БГКП відповідають встановленим нормам, але показник МАФАНМ в продукції підприємств з ручним збором та пакуванням на 34 % вищий у порівнянні до яєць від підприємств з автоматизованим сортуванням та пакуванням.

До того ж, наявність в змивах з поверхні шкаралупи яйця *Streptococcus spp.* -12 % від числа досліджених проб, *E. faecalis* -34 %, *P. aeruginosa* – 11 % та спорових бактерій роду *Bacillus* (*B. subtilis*) – 43 %, свідчить про порушення санітарно – гігієнічних вимог за сортування, транспортування та зберігання харчового курячого яйця, порушення температурного режиму та вологості повітря у торговельних точках (рис. 3.3).



Рис. 3.3 Спектр ізолюваної мікрофлори з поверхні шкаралупи яйця

Аналіз результатів органолептичних досліджень, наведених у таблиці 3.12 свідчить, що такі показники, як пошкодженість, забрудненість, наявність в яйці включень (плям), розташування повітряної камери та її рухливості; стан, положення і рухливість жовтка; стан, консистенція та прозорість білка не мали суттєвих відмінностей в продукції підприємств з автоматизованим та ручним сортуванням і пакуванням.

Таблиця 3.12

Органолептичні дослідження яйця курячого харчового підприємств з автоматизованим та ручним сортуванням і пакуванням

Тип пакування та сортування яйця	Положення жовтка	Стан білка	Стан шкаралупи
автоматизоване	Ледь видимий під час овоскопії, контури не окреслені, займає центральне положення, малорухливий під час обертання яйця.	Чистий, щільний, світлий, прозорий, без сторонніх включень	Чиста, непошкоджена, без видимих змін структури, без слідів крові і посліду
ручне	Ледь видимий під час овоскопії, контури не окреслені, займає центральне положення, злегка рухливий під час обертання яйця	Чистий, щільний, світлий, прозорий, без сторонніх включень	Чиста, непошкоджена, без видимих змін структури, наявні поодинокі плями та смуги від транспортерної стрічки

За результатами органолептичних досліджень яйця з підприємств з ручним та автоматизованим сортуванням і пакуванням відповідають нормативним показникам, встановленим у ДСТУ 5028:2008 (Яйця курячі харчові. Технічні умови (чинний з 01.06.2010 р.)).

Спектр бактеріальної мікрофлори шкаралупи харчового яйця різних торгових марок виробників з ручним сортуванням та пакуванням з торгової мережі Сумської області представлений переважно мікроорганізмами: *Streptococcus spp.* – 12 % від числа досліджених проб, *E. faecalis* – 34 %, *P. aeruginosa* – 11 % та спорових бактерій роду *Bacillus* (*B. subtilis*) – 43 %. З поверхні яйця за автоматичного сортування та пакування ізольовано тільки *B. subtilis*. Акцентуємо увагу на розширенні переліку патогенів для бактеріологічного контролю безпеки яйця харчового. Зразки яйця курячого харчового за автоматичного та ручного сортування та пакування відповідали регламентуючій нормативній документації, але показник МАФАНМ в продукції підприємств з автоматизованим сортуванням та пакуванням на 34% нижчий у порівнянні до такого за умов ручного сортування та пакування. Підтверджено, що автоматичне сортування та пакування яйця є одним з значущих факторів забезпечення бактеріальної біобезпеки харчового яйця, забезпечує кращі мікробіологічні показники безпечності яйця курячого харчового порівняно із такими за застосування ручної праці під час сортування та пакування. Необхідний повний перехід до автоматизації виробничих процесів за виробництва харчового яйця в Україні.

3.6. Дослідження стрес-протекторних властивостей сполуки групи 1,2,4 тріазолів на моделі гострого теплового та імобілізаційного стресу

Вивчення впливу засобів із стреспротективною дією на однорідність стада та конверсію корму

Аналіз показників живої ваги птиці до та після задавання курсу засобів із досліджуваною стреспротективною дією тест та референс зразків свідчить про позитивний ефект щодо показнику однорідності стада за живою вагою у порівнянні до контрольних груп. Так, за 10 діб введення сполуки «АСП-34»

показник однорідності збільшився на 5,5 %, відповідно був вищим на 3,7 % відносно групи позитивного контролю, на 3,4 % – групи негативного контролю та на 1,2 % – у порівнянні до групи з референс зразком. Введення «Цианофору» протягом 10 діб сприяло підвищенню показника однорідності стада на 4,3 %, відповідно, показник однорідності був вищим на 2,5 % відносно групи позитивного контролю, на 2,2 % – групи негативного контролю та нижчим на 1,2 % відносно експериментальної групи з тест зразком (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Однорідність стада за живою вагою на початку та в кінці досліді

Показник однорідності, %	Групи			
	I (НК)	II (РЗ)	III (ПК)	IV (ТЗ)
1 доба дослідження	90,5	88,6	91,2	89,2
10 доба дослідження	92,6	92,9	93,0	94,7
зміна показника з 1 до 10 доби	2,1	4,3	1,8	5,5

Введення сполуки «АСП-34» сприяє підвищенню показнику однорідності в стаді за живою вагою на 1,2 % у порівнянні до такого за введення «Цианофору». Введення сполуки «АСП-34» протягом 10 діб у дозі 100 мг/кг покращує показник однорідності стада на 3,7 % відносно групи позитивного контролю та на 3,4 % – групи негативного контролю.

Найкраща конверсія корму встановлена в групі з тест зразком – 2,35, що на 7,84 % менше за показник в групі негативного контролю, на 6,00 % менше відносно групи з референтним зразком та на 11,30 % – щодо групи

позитивного контролю. Сучасним задовільним коефіцієнтом конверсії корму (FCR) для курей несучок є 1,9-2,2 (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Конверсія корму за період експерименту за введення сполуки «АСП-34» у порівнянні до контролю

Показники/група	I (НК)	II (РЗ)	III (ПК)	IV (ТЗ)
К-ть витраченого корму, г	9027	8960	9063	8750
Маса отриманих яєць, г	3540	3600	3420	3720
Конверсія корму (FCR)	2,55	2,5	2,65	2,35

Таким чином, введення дослідної сполуки «АСП-34» сприяє нормалізації коефіцієнту конверсії корму, а саме знижує конверсію корму на 6,00 % порівняно до референтного засобу Цианофор, що відповідно, зменшує витрати на виробництво та підвищує економічну ефективність.

Вивчення впливу засобів із стреспротективною дією на яєчну продуктивність та стан шкаралупи

В результаті введення засобів із стреспротективною дією встановлено підвищення показників яєчної продуктивності за рахунок більш раннього відновлення стану організму птиці після транспортного стресу (перевезення птиці та формування експериментальних груп) у порівнянні до груп негативного та позитивного контролю. Так, показник інтенсивності яйценосності в дослідних групах почав відновлюватися ближче до норми на 3-5 добу у порівнянні до такого на 5-6 добу в контрольних групах (табл.3.15).

Таблиця 3.15

Динаміка та показники яєчної продуктивності за введення стреспротективних засобів у порівнянні з контролем

Доба дослідження	Групи			
	I (НК)	II (РЗ)	III (ПК)	IV (ТЗ)
1	1	3	3	2
2	5	5	5	6
3	5	6	6	6
4	7	6	6	7
5	6	7	6	7
6	7	7	7	7
7	7	7	7	7
8	7	7	6	7
9	7	7	7	7
10	7	5	4	6
Кількість яєць за 10 діб у групі, шт	59	60	57	62
Індекс продуктивності, шт	8,43	8,57	8,14	8,86
Інтенсивність яйценосності, %	84,3	85,7	81,4	88,6

Введення сполуки «АСП-34» сприяло підвищенню індексу продуктивності на 5,10 % порівняно до групи негативного контролю, на 8,84 % до групи позитивного контролю та на 3,38 % – до групи з референтним зразком. Застосування сполуки «АСП-34» сприяло також підвищенню показнику інтенсивності яйценосності на 4,3 % відносно групи негативного

контролю, на 7,2 % – щодо групи позитивного контролю та на 2,9 % – у порівнянні до групи з референтним зразком.

Відмічено, що застосування стреспротективних засобів сприяло зміцненню шкаралупи яєць. Так, товщина шкаралупи збільшилась в дослідній групі за введення сполуки «АСП-34» на 14,3 % у порівнянні до групи негативного контролю, на 6,7 % – групи референс зразку та на 10,3 % -до групи позитивного контролю (табл.3.16).

Таблиця 3.16

Вплив сполуки «АСП-34» на стан шкаралупи яєць

Показники	Групи			
	I (НК)	II (РЗ)	III (ПК)	IV (ТЗ)
Товщина шкаралупи, мм	0,28	0,30	0,29	0,32
Кількість яєць за 10 діб у групі, шт	59	60	57	62
Кількість пошкоджених яєць, шт	4	3	3	2
Відсоток пошкоджених яєць, %	6,78	5,00	5,26	3,22

В експериментальній групі за умов введення сполуки «АСП-34» кількість пошкоджених (розбитих, розчавлених) яєць зменшилась на 3,56 % порівняно до групи негативного контролю, на 2,22 % – до групи з референс зразком та на 2,04 % – порівняно із групою позитивного контролю.

Вплив стреспротективних засобів на загальний стан організму птиці за іммобілізаційного та гіпертермічного стресу

Спостереження за поведінкою птиці протягом 24 годин після іммобілізаційного та гіпертермічного стресу за умов введення стреспротективних засобів у порівнянні до контролю свідчить про позитивний ефект досліджуваних засобів на відновлювальну здатність організму після дії іммобілізаційного та теплового стресу (табл.3.17).

Таблиця 3.17

Вплив стреспротективних засобів на загальний стан організму птиці протягом 24 год після іммобілізаційного та гіпертермічного стресу

Показники	Групи			
	I (НК)	II (РЗ)	III (ПК)	IV (ТЗ)
Період квоності після іммобілізації, хв	-	45-50	60-80	35-40
Споживання корму, г/гол	115	90	80	100
Споживання води, мл/гол	280	450	540	400

Так, птиця за умов профілактичного задавання сполуки «АСП-34» швидше відновлювалась, а саме мала менший період квоності після іммобілізації та теплового стресу на 46,5 % у порівнянні до групи позитивного контролю та на 21,05 % – у порівнянні до групи референс контролю. Споживання корму протягом доби після іммобілізаційного та гіпертермічного стресу у порівнянні до групи негативного контролю зменшилось на 13,3 % в групі із задаванням сполуки «АСП-34», в референс групі – на 21,7 %, в групі позитивного контролю – на 30,4 %. Споживання води птицею підвищилось протягом доби після іммобілізаційного та

гіпертермічного стресу в групі із задаванням сполуки «АСП-34» на 42,9 %, в референс групі – на 60,7 %, в групі позитивного контролю – на 92,9 % у порівнянні до групи негативного контролю.

Введення сполуки «АСП-34» курям-несучкам проявляло стреспротективну дію, про що свідчить менший період квалості та більш швидке відновлення нормального режиму споживання корму та води після іммобілізаційного та гіпертермічного стресу.

Результати дослідження демонструють наявність вірогідних стреспротекторних властивостей речовини «АСП-34» за введення курям-несучкам кросу Декалб Уайт віком 430 днів протягом 10 діб у дозі 100 мг/кг на моделі теплового та іммобілізаційного стресу, який відтворювали протягом 4 годин.

Введення сполуки «АСП-34» курям-несучкам кросу Декалб Уайт віком 430 днів сприяє підвищенню показнику однорідності в стаді за живою вагою на 1,2 % у порівнянні до такого за введення референс засобу «Цианофор», на 3,7 % – відносно групи позитивного контролю та на 3,4 % – групи негативного контролю.

Застосування дослідної сполуки «АСП-34» курям-несучкам кросу Декалб Уайт віком 430 днів сприяє нормалізації коефіцієнту конверсії корму: сприяє зниженню конверсії корму на 6,00 % порівняно до референтного засобу «Цианофор», що відповідно, зменшує витрати на виробництво та підвищує економічну ефективність.

Дія сполуки «АСП-34» на організм птиці сприяє покращенню показників яєчної продуктивності: встановлено підвищення індексу продуктивності на 5,10 % порівняно до групи негативного контролю, на 8,84 % до групи позитивного контролю та на 3,38 % – до групи з референтним зразком та підвищення показнику інтенсивності яйцєносності на 4,3 % відносно групи негативного контролю, на 7,2 % – позитивного контролю та на 2,9 % – у порівнянні до групи з референтним зразком.

Введення дослідної сполуки «АСП-34» курям-несучкам кросу Декалб Уайт віком 430 днів сприяє покращенню стану шкаралупи яєць. Товщина

шкаралупи збільшилась в дослідній групі за введення сполуки «АСП-34» на 14,3 % у порівнянні до групи негативного контролю, на 6,7 % – до групи референс зразку та на 10,3 % – до групи позитивного контролю; кількість пошкоджених (розбитих, розчавлених) яєць зменшилась на 3,56 % порівняно до групи негативного контролю, на 2,22 % – до групи з референс зразком та на 2,04 % – порівняно із групою позитивного контролю.

Введення сполуки «АСП-34» курям-несучкам кросу Декалб Уайт віком 430 днів проявляло стреспротективну дію, про що свідчить менший період кволості та більш швидке відновлення нормального режиму споживання корму та води після іммобілізаційного та гіпертермічного стресу.

Вплив «АСП-34» на біохімічні показники антиоксидантної системи сироватки крові та тканин печінки курей за умов гострого стресу

За умов патології у тварин прогнозовано спостерігалися порушення роботи про-/антиоксидантної системи, що віддзеркалювалося у дисбалансі сироваткового та тканинного вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту. Результати біохімічних вимірювань наведені в таблиці 3.18.

Так, в плазмі крові тварин групи позитивного контролю на тлі дії стресових факторів відмічалася тенденція до зростання вмісту ТБК-реактантів в сироватці крові на 43,9 % ($p=0,06$), вірогідне збільшення вмісту ДК на 53,3 % та вірогідне зменшення активності СОД на 78,6 % порівняно з аналогічними показниками в групі НК. В свою чергу в гомогенаті печінки тварин групи ПК спостерігалася статистично значуще зменшення активності каталази на 19,4 % і СОД на 55,4 %, а також зростання вмісту ТБК-реактантів на 134,9 % й ДК на 42,8 % ($p<0,05$ проти НК).

На тлі застосування референтного засобу курям несучкам відбувалася істотна нормалізація вмісту ТБК-реактантів і ДК в плазмі крові та вмісту ТБК-реактантів в гомогенаті тканин печінки, а також відбувалися вірогідне збільшення активності СОД в сироватці крові в 2,6 рази й зменшення вмісту ДК в гомогенаті тканин на 18,1 % ($p<0,05$ проти ПК).

Таблиця 3.18

Вплив «АСП-34» на біохімічні показники антиоксидантної системи сироватки крові та тканин печінки курей за умов гострого стресу (n=7, M±SEM)

Показники	I (НК)	II (РЗ)	III (ПК)	IV (ТЗ)
<i>В сироватці крові</i>				
Каталаза, мкмоль/(хв*л)	24,324± 2,605	18,530± 2,767	17,053± 1,204	19,723± 1,989
ТБК- реагенти, мкмоль/л	0,264± 0,026	0,244± 0,037 ^c	0,380± 0,031 ^{b, d}	0,251± 0,028 ^c
ДК, мкмоль/л	0,287± 0,024 ^c	0,312± 0,008 ^c	0,440± 0,017 ^{a, b, d}	0,344± 0,024 ^c
СОД, ум. од. (% інгібування)	29,429± 3,470 ^{b, c, d}	16,571± 2,277 ^{a, c}	6,286± 1,426 ^{a, b}	14,857± 2,293 ^a
<i>В гомогенаті печінки</i>				
Каталаза, мкмоль/(хв*г)	2,573± 0,104 ^{b, c, d}	2,086± 0,079 ^a	2,074± 0,106 ^a	2,173± 0,101 ^a
ТБК- реагенти, мкмоль/л	77,653± 10,924 ^c	101,096± 15,967 ^c	182,410± 23,466 ^{a, b, d}	93,769± 15,193 ^c
ДК, мкмоль/л	79,251± 4,472 ^{b, c}	92,726± 3,735 ^{a, c}	113,180± 2,172 ^{a, b, d}	83,896± 2,934 ^c
СОД, ум. од. (% інгібування)	17,286± 1,886 ^c	12,571± 2,959	7,714± 1,584 ^a	14,571± 2,308

Примітки:

^a – відмінності вірогідні відносно групи НК (p<0,05);

^b – відмінності вірогідні відносно групи РЗ (p<0,05);

^c – відмінності вірогідні відносно групи ПК (p<0,05);

^d – відмінності вірогідні відносно групи ТЗ (p<0,05).

Тестовий-зразок в даному дослідженні сприяв відновленню рівнів ТБК-реактантів і ДК (як в сироватці, так і в паренхімі печінки) до рівнів аналогічних показників в групі негативного контролю ($p > 0,05$ проти НК). При цьому також відмічалася тенденція до збільшення сироваткової активності СОД в 2,4 рази ($p = 0,09$) від значень даного показника в групі позитивного контролю.

За результатами біохімічного дослідження очевидно, що обидва досліджуваних засоби в зазначених дозах виявляють антиоксидантний ефект на тлі гострого стресу у курей, проте вагової різниці між активністю двох засобів не відмічалось. Таким чином, можна відзначити, що антиоксидантний ефект обох засобів в досліджуваних дозах за умов гострого стресу у курей є співставним (табл.3.18).

Результати дослідження демонструють наявність вірогідних стрес-протекторних властивостей у речовини «АСП-34» на моделі гострого стресу у курей.

На тлі гострого стресу (що спричиняв також і оксидативний стрес), під впливом препарату визначалося вірогідне зменшення маркерів перикисного окиснення ліпідів в сироватці та печінці тварин, що вказує на наявність опосередкованих антиоксидантних та мембранопротекторних властивостей засобу.

Цитоархітектоніка печінкової паренхіми курей за введення «АСП-34» у порівнянні з контролем в умовах гострого іммобілізаційного та теплового стресу

У курей-несучок групи негативного контролю гістоструктура печінки відповідає здоровому органу. Часточкова будова не виражена. Міжчасточкова сполучна тканина дуже слабо розвинута. Межі часточок визначалися за тріадами – порталними трактами (зони проходження гілок печінкової артерії, зворотної вени та жовчної протоки). Самі зони тріад вузькі. Паренхіма часточок складалася з печінкових балок (пластинок),

кожна з яких утворена двома рядами клітин полігональної форми у вигляді трубок. Гепатоцити були рівномірні за розміром, чітко оконтуровані, центрально розташовані ядра, (переважно одно на клітину), в яких добре видні ядерця і зерна хроматину. Цитоплазма клітин рівномірно пофарбована, не містить видних на світлооптичному рівні включень. Радіальний напрямок печінкових балок найбільш виразний поблизу центральних вен, на відстані – балки мали кільцеподібний вигляд. Між печінкових балок проходять синусоїдальні капіляри, в яких видно помірну кількість ядерних еритроцитів, обмежену кількість лімфоїдних клітин. Центральні і міжчасточкові вени, судини тріад не розширені, іноді містять еритроцитарну масу, а також однорідно пофарбовану масу плазми, клітини Купфера без особливостей (рис. 3.4).

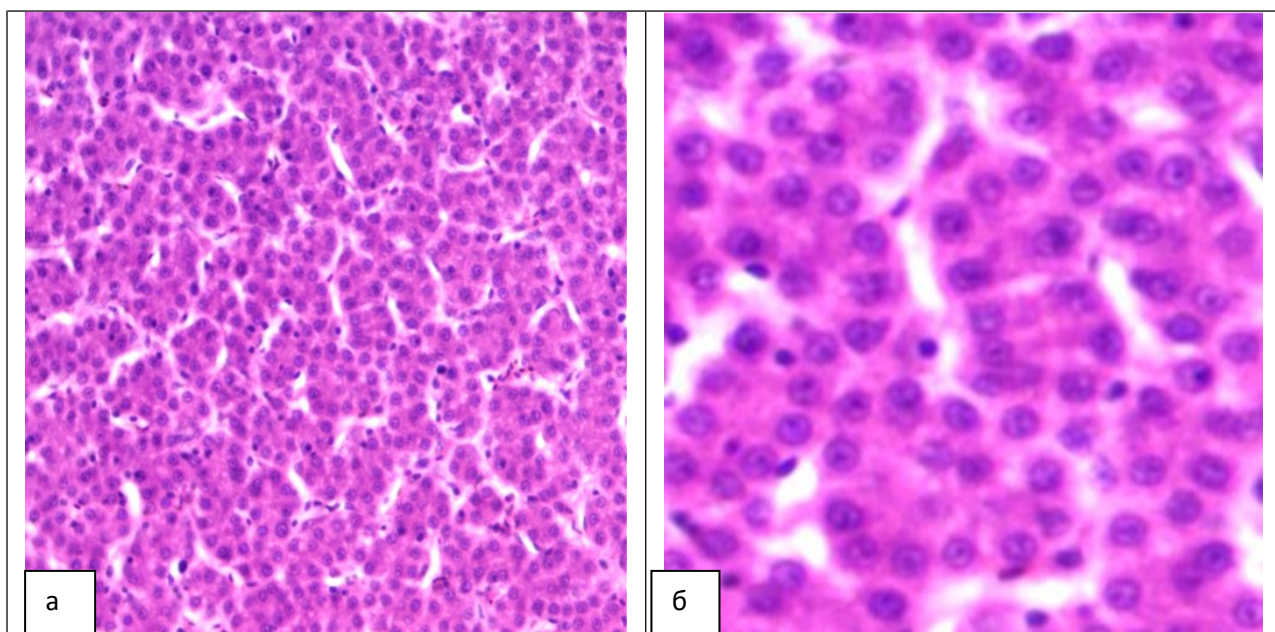


Рис. 3.4. Печінка курки-несучки кросу Деклеб Білий віком 455 днів, яку не піддавали іммобілізаційному стресу: а – рисунок печінкових балок чіткий, синусоїдальні капіляри містять помірну кількість ядерних еритроцитів, лімфоїдних клітин (x200); б – гепатоцити з рівномірно пофарбованою цитоплазмою, нормальними ядрами (x400). Гематоксилін-еозин.

У курей, яких піддали іммобілізаційному стресу (група позитивного контролю), цитоархітектоніка печінкової паренхіми зазнала помітних змін. Балковий рисунок зруйновано, гепатоцити розташовані безсистемно. Відбувалися зміни мікроциркуляторного русла: синусоїдальні капіляри на більшості ділянок «стиснути» і не візуалізувалися, в той час як практично всі центральні і міжчасточкові вени, венозні судини тріад щільно заповнені еритроцитами, часто розширені (рис. 3.5).

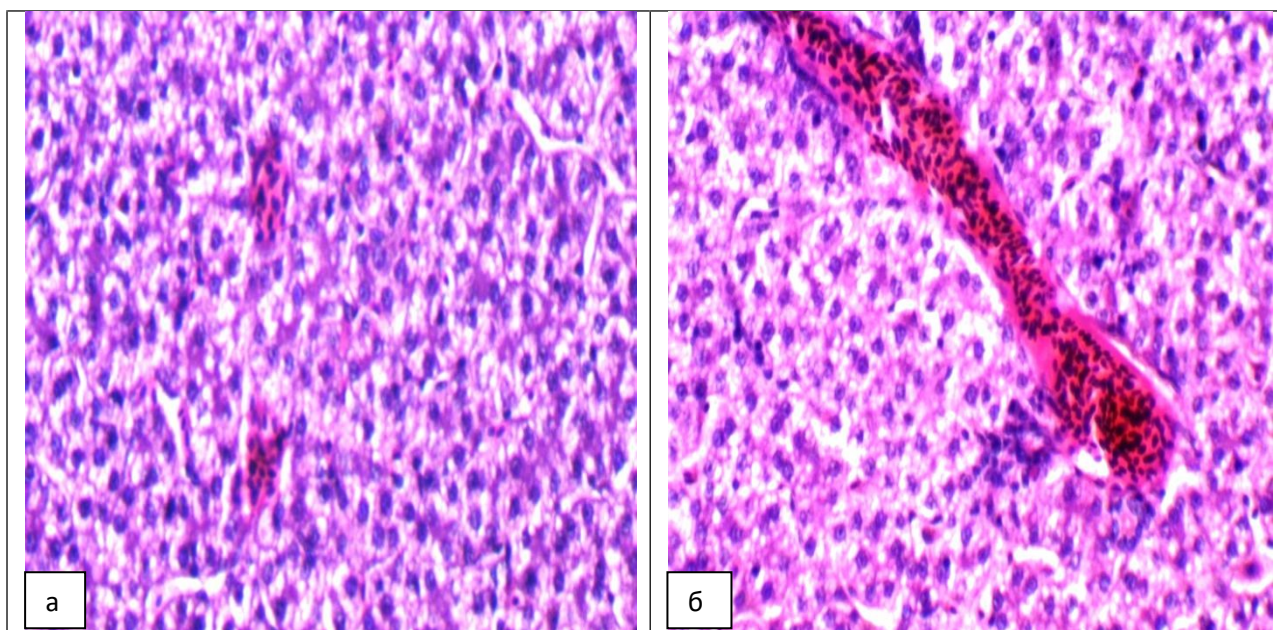


Рис. 3.5. Печінка курки-несучки кросу Деклеб Білий віком 455 днів, яку піддали іммобілізаційному стресу: а – рисунок печінкових балок зруйновано, синусоїдальні капіляри в більшості не візуалізуються; б – міжчасточкова збиральна вена щільно заповнена еритроцитами. Гематоксилін-еозин. х250.

Гепатоцити у стані гідропічно-ліпідної дистрофії, набряклі, окремі клітини з ознаками балонної дистрофії. Частина ядер гепатоцитів з ознаками пікнозу чи лізису, де-не-де видні дрібні осередки цитолізу (рис. 3.6).

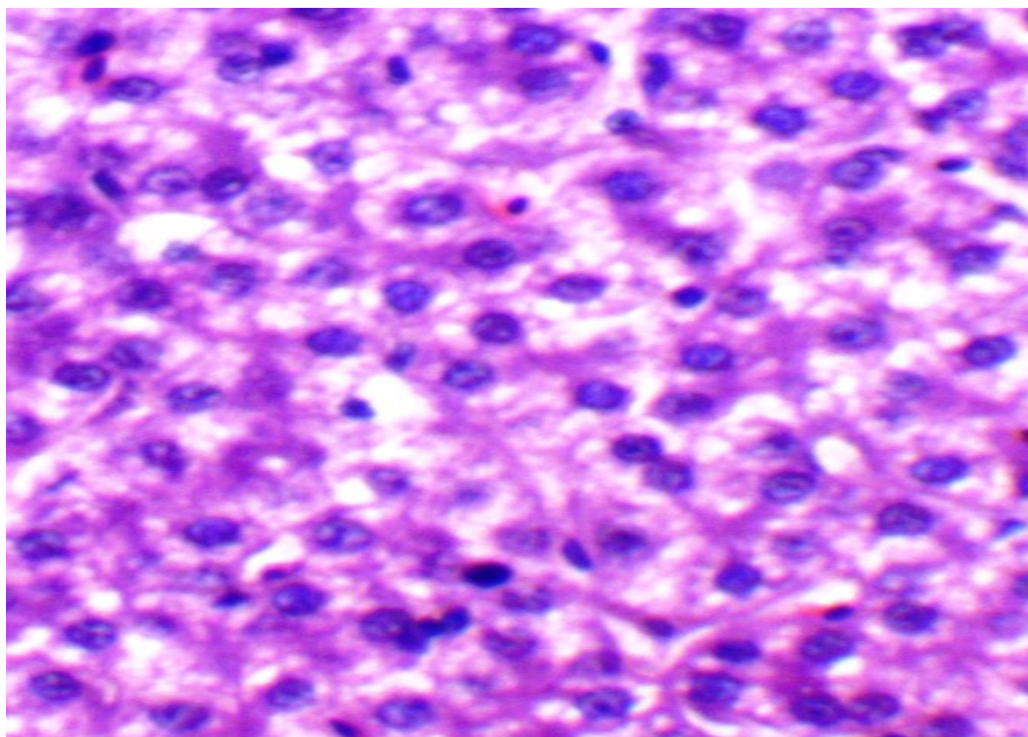


Рис. 3.6 Печінка курки-несучки кросу Деклеб Білий віком 455 днів, яку піддали іммобілізаційному стресу. Гепатоцити у стані гідропічно-ліпідної дистрофії, набряклі, окремі клітини з ознаками балонної дистрофії, лізовані. Гематоксилін-еозин. x400.

Описані вище патологічні зміни печінкової паренхіми доволі виразно варіювали у різних курей у межах групи.

У всіх тварин, які на тлі іммобілізаційного стресу отримували тест-зразок, збереженість балкового рисунку тяжів гепатоцитів була виразно більшою (Рис. 3.7, 3.8). Ознаки дистрофії виявлені не у всіх гепатоцитів, в основному це була дрібнокрапельна ліпідна інфільтрація цитоплазми клітин. Як правило, більш виразні були синусоїдальні капіляри. Просвіт та повнокровність їх були помірними. В капілярному руслі відмічена більша кількість лімфоїдних клітин. Венозні структури часточок містили помірний вміст еритроцитарної маси. Серед гепатоцитів помічено присутність більш дрібних за об'ємом клітин (можливо як прояв репаративних процесів, що направлені на відновлення пулу паренхіматозних клітин).

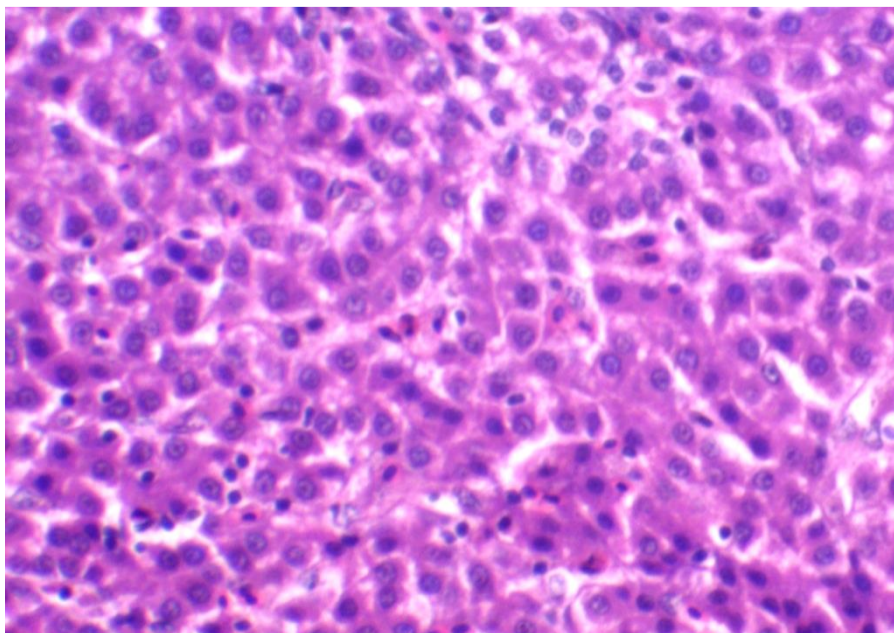


Рис. 3.7. Печінка курки-несучки кросу Деклеб Білий віком 455 днів, яка на тлі іммобілізаційного стресу отримала тест-зразок. Відновлення в значній мірі типового балкового рисунку тяжів гепатоцитів, виразне зменшення ознак дистрофії клітин; стан мікроциркуляторного русла без особливостей, збільшення лімфоцитарних клітин у просвіті синусоїдальних капілярах. Гематоксилін-еозин. x250.

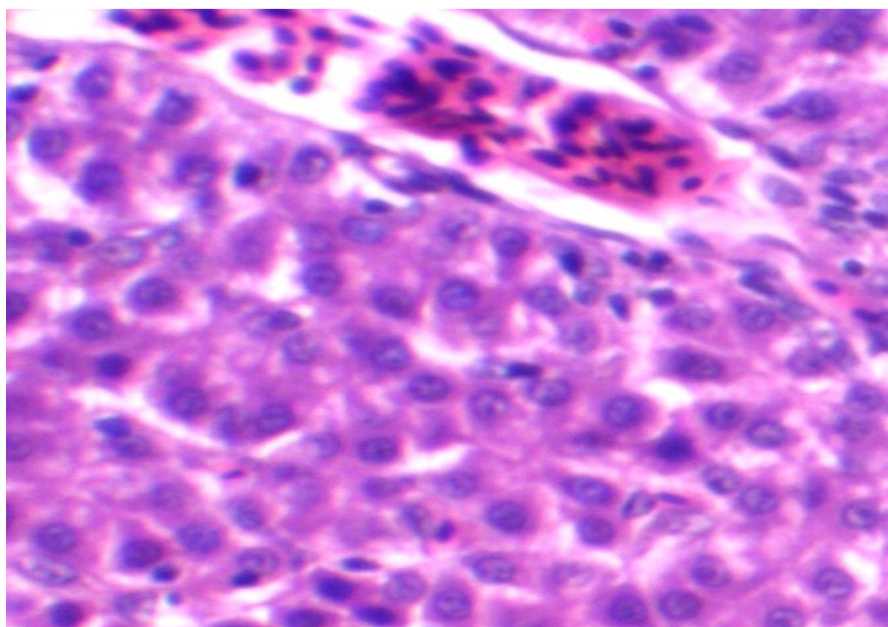


Рис. 3.8. Печінка курки-несучки кросу Деклеб Білий віком 455 днів, яка на тлі іммобілізаційного стресу отримала тест-зразок. Помірний вміст еритроцитів у міжчасточковій вені. Гематоксилін-еозин. x400.

Аналіз гістологічних зрізів печінки більшості курей-несучек кросу Деклеб Білий віком 455 днів, які на тлі іммобілізаційного стресу отримали

референс-зразок, показав, що балкова структура гепатоцитів не змінена. Клітини у балках тісно прилягають друг до друга. Ядра клітин однорідні, займають центральне положення. В них добре видні ядерця та хроматинові зерна. Гепатоцити без ознак дистрофії. Лише у однієї тварини виявлено ознаки ліпідної дрібно-середньокрапельної дистрофії вогнищевого характеру. У значної кількості курей цієї групи відмічено гіперемію синусоїдальних капілярів, місцями видні мікротромби (рис. 3.9). У деяких курей навколо окремих судин простежені дрібні круглоклітинні інфільтрати.

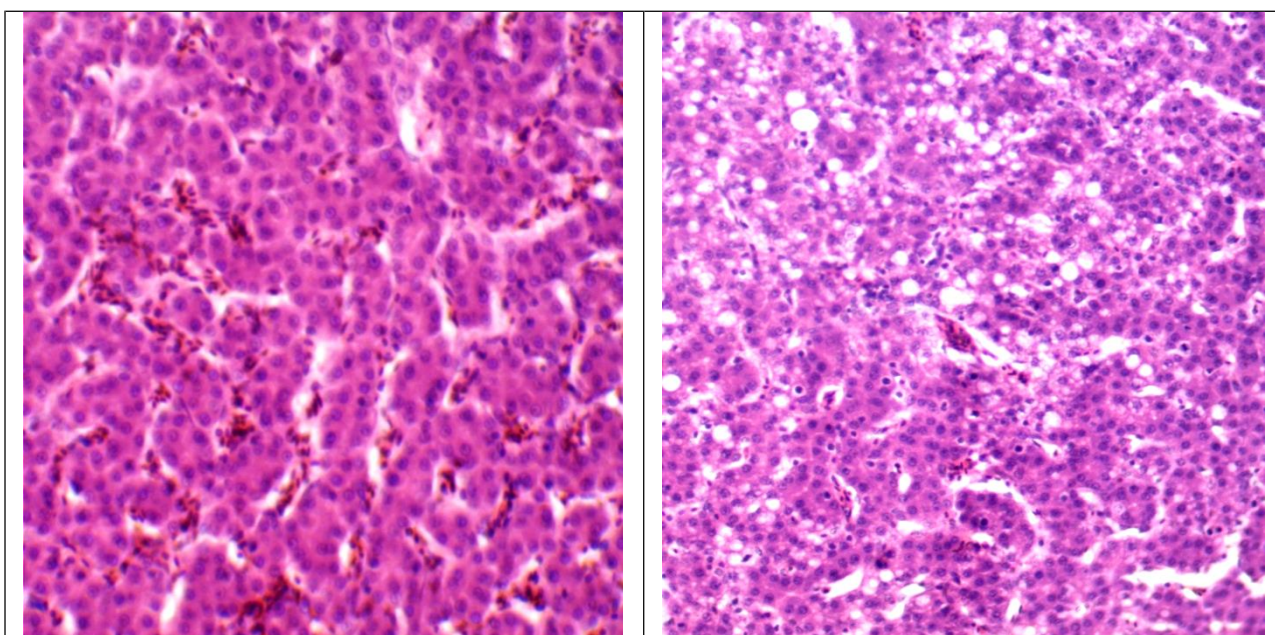


Рис. 3.9. Печінка курки-несучки кросу Деклеб Білий віком 455 днів, яка на тлі іммобілізаційного стресу отримала референс-зразок: а – відновлення цитоархітекτονіки печінкової паренхіми, гіперемія синусоїдальних капілярів, мікротромби (х250); б – осередок ліпідної дистрофії гепатоцитів (х200). Гематоксилін-еозин.

Отже, за результатами аналізу гістологічних зрізів печінки курей-несучок кросу Деклеб Білий віком 455 днів було встановлено, що іммобілізаційний стрес призводить до розвитку патологічних змін у цитоархітектоніці органу у вигляді руйнації балкового рисунку, гідропічно-ліпідній дистрофії гепатоцитів, порушень мікроциркуляції.

Введення на тлі іммобілізаційного стресу тест-зразка виразно зменшує перелічені патологічні прояви, сприяє відновленню печінкової паренхіми, тобто оказує гепатопротективну дію. За виразністю гепатопротективної дії на даній експериментальній моделі досліджений тест-зразок не поступається референс-препарату.

Як видно з описаної і поданої мікроскопічної картини тест-зразок в певній мірі знижував ступень стресорного пошкодження печінки наприкінці стадії тривоги стрес-реакції. За виразністю протекторного впливу на гістологічний стан печінкової паренхіми він не поступався препарату порівняння.

Враховуючи вищенаведене, дана речовина продемонструвала наявність фармакологічного ефекту й може бути рекомендована для подальших поглиблених досліджень з метою впровадження в сільськогосподарське птахівництво, як сполука, що проявляє гепатопротективну дію, антиоксидантні та мембранопротекторні властивості.

3.7. Удосконалення виробничої схеми керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця

Найважливішою ознакою якості продуктів птахівництва є показники їх безпеки, тобто відсутність у них речовин, шкідливих для здоров'я споживача, а також збудників інфекційних хвороб.

Необмежене використання широкого спектру ветеринарних препаратів і кормових добавок, обумовлене сучасним рівнем технології птахівництва та збільшенням промислового навантаження на довкілля токсичними речовинами через інтенсивну господарську діяльність, вимагає посилення контролю за безпечністю продуктів птахівництва. Загрозу створює використання продуктів птахівництва, забруднених залишковими кількостями антибіотиків, що може бути причиною алергічних захворювань

у людини і розвитку антибіотикостійких мікроорганізмів, які викликають токсикоінфекції і токсикози, а також до утворення нових форм бактерій та зниження або навіть повної втрати ефективності ранішеактивних терапевтичних засобів. Досвід країн з розвинутою економікою показує, що ефективний контроль якості продуктів птахівництва можливий тільки при застосуванні комплексу заходів. Ці заходи повинні включати в себе: контроль за вирощуванням здорової птиці, своєчасно проведений мікробіологічний моніторинг при інкубації, вирощуванні птиці та отриманні продуктів птахівництва; контроль за використанням екологічно безпечних дезінфектантів, ветеринарних препаратів та кормових добавок. Усе це свідчить про необхідність організації посиленого контролю за вирощуванням птиці та за мікробіологічно-санітарною якістю продукції птахівництва, що підлягає реалізації. Особливу біологічну небезпеку для здоров'я споживача несуть продукти тваринного походження, контаміновані такими мікроорганізмами, як *E. coli* O157:H7, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus*, поди *Salmonella* тощо, які останнім часом набули значної резистентності до антибіотиків.

Наявність в господарстві бактеріальних та інфекційних хвороб негативно впливають на епізоотичну ситуацію. Якщо вірусні захворювання профілактуються вакцинаціями птахопоголів'я, то бактеріальні інфекції, які наносять великі економічні збитки птахівництву, вимагають постійного контролю з боку спеціалістів ветеринарної медицини.

Постає потреба у визначенні факторів, що впливають на санітарну якість та безпеку продуктів птахівництва; удосконаленні системи ветеринарно-санітарного контролю для отримання якісної і безпечної продукції птахівництва; розробці комплексу заходів щодо підвищення санітарної якості та безпеки продуктів птахівництва на основі системи критичних точок ветеринарно-санітарного контролю; вивченні джерел бактеріального обсіменіння продуктів птахівництва.

Високоякісну та безпечну продукцію птахівництва можна отримати тільки від здорової птиці. Тому, контроль за станом здоров'я у період вирощування та розведення є важливим етапом державного ветеринарного контролю, впливаючи на показники якості та безпечності продуктів. Проведення регулярних мікробіологічних досліджень дозволяють своєчасно виявляти прихованих бактеріоносіїв серед продуктивного поголів'я і сприятимуть своєчасному проведенню ветеринарно-санітарних та лікувально-профілактичних заходів. Ці заходи сприятимуть зниженню загального рівня збудників бактеріоносіїв, що викликаються умовно-патогенними мікроорганізмами і зможуть попередити виникнення нових спалахів захворювання. У таких випадках потрібно розглядати системи контролю продукції птахівництва.

Головний принцип вдосконалення системи НАССР – кількість ККТ на виробництві має бути необхідною і достатньою для безпечності продукції птахівництва.

Аналізом результатів проведених досліджень визначено перелік критеріїв для створення критичних контрольних точок та удосконалення схеми керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця за принципами НАССР :

- контроль кормів, питної та стічної води, повітря в пташнику на наявність патогенної бактеріальної контамінації, мікотоксинів, сполук важких металів;
- ветеринарний контроль здоров'я птиці на наявність збудників хвороб, ектопаразитів;
- автоматизація збору яєць, сортування, збереження, пакування та транспортування готової продукції;
- результати виконання ветеринарних заходів і дотримання вимог щодо гігієни персоналу, інструментів та обладнання, графіків руху сировини і готової продукції.

На основі створеного переліку точок контролю удосконалено виробничу схему керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця за дієвістю виконання принципів системи НАССР, яка передбачає процедури моніторингу даних технологічних параметрів на предмет перевищення критичних меж встановлених небезпек, попереджувальні і корегувальні дії (рис. 3.10).

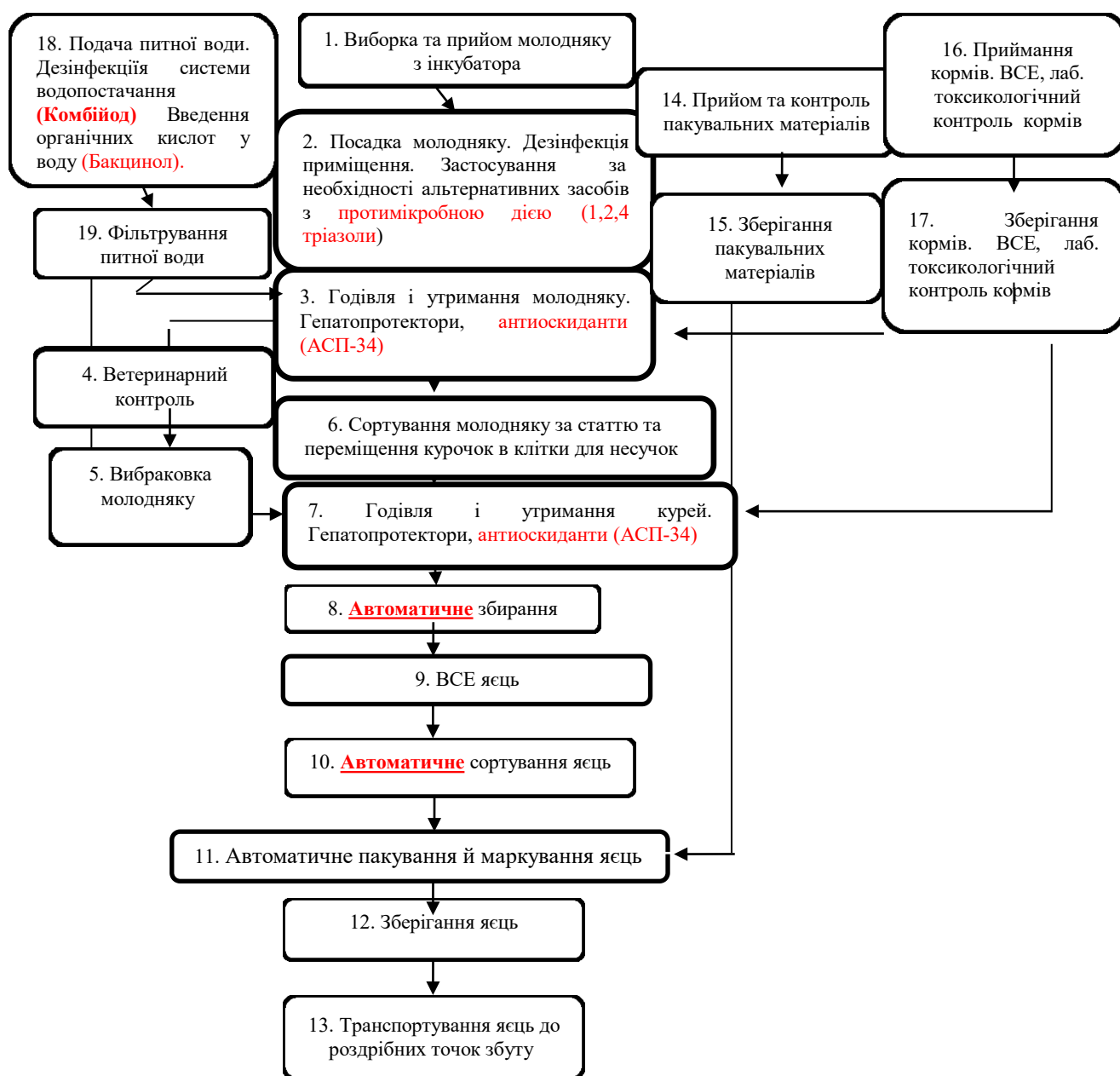


Рис. 3.10 Виробнича схема керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця в умовах птахофабрик закритого типу

В основі системи НАССР лежить оцінювання небезпек, які можуть впливати на харчовий продукт у процесі його виробництва, зберігання, реалізації та використання. За мету система НАССР ставить виробляти безпечні харчові продукти, але для цього треба створити три контрольовані етапи:

- 1) попередження небезпеки;
- 2) запобігання поширенню небезпеки;
- 3) усунення небезпеки.

Система НАССР спрямована допомогти підприємствам зосередитися на тих етапах, операціях технологічного процесу та умовах виробництва, що є критичними для безпеки харчових продуктів. Особливістю цієї системи є те, що за її допомогою вивчається кожен етап у харчовому виробництві, виявляються специфічні ризики, впроваджуються ефективні методи контролю моніторингу. Система НАССР – це система повної відсутності ризиків, призначена для контролю ризиків, викликаних проблемами з безпекою харчової продукції.

Удосконалена виробнича схема, що базується на результатах власних досліджень ефективності засобів, ґрунтується на принципах системи НАССР, рекомендована для підприємств як система керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця в умовах птахофабрик закритого типу.

РОЗДІЛ 4

УЗАГАЛЬНЕННЯ, АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проблему потенційних ризиків здоров'ю людей і свійської птиці можливо нейтралізувати, впроваджуючи на птахівницьких підприємствах яєчного спрямування Систему управління безпечністю харчових продуктів НАССР (Hazard Analysis and Critical Control Points) – систему аналізу небезпечних факторів та контролю у критичних точках. Ця система ідентифікує, оцінює і контролює небезпечні фактори, які є визначальними для безпеки харчових продуктів, і є організаційною структурою виробництва, що складається з документів, виробничих процесів та ресурсів, необхідних для її реалізації [151].

Міжнародні організації, такі як Комісія Кодексу Аліментаріус, схвалили застосування НАССР як найбільш ефективний спосіб попередження захворювань, що викликаються неякісними харчовими продуктами.

На підставі результатів бактеріологічних досліджень об'єктів технологічного циклу виробництва курячого харчового яйця нами встановлена на всіх етапах можливість виникнення бактеріологічних ризиків, встановлено, що в основній масі спектр бактеріальної контамінації був представлений умовно-патогенною мікрофлорою. У своїй більшості переважали такі види мікроорганізмів, як: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *C. jejuni*, *Streptococcus spp.*, *S. aureus*. Бактерій роду *Salmonella*, що представляють найбільшу небезпеку для споживача та поголів'я птиці, виділено не було, що підтверджується власними даними та проведеними дослідженнями в рамках Державної програми контролю сальмонельозу птиці (курей-несучок) у птахогосподарствах України.

Дослідження обладнання ліній яйцезбору, бактеріологічний контроль особистої гігієни обслуговуючого персоналу, готової продукції та засобів

транспортування виявили контамінацію умовно-патогенною мікрофлорою практично на всіх етапах виробництва, що, у свою чергу, може викликати спалахи бактеріозів у птиці та токсикоінфекції в людини [152, 153].

Галузь птахівництва характеризується масштабним виробництвом продукції, в зв'язку з чим зростають ризики, пов'язані з загрозою виникнення епізоотій та екологічних проблем. Утримання великої кількості поголів'я птиці на обмеженій площі призводить до циркуляції патогенних, умовно-патогенних, в тому числі і санітарно-показових штамів мікроорганізмів (сальмонел, кишкової палички, клебсієл, стафілококів, стрептококів). Одним з факторів виникнення і поширення інфекцій серед тварин і птиці є питна вода [154, 155].

Тривала експлуатація систем водопостачання, відсутність або неефективність належної дезінфекції створюють умови для утворення біоплівок, вапняного нальоту, що призводить до зниження ефективності ветеринарних обробок через систему водопоїння внаслідок розвитку антибіотикорезистентності бактерій в біоплівках та протекторну дію вапняного нальоту до мікроорганізмів щодо дезінфектантів.

Досконале й всебічне вивчення збудників інфекційних захворювань на молекулярному рівні має важливе значення в розумінні окремих питань патогенезу, в розробці методів і засобів діагностики та лікування хвороби. Не дивлячись на вельми тривалу історію застосування багатьох дезінфікуючих засобів, на даний час немає достатньо повного уявлення, яке б відображало динаміку та різноманіття пошкоджень у клітинах, що виникають при контакті з тим чи іншим препаратом [156].

В останні роки, в зв'язку з формуванням у бактерій стійкості до дезінфікуючих засобів, розробляються комплексні препарати, складові компоненти яких володіють високою антимікробною активністю і широким спектром бактерицидних властивостей [157].

З метою визначення ефективності нового засобу «Комбійод» для дезінфекції системи водопостачання в умовах ВАТ «Авіс Україна» Сумської

області вивчали фізико-хімічні та мікробіологічні показники води, проводили бактеріологічні дослідження змивів з ніпельних поїлок, бачків, труб до та після проведення процесу знезараження дослідним йодвмісним засобом «Комбійод» (ТОВ «БРОВАФАРМА», Україна) у порівнянні із контрольним засобом «Гідрокеа» на основі перекису водню та іонів срібла (Daavision, Нідерланди). Встановлено, що засіб «Комбійод» на основі повідон-йоду проявляє бактерицидну дію та є ефективним для дезінфекції системи водопостачання у концентрації у 0,2 % за експозиції 2 години.

В рамках всесвітньої боротьби з антибіотикорезистентністю актуальним зараз є пошук та створення альтернативних антибіотикам засобів з антимікробною дією.

Органічні сполуки, що містять атоми азоту, являють собою велику групу хімічних структур як природного, так і синтетичного походження, які можуть проявляти широкий спектр біологічної активності. У цьому відношенні 1,2,4-триазольна система, п'ятичленний азотовмісний гетероцикл, викликала сильний науковий інтерес [158]. Тому сполуки, які містять у своїй структурі 1,2,4-триазольний цикл, є одними з найбільш перспективних об'єктів фармакологічних досліджень.

Похідні 1,2,4-тріазолу широко використовуються у фармацевтичній та медичній хімії, а також в органічному синтезі [159]. Наприклад, у клінічній та ветеринарній практиці знайшли застосування такі препарати, як флуконазол, бевацизумаб (Авестим), трифузол-нео, ітраконазол, тіотриазолін та багато інших речовин, що містять 1,2,4-триазольне кільце.

На нашу думку, дослідження структур, побудованих з використанням двох місткових циклів 1,2,4-тріазолу, що належать до різних хімічних класів, може призвести до відкриття досить перспективних сполук, які демонструють універсальність.

Беручи до уваги попередні дослідження, можна стверджувати, що велика кількість похідних 1,2,4-тріазолу демонструє значну здатність пригнічувати ріст патогенних бактерій [160]. У 2020 році антимікробну

активність морфоліну 2-(5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату було оцінено на моделі експериментального панкреатиту на щурах [161]. У свою чергу дослідницька група з Індії вивчила антимікробні властивості нових асиметричних біс-1,2,4-тріазолів, продемонструвавши помірну бактеріостатичну активність синтезованих сполук щодо штамів *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli* та *P. Aeruginosa*. Фен Гао та ін. показали [162], що гібридизація 1,2,4-тріазолового фрагмента з іншими антибактеріальними фармакоформними групами може давати навіть більш ефективні речовини в цьому відношенні. Дослідження, проведене в Китаї, описує останні результати цільової гібридизації 1,2,4-тріазолу з хіноліном/хіноном, яка є перспективною для лікування інфекцій, спричинених резистентними штамми бактерій [163]. Нарешті, Захід Х. Чохан і Мухаммад Ханіф з Університету Бахауддіна Закарії дослідили антибактеріальну та протигрибкову дію похідних 1,2,4-тріазолу та показали, що комплекси двовалентних металів можуть бути більш потужними антибактеріальними та протигрибковими препаратами, ніж попередники основ Шиффа [164].

Проведені нами дослідження антимікробної активності сполук похідних 1,2,4-тріазолу свідчать, що в концентрації 10 мг/см³ п'ять S-похідних біс-1,2,4-тріазолу (2a, 4a, 5b, 6a, 10a) виявляють бактерицидну дію щодо основних представників збудників бактеріозів птиці: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella pullorum*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* O2, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium perfringens*.

Згідно міжнародних стандартів якості та безпеки, продукти харчування не повинні містити патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми, залишки токсичних речовин. З метою підвищення загальної опірності організму птиці та мінімізації імовірності контамінації птахівничої продукції патогенними мікроорганізмами рекомендують застосовувати засоби із вмістом органічних кислот.

Кормова добавка «Бакцинол» – це засіб на основі синергічно-діючих органічних кислот, який має сукупні властивості підкислювача та консерванта у кормах та питній воді. «БАКЦИНОЛ», сприяє стабілізації мікрофлори травного каналу птиці, пригнічує ріст і розвиток бактерій роду *E.coli*, *Salmonella*, *Campilobacter*, *Pseudomonas*, дріжджових грибків у кормах, воді та у травному каналі птиці. Зниження рН сприяє засвоєнню білків і активації ферментів, поліпшенню травлення. Створює сприятливі умови для росту корисної мікрофлори. Знижує рН питної води, очищає систему подання води від біоплівки і перешкоджає її появі. «БАКЦИНОЛ» знижує ступінь обміненія води патогенними мікроорганізмами (за рахунок мурашиної, і оцтової кислот), пригнічує їх розвиток у кишечнику, профілактує розвиток захворювань травного каналу у птиці (за рахунок пропіонової кислоти та її солі, молочної кислоти).

Добавка, знижуючи показник рН вмісту кишечнику, створює оптимальні умови для розвитку пропіоново- і молочнокислих бактерій та гальмує розмноження патогенної мікрофлори. Недисоційовані форми органічних кислот є ліпофільними, тому, проникаючи через мембрану бактеріальних клітин, порушують їх метаболізм і реплікацію ДНК, проявляють бактеріостатичний ефект. Органічні кислоти, які входять до складу препарату, посилюють секрецію ферментів шлунку, підшлункової залози і кишечнику, стимулюють ріст кишкових ворсинок, що покращує пристінкове травлення та збільшує абсорбцію поживних речовин, попереджують захворювання на ентерит, знижують інтенсивність процесів бродіння у товстому відділі кишечнику.

Аналіз отриманих результатів використання засобу свідчить про позитивний вплив «БАКЦИНОЛУ» як на загальний стан здоров'я птиці, так і на показники мікробіологічної безпечності виготовленої продукції.

Автоматизація процесу сортування та пакування яйця забезпечує кращі мікробіологічні показники безпечності яйця курячого харчового порівняно із такими за застосування ручної праці під час сортування та пакування. Як

свідчать наукові джерела, в сучасних умовах основним джерелом обсіменіння поверхні яйця мікрофлорою, можна назвати порушення ветеринарно-санітарних вимог за технологічного процесу виробництва, недотримання правил особистої гігієни персоналу. [165]. Автоматизація процесу сортування та пакування мінімізує участь людини, що зменшує ризик контамінації продукції. [166]. До того ж, модернізовані автоматизовані системи сортування та пакування, наприклад CANOPUS виробництва NABEL, містять УФ опромінювачі для дезінфекції яєць, що значно зменшує бактеріальну контамінацію яєць.

У світі зараз актуальним питання щодо тривалого зберігання харчового яйця із гарантованими характеристиками якості та безпечності. Якщо технологічні режими зберігання давно увійшли до світових стандартів, то питання санітарної обробки яєць перед зберіганням залишається дискусійним. Національний стандарт на харчові курячі яйця обмежує зберігання в холодильнику митих яєць до 12 діб, тоді як в Сполучених Штатах Америки, Австралії, Японії миття курячих яєць перед зберіганням визнано обов'язковою процедурою.

В результаті проведених нами досліджень, з поверхні яєць контрольної групи за автоматизованого сортування та пакування патогенних та умовно-патогенних збудників бактеріальних хвороб не виділено, ізольовано спорові бактерії роду *Bacillus* (*Bacillus subtilis*). В змивах з поверхні шкаралупи яйця за ручного сортування та пакування виявлено *Streptococcus spp.* – 12 % від числа досліджених проб, *E. faecalis* -34 %, *P. aeruginosa* – 11 % та спорових бактерій роду *Bacillus* (*B. subtilis*) – 43 %.

Кількість МАФАНМ та БГКП в обох групах відповідали встановленим нормам, але показник МАФАНМ в продукції підприємств з ручним збором та пакуванням на 34 % вищий у порівнянні до яєць від підприємств з автоматизованим сортуванням та пакуванням.

Автоматизація процесу сортування та пакування яйця забезпечує кращі мікробіологічні показники безпечності яйця курячого харчового порівняно із

такими за застосування ручної праці під час сортування та пакування. Необхідний повний перехід до автоматизації виробничих процесів за виробництва харчового яйця в Україні.

Для боротьби зі стресами у птахівництві та для їх профілактики широко використовують антистресові препарати, вітаміни, гепатопротектори та мінерали, імуномодулятори. Актуальним та економічно доцільним в цьому напрямку є розробка та підтвердження ефективності вітчизняних засобів. Запропонована авторським колективом ЗДМУ та досліджувана нами на курях несучках речовина продемонструвала наявність стреспротективної дії й може бути рекомендована для подальших поглиблених досліджень з метою впровадження в сільськогосподарське птахівництво як сполука, що проявляє гепатопротективну дію, антиоксидантні та мембранопротекторні властивості.

Аналіз небезпек за критичними контрольними точками (НАССР) — це інструмент управління, розроблений наприкінці 1960-х років для забезпечення безпеки харчових продуктів для космічних польотів. Згодом Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і Продовольча та сільськогосподарська організація США (FAO), серед інших, визнали його ефективною альтернативою традиційному кінцевому тестуванню та рекомендували використовувати його в комерційному виробництві харчових продуктів. Принципи НАССР зараз включені в національне законодавство про безпечність харчових продуктів багатьох країн, а також, ймовірно, у майбутньому є компонентом стандартизації міжнародних методів контролю та забезпечення якості харчових продуктів. Однак уряди та харчові компанії по-різному тлумачать НАССР. У цьому документі описано основні принципи НАССР та оцінено його впровадження в Європейському Союзі, Північній Америці, Австралії та Новій Зеландії та в країнах, що розвиваються. Підхід «Цюріхського будинку безпечності харчових продуктів» було визначено як найсуворішу (і, можливо, найефективнішу) інтерпретацію НАССР, тоді як підхід австралійської харчової промисловості було визначено як найбільш практичний і легкозастосовний підхід до НАССР [166].

НАССР – це інструмент для розробки, впровадження та управління ефективними процедурами забезпечення безпеки, на відміну від фактичної процедури забезпечення безпеки. Він був призначений для використання окремими харчовими компаніями (тобто виробниками харчових продуктів, виробниками, дистриб'юторами та роздрібними торговцями) як протокол для розробки унікальних процедур забезпечення безпеки для задоволення їхніх індивідуальних потреб. Діапазон і серйозність небезпек істотно відрізняються від випадку до випадку (тобто від місця, харчових продуктів, інгредієнтів і систем виробництва [166]).

Аналіз небезпек і критичні контрольні точки (НАССР) – це система управління безпечністю харчових продуктів (FSMS), яка визнана міжнародним співтовариством безпеки харчових продуктів як всесвітня інструкція щодо контролю за небезпекою харчових продуктів. Тим не менш, доступність діагностичного методу оцінки продуктивності та ефективності FSMS досить обмежена; отже, харчовий сектор потребує інструменту для вимірювання ефективності FSMS. Базуючись на цілях НАССР, визначених у літературі, у цьому дослідженні ефективність НАССР визначається як ступінь досягнення його цілей.

Розробляється вимірювальний метод, який потім емпірично підтверджується шляхом збору попередніх даних від харчових підприємств. Після перевірки припущень багатофакторного аналізу застосовують дослідницький факторний аналіз, а також підтверджуючий факторний аналіз першого та другого порядку. Це дослідження розкриває тривимірну природу цілей НАССР (ідентифікація небезпеки, оцінка небезпеки та контроль небезпеки). Подальший аналіз даних також виявив дійсний прихований фактор, що відображає успішне досягнення цілей НАССР, а саме «ефективність НАССР». Цей інструмент вимірювання може використовуватися харчовою компанією як інструмент самооцінки та порівняльного аналізу. При цьому можна вибрати відповідні стратегії, щоб

харчова компанія розподілила ресурси, підвищила ефективність НАССР і покращила безпеку своєї продукції [167].

Система НАССР визнана в багатьох країнах світу як спосіб гарантованого виробництва безпечних продуктів харчування. Впровадження системи НАССР на підприємстві істотно залежить від наявних ресурсів. Система НАССР – це частина системи управління підприємством.

На основі проведених досліджень ефективності запропонованих засобів та введення ККТ на птахівничому підприємстві з виробництва харчового яйця за принципами системи НАССР нами розроблена та рекомендована виробнича схема керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця в умовах птахофабрик закритого типу.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення й нове розв'язання наукового завдання з розробки інноваційних технологій профілактики бактеріальних хвороб птиці та отримання якісного та безпечного харчового яйця згідно виконання принципів системи НАССР. Проведено моніторинг ризику бактеріальної контамінації на всіх етапах виробництва курячого харчового яйця, вивчено антимікробну активність дезінфектантів, фармакологічну дію засобів на основі органічних кислот, сполук групи 1,2,4-тріазолів, удосконалено виробничу схему керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця.

2. Моніторинг ризику бактеріальної контамінації протягом технологічного процесу вказує на наявність мікробіологічних ризиків на всіх етапах виробництва курячого харчового яйця: виявлено спектр бактеріальної контамінації, що був представлений умовно-патогенною мікрофлорою: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *C. jejuni*, *Streptococcus spp.*, *S. aureus*. Бактерій роду *Salmonella*, що представляють найбільшу небезпеку для споживача та поголів'я птиці, виділено не було.

3. Новий засіб «Комбійод» на основі повідон-йоду виробництва ТОВ «БРОВАФАРМА» (Україна) проявляє бактерицидну дію та є ефективним для дезінфекції системи водопостачання птахофабрики у концентрації у 0,2 % за експозиції 2 години.

4. Синтезовані нові сполуки S-похідні біс-1,2,4-тріазолу (2a, 4a, 5b, 6a, 10a) проявляють бактерицидну дію в концентрації 10 мг/мл відносно *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella pullorum*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* O2, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium perfringens*.

5. Застосування кормової добавки «БАКЦИНОЛ» методом випоювання з питною водою курсом 5 днів сприяло відновленню збереженості промислового стада в середньому на 1,1 %, підвищенню інтенсивності яйценосності на 1,6 %, зростанню споживання кормів на 1,3

г/гол, зменшенню інтенсивності та частоти проявів патологічних процесів: гепатодистрофії – на 3,95 %, сальпінгіти – 1,05 %, оварііти – 1,55 %, катаральні ентерити – на 3,5 %, вісцеральна форма подагри – 1,05 %; зміні рН води в кислий бік на 1,55, зміні рН травного тракту птиці в кислий бік – на 1,9; зменшенню МАФАНМ – на $0,85 \times 10$ КУО в 1,0 г. В контрольних групах суттєвої зміни показників не встановлено (0,1-0,2%).

6. Спектр бактеріальної мікрофлори шкаралупи харчового яйця різних торгових марок виробників з ручним сортуванням та пакуванням з торгової мережі Сумської області представлений переважно мікроорганізмами: *Streptococcus spp.* – 12 % від числа досліджених проб, *E. faecalis* – 34 %, *P. aeruginosa* – 11 % та спорових бактерій роду *Bacillus* (*B. subtilis*) – 43 %. З поверхні яйця за автоматичного сортування та пакування ізолювано тільки *B. subtilis*. Вміст МАФАНМ у яйцях на потужності з автоматизованим сортуванням і пакуванням на 34,0 % нижче порівняно з умовами ручного сортування даної харчової продукції.

7. Введення сполуки «АСП-34» курям-несучкам кросу Декалб Уайт віком 430 днів сприяє підвищенню показнику однорідності в стаді за живою вагою на 1,2 % у порівнянні до такого за введення референс засобу «Цианофор», на 3,7 % – відносно групи позитивного контролю та на 3,4 % – групи негативного контролю. Застосування дослідної сполуки «АСП-34» сприяє нормалізації коефіцієнту конверсії корму: сприяє зниженню конверсії корму на 6,00 % порівняно до референтного засобу «Цианофор», що відповідно, зменшує витрати на виробництво та підвищує економічну ефективність.

8. Дія сполуки «АСП-34» на організм птиці в дозі 100 мг/кг сприяє покращенню показників яєчної продуктивності: встановлено підвищення індексу продуктивності на 8,84 % порівняно до групи позитивного контролю та на 3,38 % – до групи з референтним зразком та підвищення показнику інтенсивності яйценосності на 7,2 % – відносно позитивного контролю та на 2,9 % – до групи з референтним зразком. Товщина шкаралупи збільшилась в

дослідній групі на 6,70 % – порівняно до групи референс зразку та на 10,30 % – до групи позитивного контролю; кількість розбитих яєць зменшилась на 2,22 % – порівняно до групи з референс зразком та на 2,04 % – до групи позитивного контролю.

9. Результати дослідження демонструють наявність вірогідних стрес-протекторних властивостей у речовини «АСП-34» на моделі гострого теплового та іммобілізаційного стресу у курей: відзначено вірогідне зменшення маркерів перикисного окиснення ліпідів в сироватці та печінці птиці, що вказує на наявність опосередкованих антиоксидантних та мембранопротекторних властивостей засобу.

10. Введення на тлі теплового та іммобілізаційного стресу сполуки «АСП-34» курям-несучкам кросу Декалб Уайт віком 430 днів знижує ступень стресорного пошкодження печінки наприкінці стадії тривоги стрес-реакції, зокрема виразно зменшує прояв патологічних змін у цитоархітектоніці органу у вигляді руйнації балкового рисунку, гідропічно-ліпідній дистрофії гепатоцитів, порушень мікроциркуляції, сприяє відновленню печінкової паренхіми, тобто чинить гепатопротективну дію. За виразністю протекторного впливу на гістологічний стан печінкової паренхіми на даній експериментальній моделі досліджена сполука «АСП-34» не поступається референс-препарату «Цианофор».

11. На основі створеного переліку точок контролю удосконалено виробничу схему керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця за принципами НАССР, яка передбачає процедури моніторингу даних технологічних параметрів на предмет перевищення критичних меж встановлених небезпек, попереджувальні і корегувальні дії. ККТ включають технологічні етапи із використанням запропонованих засобів: посадка та утримання добового молодняку, контроль дорощування ремонтного молодняку та переведення на промислове відділення, стан здоров'я промислового стада (дезінфекція приміщень, санація системи водопостачання, контроль виробництва кормів, гігієна обслуговуючого

персоналу); виробництво яйця на промисловому відділенні (автоматичне сортування та пакування яйця), сертифікація яйця, вихідний контроль готової продукції.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для дезінфекції системи водопостачання на птахопідприємствах пропонуємо застосовувати засіб «Комбійод» на основі повідон-йоду виробництва ТОВ «БРОВАФАРМА» (Україна) у концентрації у 0,2 % за експозиції 2 години.

2. Синтезовані нові сполуки S-похідні біс-1,2,4-тріазолу (2a, 4a, 5b, 6a, 10a) пропонуємо для подальшого вивчення з метою забезпечення серійного виробництва як альтернативні речовини з антимікробною дією.

3. В рамках комплексної схеми керування ризиками бактеріальної біобезпеки харчового яйця застосовувати кормову добавку «БАКЦИНОЛ» методом випоювання дозою 4,6 л препарату на 50 л питної води курсом 5 діб як засіб на основі синергічно-діючих органічних кислот, який сприяє відновленню збереженості промислового стада, підвищенню продуктивності, покращенню споживання кормів, зменшенню інтенсивності та частоти проявів патологічних процесів; відновленню рН води та травного тракту птиці в кислий бік; нормалізації бактеріологічних показників безпеки продукції.

4. Впроваджувати повний перехід птахогосподарств до автоматизації виробничих процесів за виробництва харчового яйця в Україні, а саме автоматичне сортування та пакування яйця як один із значущих факторів бактеріальної біобезпеки харчового яйця, що забезпечує нормативні мікробіологічні показники безпечності яйця курячого харчового.

5. Синтезовану нову сполуку «АСП-34» пропонуємо для подальшого вивчення з метою забезпечення серійного виробництва як стреспротективного засобу, що проявляє на моделі гострого теплового та іммобілізаційного стресу у курей антиоксидантні, мембранопротекторні, гепатопротекторні властивості.

6. Застосовувати на яєчному виробництві запропоновану удосконалену схему керування ризиками бактеріологічної біобезпеки

харчового яйця за принципами НАССР, яка передбачає процедури моніторингу даних технологічних параметрів на предмет перевищення критичних меж встановлених небезпек, попереджувальні і корегувальні дії. ККТ включають технологічні етапи: посадка та утримання добового молодняку, контроль дорощування ремонтного молодняку та переведення на промислове відділення, стан здоров'я промислового стада (дезінфекція приміщень, санація системи водопостачання, контроль виробництва кормів, гігієна обслуговуючого персоналу); виробництво яйця на промисловому відділенні (автоматичне сортування та пакування яйця), цех сертифікації яйця, вихідний контроль готової продукції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Фотіна, Т.І. & Фотіна Г.А. (2014). Мікрофлора пташників. *Наше птахівництво*, 6 (36), 84–88.
2. Стегній, Б.Т., Кудан, О.Т. & Герілович, А.П. (2010). Біобезпека і біозахист : світовий досвід, проблеми в Україні та шляхи їх вирішення. *Вет. медицина: міжвід. темат. наук. зб. ННЦ «Ін-т експерим. клініч. вет. медицини»*. Харків : ННЦ ІЕКВМ, 94, 5–12.
3. Фотіна, Т.І., Сахацька, О.І., Степаніщенко, М.М., Петров, Р.В. & Фотіна, Г.А. (2003). Ефективність застосування екологічних і ветеринарно-санітарних заходів при виробництві продукції птахівництва. *Птахівництво: Міжвід. темат. наук. зб.* Харків, 53, 652-657.
4. Фотіна, Т. І., Зон, Г. А. & Ващик, Є.В. (2018). Морфологічні зміни в печінці курчат-бройлерів за застосування «Карсиліну» в умовах моделювання інфекційно-токсичного гепатиту. *Наук. вісн. Львів. нац. ун ту вет. медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. Сер. Вет. Науки*, 20, 88, 102–107BВВ
5. Тишківська, Н.В., Лясота, В.П., Тишківська, А.М., Букалова, Н.В. & Богатко, Н.М. (2020). Моніторинг та діагностика бактеріальних хвороб птиці у птахогосподарствах Київської області. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 1, 47–53.
6. Palii, A.P., Naumenko, O.A., Shkromada, O.I., Tarasenko, L.A., Rodionova, R.A., Nechyporenko, O.L., Nechyporenko, V.V., Ulko, L.Y., Ishchenko, K.V., Prudnikov, V.G., Paliy, A.P. & Berezovski A.V. (2019) Investigation of the microclimate of poultry houses and chemical composition of poultry litter, depending on the time of its accumulation in the cage batteries. *Ukrainian Journal of Ecology*. 9 (3). 272-279. (Web of Science) URL:

<https://www.ujecology.com/abstract/investigation-of-the-microclimate-of-poultry-houses-and-chemical-composition-of-poultry-litter-depending-on-the-time-of--44576.html>

7. Zhike, L., Fotina, T., Petrov, R., Klishchova, Z., & Fotin, A. (2021). Isolation, identification and Analysis of Drug Resistance of Salmonella Pullorum. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 4(1), 33-38
8. Yassin H., Velthuis AG., Boerjan M. & van Riel J. (2009). Field study on broilers' first-week mortality. *Poult Sci.* Apr;88(4):798-804. doi: 10.3382/ps.2008-00292. PMID: 19276423.
9. Nhung, N. T., Chansiripornchai, N., & Carrique-Mas, J. J. (2017). Antimicrobial Resistance in Bacterial Poultry Pathogens: A Review. *Frontiers in veterinary science*, 4, 126. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00126>.
10. Karunarathna, R., Popowich, S., Wawryk, M., Chow-Lockerbie, B., Ahmed, K. A., Yu, C., Liu, M., Goonewardene, K., Gunawardana, T., Kurukulasuriya, S., Gupta, A., Willson, P., Ambrose, N., Ngeleka, M., & Gomis, S. (2017). Increased Incidence of Enterococcal Infection in Nonviable Broiler Chicken Embryos in Western Canadian Hatcheries as Detected by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Avian diseases*, 61(4), 472–480. <https://doi.org/10.1637/11678-052317-Reg.1>.
11. Kemmett, K., Williams, N. J., Chaloner, G., Humphrey, S., Wigley, P., & Humphrey, T. (2014). The contribution of systemic Escherichia coli infection to the early mortalities of commercial broiler chickens. *Avian pathology : journal of the W.V.P.A.*, 43(1), 37–42. <https://doi.org/10.1080/03079457.2013.866213>.
12. Cortés, C. R., Téllez Isaías, G., López Cuello, C., Villaseca-Flores, J. M., Anderson, R. C., & Eslava Campos, C. (2004). Bacterial isolation rate from fertile eggs, hatching eggs, and neonatal broilers with yolk sac infection. *Revista latinoamericana de microbiologia*, 46(1-2), 12–16..
13. Olsen, R. H., Frantzen, C., Christensen, H., & Bisgaard, M. (2012). An investigation on first-week mortality in layers. *Avian diseases*, 56(1), 51–57. <https://doi.org/10.1637/9777-051011-Reg.1>.

14. Amare, A., Amin, A. M., Shiferaw, A., Nazir, S., & Negussie, H. (2013). Yolk sac infection (omphalitis) in Kombolcha poultry farm, Ethiopia. *American-Eurasian Journal of Scientific Research*, 8(1), 10-14. https://www.researchgate.net/publication/235720014_Yolk_Sac_Infection_Omphalitis_in_Kombolcha_Poultry_Farm_Ethiopia
15. Cervantes, H.M. (2015). Antibiotic-free poultry production: is it sustainable? *J. Appl. Poult. Res.*;24:91–97. <https://doi.org/10.3382/japr/pfv006>
16. Nolan, L. K. (2008). Diseases of poultry. John Wiley & Sons.
17. Russo, T. A., & Johnson, J. R. (2000). Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. *The Journal of infectious diseases*, 181(5), 1753–1754. <https://doi.org/10.1086/315418>.
18. Ewers, C., Janssen, T., & Wieler, L. H. (2003). Aviäre pathogene *Escherichia coli* (APEC) [Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC)]. *Berliner und Munchener tierärztliche Wochenschrift*, 116(9-10), 381–395.
19. Kemmett, K., Williams, N. J., Chaloner, G., Humphrey, S., Wigley, P., & Humphrey, T. (2014). The contribution of systemic *Escherichia coli* infection to the early mortalities of commercial broiler chickens. *Avian pathology : journal of the W.V.P.A*, 43(1), 37–42. <https://doi.org/10.1080/03079457.2013.866213>.
20. Dho-Moulin, M., & Fairbrother, J. M. (1999). Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). *Veterinary research*, 30(2-3), 299–316.
21. Dziva, F., & Stevens, M. P. (2008). Colibacillosis in poultry: unravelling the molecular basis of virulence of avian pathogenic *Escherichia coli* in their natural hosts. *Avian pathology : journal of the W.V.P.A*, 37(4), 355–366. <https://doi.org/10.1080/03079450802216652>.
22. Mellata M. (2013). Human and avian extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: infections, zoonotic risks, and antibiotic resistance trends. *Foodborne pathogens and disease*, 10(11), 916–932. <https://doi.org/10.1089/fpd.2013.1533>.
23. de Brito, B. G., Gaziri, L. C., & Vidotto, M. C. (2003). Virulence factors and clonal relationships among *Escherichia coli* strains isolated from

broiler chickens with cellulitis. *Infection and immunity*, 71(7), 4175–4177. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.7.4175-4177.2003>.

24. Lutful Kabir S. M. (2010). Avian colibacillosis and salmonellosis: a closer look at epidemiology, pathogenesis, diagnosis, control and public health concerns. *International journal of environmental research and public health*, 7(1), 89–114. <https://doi.org/10.3390/ijerph7010089>.

25. Johnson, T. J., Wannemuehler, Y., Doetkott, C., Johnson, S. J., Rosenberger, S. C., & Nolan, L. K. (2008). Identification of minimal predictors of avian pathogenic *Escherichia coli* virulence for use as a rapid diagnostic tool. *Journal of clinical microbiology*, 46(12), 3987–3996. <https://doi.org/10.1128/JCM.00816-08>.

26. Palaniyandi, S., Mitra, A., Herren, C. D., Zhu, X., & Mukhopadhyay, S. (2013). LuxS contributes to virulence in avian pathogenic *Escherichia coli* O78:K80:H9. *Veterinary microbiology*, 166(3-4), 567–575. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.07.009>.

27. Wang, S., Xu, X., Liu, X., Wang, D., Liang, H., Wu, X., Tian, M., Ding, C., Wang, G., & Yu, S. (2017). *Escherichia coli* type III secretion system 2 regulator EtrA promotes virulence of avian pathogenic *Escherichia coli*. *Microbiology (Reading, England)*, 163(10), 1515–1524. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000525>.

28. Barbieri, N. L., Vande Vorde, J. A., Baker, A. R., Horn, F., Li, G., Logue, C. M., & Nolan, L. K. (2017). FNR Regulates the Expression of Important Virulence Factors Contributing to the Pathogenicity of Avian Pathogenic *Escherichia coli*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 265. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00265>.

29. Agunos A, Léger D, Carson C. Review of antimicrobial therapy of selected bacterial diseases in broiler chickens in Canada. *Can Vet J*. 2012 Dec;53(12):1289-300. PMID: 23729827; PMCID: PMC3500121.

30. Agunos, A., Léger, D., & Carson, C. (2012). Review of antimicrobial therapy of selected bacterial diseases in broiler chickens in Canada. *The Canadian veterinary journal = La revue vétérinaire canadienne*, 53(12), 1289–1300.
31. Gregersen, R. H., Christensen, H., Ewers, C., & Bisgaard, M. (2010). Impact of *Escherichia coli* vaccine on parent stock mortality, first week mortality of broilers and population diversity of *E. coli* in vaccinated flocks. *Avian pathology : journal of the W.V.P.A*, 39(4), 287–295. <https://doi.org/10.1080/03079457.2010.495744>.
32. Wang, S., Peng, Q., Jia, H. M., Zeng, X. F., Zhu, J. L., Hou, C. L., Liu, X. T., Yang, F. J., & Qiao, S. Y. (2017). Prevention of *Escherichia coli* infection in broiler chickens with *Lactobacillus plantarum* B1. *Poultry science*, 96(8), 2576–2586. <https://doi.org/10.3382/ps/pex061>.
33. Christensen, H., Bachmeier, J., & Bisgaard, M. (2021). New strategies to prevent and control avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). *Avian pathology : journal of the W.V.P.A*, 50(5), 370–381. <https://doi.org/10.1080/03079457.2020.1845300>.
34. Peng, L. Y., Yuan, M., Cui, Z. Q., Wu, Z. M., Yu, Z. J., Song, K., Tang, B., & Fu, B. D. (2018). Rutin inhibits quorum sensing, biofilm formation and virulence genes in avian pathogenic *Escherichia coli*. *Microbial pathogenesis*, 119, 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.04.007>.
35. Wang, S., Zeng, X., Yang, Q., & Qiao, S. (2016). Antimicrobial Peptides as Potential Alternatives to Antibiotics in Food Animal Industry. *International journal of molecular sciences*, 17(5), 603. <https://doi.org/10.3390/ijms17050603>.
36. Allan, B., Wheler, C., Köster, W., Sarfraz, M., Potter, A., Gerdts, V., & Dar, A. (2018). In Ovo Administration of Innate Immune Stimulants and Protection from Early Chick Mortalities due to Yolk Sac Infection. *Avian diseases*, 62(3), 316–321. <https://doi.org/10.1637/11840-041218-Reg.1>.
37. Ghunaim, H., Abu-Madi, M. A., & Kariyawasam, S. (2014). Advances in vaccination against avian pathogenic *Escherichia coli* respiratory

disease: potentials and limitations. *Veterinary microbiology*, 172(1-2), 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.04.019>.

38. Osman, K. M., Kappell, A. D., Elhadidy, M., ElMougy, F., El-Ghany, W. A. A., Orabi, A., Mubarak, A. S., Dawoud, T. M., Hemeg, H. A., Moussa, I. M. I., Hessain, A. M., & Yousef, H. M. Y. (2018). Poultry hatcheries as potential reservoirs for antimicrobial-resistant *Escherichia coli*: A risk to public health and food safety. *Scientific reports*, 8(1), 5859. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23962-7>.

39. Tang, K. L., Caffrey, N. P., Nóbrega, D. B., Cork, S. C., Ronksley, P. E., Barkema, H. W., Polachek, A. J., Ganshorn, H., Sharma, N., Kellner, J. D., & Ghali, W. A. (2017). Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Planetary health*, 1(8), e316–e327. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(17\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(17)30141-9).

40. Ding, S., Wang, Y., Yan, W., Li, A., Jiang, H., & Fang, J. (2019). Effects of *Lactobacillus plantarum* 15-1 and fructooligosaccharides on the response of broilers to pathogenic *Escherichia coli* O78 challenge. *PloS one*, 14(6), e0212079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212079>.

41. Ding, S., Wang, Y., Yan, W., Li, A., Jiang, H., & Fang, J. (2019). Effects of *Lactobacillus plantarum* 15-1 and fructooligosaccharides on the response of broilers to pathogenic *Escherichia coli* O78 challenge. *PloS one*, 14(6), e0212079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212079>.

42. Majowicz SE, Musto J, Scallan E, Angulo FJ, Kirk M, O'Brien SJ, Jones TF, Fazil A, Hoekstra RM; International Collaboration on Enteric Disease 'Burden of Illness' Studies. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. *Clin Infect Dis*. 2010 Mar 15;50(6):882-9. doi: 10.1086/650733. PMID: 20158401.

43. Gantois, I., Ducatelle, R., Pasmans, F., Haesebrouck, F., Gast, R., Humphrey, T. J., & Van Immerseel, F. (2009). Mechanisms of egg contamination

by *Salmonella Enteritidis*. *FEMS microbiology reviews*, 33(4), 718–738.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00161.x>.

44. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control) The European union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2013. EFSA J. 2015;13(1):3991. doi: 10.2903/j.efsa.2015.3991.
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4634>

45. Scallan, E., Hoekstra, R. M., Angulo, F. J., Tauxe, R. V., Widdowson, M. A., Roy, S. L., Jones, J. L., & Griffin, P. M. (2011). Foodborne illness acquired in the United States--major pathogens. *Emerging infectious diseases*, 17(1), 7–15.
<https://doi.org/10.3201/eid1701.p11101>.

46. Eurosurveillance editorial team (2012). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2010. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 17(10), 20113..

47. Majowicz SE, Musto J, Scallan E, Angulo FJ, Kirk M, O'Brien SJ, Jones TF, Fazil A, Hoekstra RM; International Collaboration on Enteric Disease 'Burden of Illness' Studies. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. *Clin Infect Dis*. 2010 Mar 15;50(6):882-9. doi: 10.1086/650733. PMID: 20158401.

48. Messens, W., Grijspeerdt, K., De Reu, K., De Ketelaere, B., Mertens, K., Bamelis, F., Kemps, B., De Baerdemaeker, J., Decuypere, E., & Herman, L. (2007). Eggshell penetration of various types of hens' eggs by *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis*. *Journal of food protection*, 70(3), 623–628.
<https://doi.org/10.4315/0362-028x-70.3.623>.

49. Holt, P. S., Geden, C. J., Moore, R. W., & Gast, R. K. (2007). Isolation of *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis* from houseflies (*Musca domestica*) found in rooms containing *Salmonella* serovar *Enteritidis*-challenged hens. *Applied and environmental microbiology*, 73(19), 6030–6035.
<https://doi.org/10.1128/AEM.00803-07>

50. McWhorter, A. R., Davos, D., & Chousalkar, K. K. (2015). Pathogenicity of Salmonella strains isolated from egg shells and the layer farm environment in australia. *Applied and environmental microbiology*, 81(1), 405–414. <https://doi.org/10.1128/AEM.02931-14>
51. Eriksson de Rezende, C.L., Mallinson, E., Tablant, N.L., Morales, R., Park, A., Carr, L.E., & Joseph, S.W. (2001). Effect of dry litter and airflow in reducing Salmonella and Escherichia coli populations in the broiler production environment. *J Appl Poult Res.*;10:245–251. doi: 10.1093/japr/10.3.245. https://www.researchgate.net/publication/265497992_Effect_of_Dry_Litter_and_Airflow_in_Reducing_Salmonella_and_Escherichia_coli_Populations_in_the_Broiler_Production_Environment
52. Davies, R. H., & Breslin, M. (2003). Investigations into possible alternative decontamination methods for Salmonella enteritidis on the surface of table eggs. *Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health*, 50(1), 38–41. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2003.00622.x>.
53. Manning, J., Gole, V., & Chousalkar, K. (2015). Screening for Salmonella in backyard chickens. *Preventive veterinary medicine*, 120(2), 241–245. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.03.019>.
54. Chousalkar, K. K., Flynn, P., Sutherland, M., Roberts, J. R., & Cheetham, B. F. (2010). Recovery of Salmonella and Escherichia coli from commercial egg shells and effect of translucency on bacterial penetration in eggs. *International journal of food microbiology*, 142(1-2), 207–213. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.06.029>.
55. Suresh, T., Hatha, A. A. M., Harsha, H. T., & Lakshmanaperumalsamy, P. (2011). Prevalence and distribution of Salmonella serotypes in marketed broiler chickens and processing environment in Coimbatore City of southern India. *Food Research International*, 44(3), 823-825. https://www.researchgate.net/publication/229290843_Prevalence_and_distribution_of_Salmonella_serotypes_in_marketed_broiler_chickens_and_processing_environment_in_Coimbatore_City_of_southern_India

56. Yang, B., Cui, Y., Shi, C., Wang, J., Xia, X., Xi, M., Wang, X., Meng, J., Alali, W. Q., Walls, I., & Doyle, M. P. (2014). Counts, serotypes, and antimicrobial resistance of *Salmonella* isolates on retail raw poultry in the People's Republic of China. *Journal of food protection*, 77(6), 894–902. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-13-439>
57. Kuang, X., Hao, H., Dai, M., Wang, Y., Ahmad, I., Liu, Z., & Zonghui, Y. (2015). Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* spp. isolated from farm animals in China. *Frontiers in microbiology*, 6, 602. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00602>.
58. European Food Safety Authority, & European Centre for Disease Prevention and Control (2017). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016. *EFSA journal*. European Food Safety Authority, 15(12), e05077. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5077> Skov MN, Madsen JJ, Rahbek C, Lodal J, Jespersen JB, Jørgensen JC, Dietz HH, Chriél M, Baggesen DL. Transmission of *Salmonella* between wildlife and meat-production animals in Denmark. *J Appl Microbiol*. 2008 Nov;105(5):1558-68. doi: 10.1111/j.1365-2672.2008.03914.x. PMID: 19146492.
59. Skov, M. N., Madsen, J. J., Rahbek, C., Lodal, J., Jespersen, J. B., Jørgensen, J. C., Dietz, H. H., Chriél, M., & Baggesen, D. L. (2008). Transmission of *Salmonella* between wildlife and meat-production animals in Denmark. *Journal of applied microbiology*, 105(5), 1558–1568. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.03914.x>
60. Surveillance of infectious diseases in animals and humans in Sweden 2015, National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden. 2016; SVA's report 34, ISSN 1654-1798. http://www.sva.se/globalassets/redesign2011/pdf/om_sva/publikationer/surveillance-2015-w.pdf. Accessed 27 Oct 2016.
61. Wierup, M., & Häggblom, P. (2010). An assessment of soybeans and other vegetable proteins as source of *Salmonella* contamination in pig production.

Acta veterinaria Scandinavica, 52(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-52-15>.

62. Wierup, M., Wahlström, H., Lahti, E., Eriksson, H., Jansson, D. S., Odelros, Å., & Ernholm, L. (2017). Occurrence of *Salmonella* spp.: a comparison between indoor and outdoor housing of broilers and laying hens. *Acta veterinaria Scandinavica*, 59(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0281-4>

63. European Food Safety Authority (EFSA). (2007). Report of the task force on zoonoses data collection on the analysis of the baseline study on the prevalence of *Salmonella* in holdings of laying hen flocks of *Gallus gallus*. *EFSA Journal*, 5(2), 97r. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/rn-97>

64. Salvat, G., Guyot, M., & Protino, J. (2017). Monitoring *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* in traditional free-range 'Label Rouge' broiler production: a 23-year survey programme. *Journal of applied microbiology*, 122(1), 248–256. <https://doi.org/10.1111/jam.13313>.

65. Hardy A. (2004). *Salmonella*: a continuing problem. *Postgraduate medical journal*, 80(947), 541–545. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.016584>.

66. Hall, G., Kirk, M. D., Becker, N., Gregory, J. E., Unicomb, L., Millard, G., Stafford, R., Lalor, K., & OzFoodNet Working Group (2005). Estimating foodborne gastroenteritis, Australia. *Emerging infectious diseases*, 11(8), 1257–1264. <https://doi.org/10.3201/eid1108.041367>.

67. Messens, W., Grijspeerdt, K., & Herman, L. (2005). Eggshell penetration by *Salmonella*: a review. *World's poultry science journal*, 61(1), 71-86. https://www.researchgate.net/publication/248626679_Eggshell_penetration_by_Salmonella_A_review

68. Sergeant, E. S., & Sergeant, E. S. G. (2003). *Salmonella* enteritidis surveillance and response options for the Australian egg industry. *RIRDC*.

69. Martelli, F., & Davies, R. H. (2012). *Salmonella* serovars isolated from table eggs: an overview. *Food Research International*, 45(2), 745-754. https://www.researchgate.net/publication/251629225_Salmonella_serovars_isolated_from_table_eggs_An_overview

70. Hutchison, M. L., Gittins, J., Sparks, A. W., Humphrey, T. J., Burton, C., & Moore, A. (2004). An assessment of the microbiological risks involved with egg washing under commercial conditions. *Journal of food protection*, 67(1), 4–11. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-67.1.4>.
71. Gole, V. C., Chousalkar, K. K., Roberts, J. R., Sexton, M., May, D., Tan, J., & Kiermeier, A. (2014). Effect of egg washing and correlation between eggshell characteristics and egg penetration by various *Salmonella* Typhimurium strains. *PloS one*, 9(3), e90987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090987>
72. Wieland, N., Boss, J., Lettmann, S., Fritz, B., Schwaiger, K., Bauer, J., & Hölzel, C. S. (2017). Susceptibility to disinfectants in antimicrobial-resistant and -susceptible isolates of *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from poultry-ESBL/AmpC-phenotype of *E. coli* is not associated with resistance to a quaternary ammonium compound, DDAC. *Journal of applied microbiology*, 122(6), 1508–1517. <https://doi.org/10.1111/jam.13440>
73. Lavilla Lerma, L., Benomar, N., Valenzuela, A. S., Casado Muñoz, M.delC., Gálvez, A., & Abriouel, H. (2014). Role of EfrAB efflux pump in biocide tolerance and antibiotic resistance of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from traditional fermented foods and the effect of EDTA as EfrAB inhibitor. *Food microbiology*, 44, 249–257. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2014.06.009>.
74. Soumet, C., Méheust, D., Pissavin, C., Le Grandois, P., Frémaux, B., Feurer, C., Le Roux, A., Denis, M., & Maris, P. (2016). Reduced susceptibilities to biocides and resistance to antibiotics in food-associated bacteria following exposure to quaternary ammonium compounds. *Journal of applied microbiology*, 121(5), 1275–1281. <https://doi.org/10.1111/jam.13247>.
75. Braoudaki, M., & Hilton, A. C. (2004). Adaptive resistance to biocides in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157 and cross-resistance to antimicrobial agents. *Journal of clinical microbiology*, 42(1), 73–78. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.1.73-78.2004>.

76. Herruzo, I., Herruzo, R., & Vizcaino, M. (2015). Is there a correlation between antibiotic resistance and decreased susceptibility to biocides in different genus of bacterial genera? *J Antibiot Res.*; 1(1), 1–7. https://www.researchgate.net/publication/319612456_Is_There_A_Correlation_Between_Antibiotic_Resistance_and_Decreased_Susceptibility_to_Biocides_in_Different_Genus_of_Bacterial_Genera
77. Buffet-Bataillon, S., Branger, B., Cormier, M., Bonnaure-Mallet, M., & Jolivet-Gougeon, A. (2011). Effect of higher minimum inhibitory concentrations of quaternary ammonium compounds in clinical E. coli isolates on antibiotic susceptibilities and clinical outcomes. *The Journal of hospital infection*, 79(2), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.06.008>.
78. Maertens, H., De Reu, K., Meyer, E., Van Coillie, E., & Dewulf, J. (2019). Limited association between disinfectant use and either antibiotic or disinfectant susceptibility of Escherichia coli in both poultry and pig husbandry. *BMC veterinary research*, 15(1), 310. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2044-0>.
79. Soumet, C., Méheust, D., Pissavin, C., Le Grandois, P., Frémaux, B., Feurer, C., Le Roux, A., Denis, M., & Maris, P. (2016). Reduced susceptibilities to biocides and resistance to antibiotics in food-associated bacteria following exposure to quaternary ammonium compounds. *Journal of applied microbiology*, 121(5), 1275–1281. <https://doi.org/10.1111/jam.13247>.
80. Godfray, H. C. J., Aveyard, P., Garnett, T., Hall, J. W., Key, T. J., Lorimer, J., Pierrehumbert, R. T., Scarborough, P., Springmann, M., & Jebb, S. A. (2018). Meat consumption, health, and the environment. *Science* (New York, N.Y.), 361(6399), eaam5324. <https://doi.org/10.1126/science.aam5324>.
81. Bessei, W. (2018). Impact of animal welfare on worldwide poultry production. *World's Poultry Science Journal*, 74(2), 211-224. https://www.researchgate.net/publication/323424012_Impact_of_animal_welfare_on_worldwide_poultry_production
82. Jones, P. J., Niemi, J., Christensen, J. P., Tranter, R. B., & Bennett, R. M. (2018). A review of the financial impact of production diseases in poultry

production systems. *Animal production science*, 59(9), 1585-1597.
https://www.researchgate.net/publication/328574408_A_review_of_the_financial_impact_of_production_diseases_in_poultry_production_systems

83. Meunier, M., Guyard-Nicodème, M., Dory, D., & Chemaly, M. (2016). Control strategies against *Campylobacter* at the poultry production level: biosecurity measures, feed additives and vaccination. *Journal of applied microbiology*, 120(5), 1139–1173. <https://doi.org/10.1111/jam.12986>

84. Stanaway, J. D., Atuhebe, P. L., Luby, S. P., & Crump, J. A. (2020). Assessing the Feasibility of Typhoid Elimination. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(Suppl 2), S179–S184. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa585>.

85. Shane, S. M., & Faust, A. (1996). Evaluation of sanitizers for hatching eggs. *Journal of Applied Poultry Research*, 5(2), 134-138.
https://www.researchgate.net/publication/270863335_Evaluation_of_Sanitizers_for_Hatching_Eggs

86. Coufal, C. D., Chavez, C., Knape, K. D., & Carey, J. B. (2003). Evaluation of a method of ultraviolet light sanitation of broiler hatching eggs. *Poultry Science*, 82(5), 754-759.
https://www.researchgate.net/publication/10747914_Evaluation_of_a_method_of_ultraviolet_light_sanitation_of_broiler_hatching_eggs

87. Davis, M., & Morishita, T. Y. (2005). Relative ammonia concentrations, dust concentrations, and presence of *Salmonella* species and *Escherichia coli* inside and outside commercial layer facilities. *Avian diseases*, 49(1), 30–35. [https://doi.org/10.1637/0005-2086\(2005\)49\[30:RACDCA\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1637/0005-2086(2005)49[30:RACDCA]2.0.CO;2).

88. Roth, N., Käsbohrer, A., Mayrhofer, S., Zitz, U., Hofacre, C., & Domig, K. J. (2019). The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poultry science*, 98(4), 1791–1804. <https://doi.org/10.3382/ps/pey539>.

89. Mund, M. D., Khan, U. H., Tahir, U., Mustafa, B. E., & Fayyaz, A. (2017). Antimicrobial drug residues in poultry products and implications on public

health: A review. *International Journal of Food Properties*, 20(7), 1433-1446.
https://www.researchgate.net/publication/305745390_Antimicrobial_drug_residues_in_poultry_products_and_implications_on_public_health_a_Review

90. More S. J. (2020). European perspectives on efforts to reduce antimicrobial usage in food animal production. *Irish veterinary journal*, 73, 2.
<https://doi.org/10.1186/s13620-019-0154-4>.

91. Scott, H. M., Acuff, G., Bergeron, G., Bourassa, M. W., Gill, J., Graham, D. W., Kahn, L. H., Morley, P. S., Salois, M. J., Simjee, S., Singer, R. S., Smith, T. C., Storrs, C., & Wittum, T. E. (2019). Critically important antibiotics: criteria and approaches for measuring and reducing their use in food animal agriculture. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1441(1), 8–16.
<https://doi.org/10.1111/nyas.14058>.

92. Founou, L. L., Founou, R. C., & Essack, S. Y. (2016). Antibiotic Resistance in the Food Chain: A Developing Country-Perspective. *Frontiers in microbiology*, 7, 1881. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01881>.

93. Dadgostar P. (2019). Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infection and drug resistance*, 12, 3903–3910.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S234610>.

94. O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

95. Redweik, G. A. J., Jochum, J., & Mellata, M. (2020). Live Bacterial Prophylactics in Modern Poultry. *Frontiers in veterinary science*, 7, 592312.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.592312>.

96. Grein, K., Jungbäck, C., & Kubiak, V. (2022). Autogenous vaccines: Quality of production and movement in a common market. *Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization*, 76, 36–41.
<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2022.01.003>.

97. Rabie, N. S., & Amin Girh, Z. M. S. (2020). Bacterial vaccines in poultry. *Bulletin of the National Research Centre*, 44(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s42269-019-0260-1>
98. Marangon, S., & Busani, L. (2007). The use of vaccination in poultry production. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 26(1), 265–274..
99. Żbikowska, K., Michalczuk, M., & Dolka, B. (2020). The Use of Bacteriophages in the Poultry Industry. *Animals : an open access journal from MDPI*, 10(5), 872. <https://doi.org/10.3390/ani10050872>.
100. Patterson, J. A., & Burkholder, K. M. (2003). Application of prebiotics and probiotics in poultry production. *Poultry science*, 82(4), 627–631. <https://doi.org/10.1093/ps/82.4.627>.
101. Al-Mnaser, A., Dakheel, M., Alkandari, F., & Woodward, M. (2022). Polyphenolic phytochemicals as natural feed additives to control bacterial pathogens in the chicken gut. *Archives of microbiology*, 204(5), 253. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-02862-5>.
102. Ricke S. C. (2003). Perspectives on the use of organic acids and short chain fatty acids as antimicrobials. *Poultry science*, 82(4), 632–639. <https://doi.org/10.1093/ps/82.4.632>.
103. Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition*, 125(6), 1401–1412. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>.
104. Takiishi, T., Fenero, C. I. M., & Câmara, N. O. S. (2017). Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue barriers*, 5(4), e1373208. <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208>.
105. Stefaniak, T., Madej, J. P., Graczyk, S., Siwek, M., Łukaszewicz, E., Kowalczyk, A., Sieńczyk, M., & Bednarczyk, M. (2019). Selected prebiotics and synbiotics administered in ovo can modify innate immunity in chicken broilers. *BMC veterinary research*, 15(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1850-8>.

106. Gadde, U., Kim, W. H., Oh, S. T., & Lillehoj, H. S. (2017). Alternatives to antibiotics for maximizing growth performance and feed efficiency in poultry: a review. *Animal health research reviews*, 18(1), 26–45. <https://doi.org/10.1017/S1466252316000207>.
107. Lutful Kabir S. M. (2009). The role of probiotics in the poultry industry. *International journal of molecular sciences*, 10(8), 3531–3546. <https://doi.org/10.3390/ijms10083531>.
108. Sakaridis, I., Ellis, R. J., Cawthraw, S. A., van Vliet, A. H. M., Stekel, D. J., Penell, J., Chambers, M., La Ragione, R. M., & Cook, A. J. (2018). Investigating the Association Between the Caecal Microbiomes of Broilers and Campylobacter Burden. *Frontiers in microbiology*, 9, 927. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00927>.
109. Xie, S., Zhao, S., Jiang, L., Lu, L., Yang, Q., & Yu, Q. (2019). Lactobacillus reuteri Stimulates Intestinal Epithelial Proliferation and Induces Differentiation into Goblet Cells in Young Chickens. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(49), 13758–13766. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b06256>.
110. Nii, T., Jirapat, J., Isobe, N., & Yoshimura, Y. (2020). Effects of Oral Administration of Lactobacillus reuteri on Mucosal Barrier Function in the Digestive Tract of Broiler Chicks. *The journal of poultry science*, 57(1), 67–76. <https://doi.org/10.2141/jpsa.0190035>
111. Wang, B., Hussain, A., Zhou, Y., Zeng, Z., Wang, Q., Zou, P., Gong, L., Zhao, P., & Li, W. (2020). Saccharomyces boulardii attenuates inflammatory response induced by Clostridium perfringens via TLR4/TLR15-MyD8 pathway in HD11 avian macrophages. *Poultry science*, 99(11), 5356–5365. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.07.045>.
112. Lee, K. W., Kim, D. K., Lillehoj, H. S., Jang, S. I., & Lee, S. H. (2015). Immune modulation by Bacillus subtilis-based direct-fed microbials in commercial broiler chickens. *Animal feed science and technology*, 200, 76–85. <https://naldc.nal.usda.gov/download/61659/PDF>

113. Jones, P. J., Niemi, J., Christensen, J. P., Tranter, R. B., & Bennett, R. M. (2018). A review of the financial impact of production diseases in poultry production systems. *Animal production science*, 59(9), 1585-1597. https://www.researchgate.net/publication/328574408_A_review_of_the_financial_impact_of_production_diseases_in_poultry_production_systems
114. Ding, B., Zheng, J., Wang, X., Zhang, L., Sun, D., Xing, Q., Pirone, A., & Fronte, B. (2019). Effects of dietary yeast beta-1,3-1,6-glucan on growth performance, intestinal morphology and chosen immunity parameters changes in Haidong chicks. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 32(10), 1558–1564. <https://doi.org/10.5713/ajas.18.0962>.
115. Lowry, V. K., Farnell, M. B., Ferro, P. J., Swaggerty, C. L., Bahl, A., & Kogut, M. H. (2005). Purified beta-glucan as an abiotic feed additive up-regulates the innate immune response in immature chickens against *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *International journal of food microbiology*, 98(3), 309–318. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.06.008>.
116. Bienenstock, J., & Befus, A. D. (1980). Mucosal immunology. *Immunology*, 41(2), 249–270.
117. Gomis, S., Babiuk, L., Godson, D. L., Allan, B., Thrush, T., Townsend, H., Willson, P., Waters, E., Hecker, R., & Potter, A. (2003). Protection of chickens against *Escherichia coli* infections by DNA containing CpG motifs. *Infection and immunity*, 71(2), 857–863. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.2.857-863.2003>.
118. Goonewardene, K. B., Karu, N., Ahmed, K. A., Popowich, S., Chow-Lockerbie, B., Ayalew, L. E., Karunarathna, R., Gunawardana, T., Liu, M., Tikoo, S. K., Foldvari, M., Willson, P., Mandal, R., Wishart, D. S., & Gomis, S. (2021). CpG-ODN induced antimicrobial immunity in neonatal chicks involves a substantial shift in serum metabolic profiles. *Scientific reports*, 11(1), 9028. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88386-2>
119. Gunawardana, T., Ahmed, K. A., Popowich, S., Kurukulasuriya, S., Lockerbie, B., Karunarathana, R., Ayalew, L. E., Liu, M., Tikoo, S. K., & Gomis,

S. (2022). Comparison of Therapeutic Antibiotics, Probiotics, and Synthetic CpG-ODNs for Protective Efficacy Against *Escherichia coli* Lethal Infection and Impact on the Immune System in Neonatal Broiler Chickens. *Avian diseases*, 66(2), 165–175. <https://doi.org/10.1637/aviandiseases-D-22-00011>.

120. Goonewardene, K. B., Popowich, S., Gunawardana, T., Gupta, A., Kurukulasuriya, S., Karunarathna, R., Chow-Lockerbie, B., Ahmed, K. A., Tikoo, S. K., Foldvari, M., Willson, P., & Gomis, S. (2017). Intrapulmonary Delivery of CpG-ODN Microdroplets Provides Protection Against *Escherichia coli* Septicemia in Neonatal Broiler Chickens. *Avian diseases*, 61(4), 503–511. <https://doi.org/10.1637/11684-060617-Reg.1>.

121. Goonewardene, K. B., Popowich, S., Gebhardt, S., Gunawardana, T., Gupta, A., Kurukulasuriya, S., Karunarathna, R., Liu, M., Chow-Lockerbie, B., Ayalew, L., Ahmed, K. A., Kamali, H., Tikoo, S. K., Foldvari, M., Willson, P., Boire, J., Roberts, K., Ambrose, N., Simonson, C., & Gomis, S. (2021). Aerosol delivery of synthetic DNA containing CpG motifs in broiler chicks at hatch under field conditions using a commercial-scale prototype nebulizer provided protection against lethal *Escherichia coli* septicemia. *Poultry science*, 100(3), 100934. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.12.031>

122. Gunawardana, T., Foldvari, M., Zachar, T., Popowich, S., Chow-Lockerbie, B., Ivanova, M. V., Tikoo, S., Kurukulasuriya, S., Willson, P., & Gomis, S. (2015). Protection of Neonatal Broiler Chickens Following in ovo Delivery of Oligodeoxynucleotides Containing CpG Motifs (CpG-ODN) Formulated with Carbon Nanotubes or Liposomes. *Avian diseases*, 59(1), 31–37. <https://doi.org/10.1637/10832-032814-reg>

123. Allan, B., Wheler, C., Köster, W., Sarfraz, M., Potter, A., Gerdts, V., & Dar, A. (2018). In Ovo Administration of Innate Immune Stimulants and Protection from Early Chick Mortalities due to Yolk Sac Infection. *Avian diseases*, 62(3), 316–321. <https://doi.org/10.1637/11840-041218-Reg.1>.

124. Rodrigues, D. R., Wilson, K. M., & Bielke, L. R. (2021). Proper Immune Response Depends on Early Exposure to Gut Microbiota in Broiler

Chicks. *Frontiers in physiology*, 12, 758183.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.758183>.

125. Levy, M., Thaiss, C. A., & Elinav, E. (2016). Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes & development*, 30(14), 1589–1597. <https://doi.org/10.1101/gad.284091.116>.

126. Yeşilyurt, N., Yılmaz, B., Ağagündüz, D., & Capasso, R. (2021). Involvement of probiotics and postbiotics in the immune system modulation. *Biologics*, 1(2), 89-110. <https://doi.org/10.3390/biologics1020006>

127. Ricke S. C. (2003). Perspectives on the use of organic acids and short chain fatty acids as antimicrobials. *Poultry science*, 82(4), 632–639. <https://doi.org/10.1093/ps/82.4.632>.

128. Sunkara, L. T., Achanta, M., Schreiber, N. B., Bommineni, Y. R., Dai, G., Jiang, W., Lamont, S., Lillehoj, H. S., Beker, A., Teeter, R. G., & Zhang, G. (2011). Butyrate enhances disease resistance of chickens by inducing antimicrobial host defense peptide gene expression. *PloS one*, 6(11), e27225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027225>.

129. Gupta, A., Bansal, M., Wagle, B., Sun, X., Rath, N., Donoghue, A., & Upadhyay, A. (2020). Sodium Butyrate Reduces Salmonella Enteritidis Infection of Chicken Enterocytes and Expression of Inflammatory Host Genes in vitro. *Frontiers in microbiology*, 11, 553670. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.553670>.

130. Yuandani, Ilangkovan, M., Jantan, I., Mohamad, H. F., Husain, K., & Abdul Razak, A. F. (2013). Inhibitory Effects of Standardized Extracts of *Phyllanthus amarus* and *Phyllanthus urinaria* and Their Marker Compounds on Phagocytic Activity of Human Neutrophils. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2013, 603634. <https://doi.org/10.1155/2013/603634>.

131. Yang, H. S., Haj, F. G., Lee, M., Kang, I., Zhang, G., & Lee, Y. (2019). Laminaria japonica Extract Enhances Intestinal Barrier Function by Altering Inflammatory Response and Tight Junction-Related Protein in

Lipopolysaccharide-Stimulated Caco-2 Cells. Nutrients, 11(5), 1001. <https://doi.org/10.3390/nu11051001>.

132. Placha, I., Takacova, J., Ryzner, M., Cobanova, K., Laukova, A., Strompfova, V., Venglovska, K., & Faix, S. (2014). Effect of thyme essential oil and selenium on intestine integrity and antioxidant status of broilers. *British poultry science*, 55(1), 105–114. <https://doi.org/10.1080/00071668.2013.873772>.

133. Chelakkot, C., Ghim, J., & Ryu, S. H. (2018). Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Experimental & molecular medicine*, 50(8), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0126-x>.

134. Islam, M. R., Oomah, D. B., & Diarra, M. S. (2017). Potential immunomodulatory effects of non-dialyzable materials of cranberry extract in poultry production. *Poultry science*, 96(2), 341–350. <https://doi.org/10.3382/ps/pew302>

135. Swelum, A. A., Elbestawy, A. R., El-Saadony, M. T., Hussein, E. O. S., Alhotan, R., Suliman, G. M., Taha, A. E., Ba-Awadh, H., El-Tarabily, K. A., & Abd El-Hack, M. E. (2021). Ways to minimize bacterial infections, with special reference to *Escherichia coli*, to cope with the first-week mortality in chicks: an updated overview. *Poultry science*, 100(5), 101039. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2021.101039>.

136. Ciarlo, E., Heinonen, T., Théroude, C., Asgari, F., Le Roy, D., Netea, M. G., & Roger, T. (2020). Trained Immunity Confers Broad-Spectrum Protection Against Bacterial Infections. *The Journal of infectious diseases*, 222(11), 1869–1881. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz692>.

137. Gray, P., Jenner, R., Norris, J., Page, S., Browning, G., & Australian Veterinary Association Ltd and Animal Medicines Australia (2021). Antimicrobial prescribing guidelines for poultry. *Australian veterinary journal*, 99(6), 181–235. <https://doi.org/10.1111/avj.13034>.

138. Фотіна, Т.І. & Коваленко І.В. (2012). Безпечність та якість продуктів птахівництва згідно із системою НАССР. *Вісник Житомирського національного агроекологічного університету*, 1, 162–172

139. Фотіна, Т.І., Касяненко, О.І., Фотіна, Г.А. & Дворська Ю.Е. (2014). Епізоотичне та епідеміологічне значення харчових бактеріальних патогенів. *Біологія тварин*, 16. 3. 122.

140. Головки, А.Н., Ушкалов, В.А., Скрыпник, В.Г. & Стегний, Б.Т. (2007). Микробиологические и вирусологические методы исследования в ветеринарной медицине: справочное пособие. Х.: «НТМТ».

141. Ветеринарно-санітарні правила для птахівницьких господарств і вимоги до їх проектування. Доступ: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0565-01#Text>

142. ІНСТРУКЦІЯ з проведення санітарної обробки – дезінфекції, дезінсекції та дератизації об'єктів птахівництва. Доступ: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0813-07#Text>

143. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th-ed., Washington, The National Academies Press, 2011: 246 p.

144. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. OJEU2010; L276: 33-79.

145. Горальський, Л.П., Хомич, В.Т. & Кононський, О.І. (2011). Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Навчальний посібник. Житомир: Полісся. 288 .

146. Situnayake, R.D., Crump, B.J., Zezulka, A.V., Davis, M., McConkey, B. & Thurnham, D. I. (1990). Measurement of Conjugated Diene Lipids by Derivative Spectroscopy in Heptane Extracts of Plasma. *Annals of Clinical Biochemistry*, 27(3), 258–266. <https://doi.org/10.1177/000456329002700313>

147. Esterbauer, H. & Cheeseman, K.H. (1990). Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods in enzymology*, 186, 407–421. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86134-h](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86134-h)

148. Korolyuk, M.A. (1998). Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determining catalase activity]. *Laboratory science*, 1: 16-18.

149. Копаниця, О.М.(2017). Активність супероксиддисмутази і каталази у стінці тонкої кишки, серці і печінці щурів при експериментальному застосуванні карагінану. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 4 (32), 57-61.
150. Indrayan, A. & Malhotra, K. R. (2018). Medical biostatistics. 4th ed. Boca Raton : CRC Press,. 685.
151. Заболотний, В.С. & Гаврик, О.Ю. (2014). Обґрунтування засобів підвищення ефективності виробництва продукції птахівництва. *Продовольчі ресурси. Серія: Економічні науки*, 3. 62-67.
152. Фотіна, Т.І., Касяненко, О.І., Фотіна, Г.А. & Дворська, Ю.Є. (2014). Епізоотологічне та епідеміологічне значення харчових бактеріальних патогенів. *Наук.-техн. бюлетень Інституту біології тварин і ДНДКІ вет. препаратів та кормових добавок*, 15, 2-3, 141–148.
153. Wyszynska, A. O, Raczko A. & Jagusztyn-Krynicka, E. K. (2004). Oral immunization of chickens with avirulent Salmonella vaccine strain carrying C. jejuni 72Dz=92 cjaA gene elicits specific humoral immune response associated with protection against challenge with wild-type Campylobacter. *Vaccine*, 22, 1379–1389.
154. Фотіна, Т. І., Березовський, А. В., Касяненко, О. І. & Дворська, Ю. Є. (2010). Кампілобактеріоз птиці: монографія. Суми, НАУ.
155. Ващик, Є.В. (2016). Ефективність обробки інкубаційних яєць екологічно безпечними препаратами. *Науково-технічний бюлетень НДЦ біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК Дніпропетровського ДАЕУ*, Дніпро, 15.
156. Палій, А.П., & Завгородній, А.І. (2012). Вплив бактерицидних концентрацій деззасобів «дзпт-2» та «екоцид с» на ультраструктуру мікобактерій. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, 3, 108-111.
157. Коваленко, В.Л. (2012). Теоретичне і експериментальне обґрунтування розробки та використання комплексних дезінфектантів для ветеринарної медицини. / Автореф. дис. ... док. вет. наук : 16.00.06. К., 43 .

158. Shcherbyna, R. (2019). Microwave-assisted synthesis of some new derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4h-1,2,4-triazole-5-thioles. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University* 43(3), 220–229. <https://doi.org/10.33483/jfpau.533166>
159. Gao, F., Wang, T., Xiao, J. & Huang, G (2019). Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 173: 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>
160. Onkol, T., Doğruer, D. S., Uzun, L., Adak, S., Ozkan, S., & Sahin, M. F. (2008). Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 23(2), 277–284. <https://doi.org/10.1080/14756360701408697>
161. Bigdan, O.A., Parchenko, V.V. & Kyrychko BP (2016). Test of antimicrobial activity of morpholine 2-(5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats. *Ukrainian Journal of Ecology*, 3(10), 201–207. <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/14396/1/test-of-antimicrobial.pdf>
162. Gao, F., Wang, T., Xiao, J., & Huang, G. (2019). Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 173, 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>
163. Zhang, J., Wang, S., Ba, Y., & Xu, Z. (2019). 1,2,4-Triazole-quinoline/quinolone hybrids as potential anti-bacterial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 174, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.033>
164. Chohan, Z. H., & Hanif, M. (2013). Antibacterial and antifungal metal based triazole Schiff bases. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 28(5), 944–953. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.696246>
165. Mallet, S., Guesdon, V., Ahmed, A. M., & Nys, Y. (2006). Comparison of eggshell hygiene in two housing systems: standard and furnished cages. *British poultry science*, 47(1), 30–35. <https://doi.org/10.1080/00071660500468132>

166. Smith, A., Rose, S. P., Wells, R. G., & Pirgozliev, V. (2000). The effect of changing the excreta moisture of caged laying hens on the excreta and microbial contamination of their egg shells. *British poultry science*, 41(2), 168–173. <https://doi.org/10.1080/713654903>
167. Ropkins, K., Ferguson, A., & Beck, A. J. (2003). Development of hazard analysis by critical control points (HACCP) procedures to control organic chemical hazards in the agricultural production of raw food commodities. *Critical reviews in food science and nutrition*, 43(3), 287–316. <https://doi.org/10.1080/10408690390826536>.
168. Williams, M. S., Ebel, E. D., Saini, G., & Nyirabahizi, E. (2020). Changes in Salmonella Contamination in Meat and Poultry Since the Introduction of the Pathogen Reduction and Hazard Analysis and Critical Control Point Rule. *Journal of food protection*, 83(10), 1707–1717. <https://doi.org/10.4315/JFP-20-126>.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список праць, опублікованих за темою дисертації

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Scopus:

1. Safonov, A. , Demianenko, D. , Vashchyk, Y. , Larianovska, Y. , Lytkin, D. , Shcherbyna, R. , Ocheretniuk, A. & Romanova, S. (2022). Histological study of a corrective influence of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4h-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate on the state of rats liver under conditions of acute immobilization stress . *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 46 (2), 330-341 . DOI: 10.33483/jfpanu.1012893. <https://dergipark.org.tr/en/pub/jfpanu/issue/70048/1012893> (Здобувач приймав участь в експериментальних дослідженнях, аналізі отриманих результатів та оформленні статті).

2. Karpun, Y., Parchenko, V., Fotina, T., Demianenko, D., Fotin, A., Nahornyi, V. & Nahorna, N. (2021). The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones. *Pharmacia* 68 (4), 797-804. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e65761> (Здобувач приймав участь в експериментальних дослідженнях, аналізі отриманих результатів та оформленні статті).

Наукові праці, опубліковані у наукових фахових виданнях України:

3. Demyanenko, D. V., Berezovsky, A. V., Vashchyk, Y. V., Fotina, T. I., & Nazarenko, S. M. (2021). Efficiency of the «combiiod» means for disinfection of water supply system in the conditions of a poultry factory. *Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology*, 22(2), 118-123. <https://doi.org/10.36359/scivp.2021-22-2.13> (Здобувач виконав експериментальні дослідження, зробив аналіз отриманих результатів та оформив статтю).

4. Demyanenko, D., Vashchyk, Y. & Fotina, T. (2021). Бактеріальна контамінація курячого харчового яйця за автоматизованого та ручного сортування і пакування. *НВ ЛНУ ветеринарної медицини та біотехнологій. Серія: Ветеринарні науки*, 23(104), 36-40. <https://doi.org/10.32718/nvlvet10406> (Здобувач виконав експериментальні дослідження, зробив аналіз отриманих результатів та оформив статтю).

5. Demianenko, D. (2023). Bacterial risks and determination of critical control points at the industrial production of chicken food egg. *ScienceRise: Biological Science*, 2(35), 35 – 40. https://journals.urau.ua/sr_bio/article/view/285116 (Здобувач виконав експериментальні дослідження, зробив аналіз отриманих результатів та оформив статтю).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Демяненко, Д.В. & Ващик, Є.В. «Антибіотикорезистентність ізолятів *Staphylococcus aureus* в птахогосподарстві». Матеріали Всеукраїнської студентської наукової конференції (листопад 2018). 262.

7. Демяненко, Д.В., Ващик, Є.В. & Мусієнко, О.В. «Особливості впровадження системи НАССР на птахофабриках яєчного напрямку». Матеріали НПК викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ (17-19 квітня 2019 р.). 205.

8. Демяненко, Д.В. & Ващик, Є.В. «Моніторинг асоційованого перебігу мікотоксикозів та бактеріозів у птахо господарстві». Матеріали НПК викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ (17-19 квітня 2019 р.). 207.

9. Демяненко, Д.В. & Ващик, Є.В. «Результати застосування підкислювачу «БАКЦИНОЛ» з метою поліпшення стану здоров'я товарного стада птиці та підвищення яєчної продуктивності». Матеріали НПК

викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ (17-19 квітня 2019 р.).
206

10. Демяненко, Д.В, Ващик, Є. В. & Мусієнко, О.В. «Особиста гігієна персоналу при виробництві харчових яєць». Матеріали всеукраїнської студентської наукової конференції (11-16 листопада 2019 року). 487.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Демяненко. Д.В. & Ващик, Є.В. «Використання полівітамінного комплексу «ЛЮВІТ AD3E» з метою зміцнення імунітету, підвищення яєчної продуктивності та поліпшення якості товарного яйця». Матеріали всеукраїнської студентської наукової конференції (11-16 листопада 2019 року). 488.

Патенти:

12. Фотіна, Т.І., Березовський, А.В., Назаренко, С.М., Ващик Є.В. & Демяненко Д.В. Спосіб дезінфекції системи водопостачання для напування тварин та птиці. Рішення про державну реєстрацію корисної моделі. Висновок про відповідність заявки на корисну модель формальним вимогам. Реєстраційний номер заявки u 2022 04458 від 07.04.23.

Додаток Б

Акти виробничого випробування

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник директора з виробництва

ТОВ «Авіс-Україна»

О. І. Богомаз

«19» квітня 2023 р.



АКТ

Виробничої перевірки дезінфікуючого йодвмісного засобу «Комбійод», виробник ТОВ «БРОВАФАРМА», Україна, в умовах ТОВ «АВІС-Україна», с. Косівщина, Сумського району, Сумської області.

Ми, що нижче підписалися, заступник директора з виробництва ТОВ «АВІС-Україна» Богомаз О. І., начальник відділення ремонтного молодняку птиці ТОВ «АВІС-Україна» Приходько Л. П., д. вет. наук., професор, завідувача кафедрою ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва Фотіна Т. І., аспірант Демянченко Д. В., склали даний акт про те, що в умовах дослідного господарства ТОВ «АВІС-Україна» був випробуваний дезінфікуючий йодвмісний засіб «Комбійод» виробник ТОВ «БРОВАФАРМА», Україна.

У результаті проведених досліджень в умовах виробництва доведена ефективність використання експериментального засобу «Комбійод» для санації системи водопостачання у пташниках.

Проведені експерименти є частиною комплексних наукових досліджень кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва Сумського національного аграрного університету за тематичними планами науково-дослідної роботи: «Система моніторингу методів контролю та ветеринарно-санітарних заходів, щодо якості й безпеки продукції тваринництва при хворобах заразної етіології» (№ 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.).

Підписи:


О.І. Богомаз


Л. П. Приходько


Т. І. Фотіна


Д. В. Демяненко



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

Банківські реквізити:

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

№ 292 від 01.08. 2023 р.

ДОВІДКА

Підтверджуємо цим, що аспірант Демяненко Денис Володимирович проводив доклінічні та клінічні дослідження експериментального препарату Комбійод (розчин для перорального застосування). Отримані ним результати були використані при створенні до нього листівки-вкладки та формуванні реєстраційного дос'є.

Генеральний директор



Андрій СИДЕЛЬНІКОВ

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ
З ПИТАНЬ БЕЗПЕЧНОСТІ
ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ ТА
ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ



THE STATE SERVICE OF UKRAINE
ON FOOD SAFETY AND
CONSUMER PROTECTION

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 29.06.2022 № 139-К/06, рекомендацій Державної фармакологічної комісії ветеринарної медицини, наказу Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів 14.07.2022 № 264 зареєстровано:

продукт Комбійод

форма Розчин для перорального застосування

Власник реєстраційного посвідчення:

ТОВ «БРОВАФАРМА»

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

зареєстровано в Україні за № АВ-09529-01-21 від 14.07.2022

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: 13.02.2027

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

Директор Департаменту безпеки харчових продуктів, ветеринарної медицини
та контролю у сфері органічного виробництва
Director of Department for Food Safety, Veterinary Medicine and Control
in Organic Production



КОНТРОЛЬОВАНИЙ
ПРИМІРНИК № 1

Дмитро МОРОЗ

Додаток В
Висновок комісії з біоетики

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової та міжнародної діяльності

Сумського національного

аграрного університету,

д.с.н., професор



Юрій ДАНЬКО

р.

ВИСНОВОК ЗАСІДАННЯ КОМІСІЇ З БІОЕТИКИ

від «6» жовтня 2022 р протокол № 2

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 Демяненко Денису Володимировичу на тему: «Бактеріальна біобезпека харчового яйця: удосконалення ветеринарно-

санітарних заходів», проведені на птиці. Експерименти проводились протягом 2018-2022 р.р. на птиці з використанням біоцидів. Птиця піддавалась діагностичним дослідженням, утримувалися 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 Демяненко Денису Володимировичу на тему: «Бактеріальна біобезпека харчового яйця: удосконалення ветеринарно-санітарних заходів», проведені на птиці». ґрунтувалися на принципах моральних цінностей людини, не нанесення шкоди тваринам, милосердя та справедливості до них. При проведенні експериментальних досліджень Демяненко Д.В. 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