

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І
ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ДОБРОЖАН ЮЛІЯ ВІКТОРІВНА

УДК 636.5:351.77: 591.149:615.33

ДИСЕРТАЦІЯ
САНІТАРНО-ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ПОСЛІДУ КУРЕЙ ЗА ВМІСТОМ
АНТИБІОТИКІВ

16.00.06 – гігієна тварин та ветеринарна санітарія
(ветеринарні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата наук

Дисертація містить результати власних досліджень.
Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідне джерело _____ Ю. В. Доброжан

Науковий керівник:

Шевченко Лариса Василівна,

доктор ветеринарних наук, професор,

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Санітарно-гігієнічна оцінка посліду курей за вмістом антибіотиків. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.06 – гігієна тварин та ветеринарна санітарія. Національний університет біоресурсів і природокористування України. Київ, 2020.

Інтенсифікація та збільшення обсягів виробництва продуктів птахівництва призводить до постійного збільшення кількості відходів, що потребують спеціальної переробки для подальшого застосування або утилізації.

Сучасні підходи, що застосовуються для ефективного виробництва продуктів птахівництва, призвели до широкого розповсюдження небезпечних захворювань людей і тварин у всьому світі. Інтенсивні технології вирощування з високою концентрацією птиці на обмеженій площі забезпечують ідеальні умови для виникнення і поширення інфекційних та інвазійних захворювань. В доповнення до цього через незадовільний стан менеджменту захворювання сільськогосподарської птиці стають частішими, більш вираженими і важкими та неконтрольованими упродовж тривалого періоду часу. Це призводить до постійної потреби в застосуванні значної кількості ветеринарних препаратів з антимікробним спектром дії, у тому числі антибіотиків, сульфаніламідних засобів та їхніх комбінацій для профілактики захворювань або лікування поголів'я.

На сьогоднішній день в Україні контроль за залишковою кількістю антибактеріальних препаратів у посліді птиці майже не здійснюється, що призводить не лише до виникнення антибіотикостійких бактерій, а й до забруднення протимікробними препаратами навколишнього середовища.

У дисертації наведено результати дослідження посліду курей промислових стад на залишковий вміст антибактеріальних препаратів з різних господарств України в період з 2013 до 2018 років. Загалом було досліджено 293 проби посліду курей від здорового продуктивного стада. Визначали дві

групи препаратів: сульфаніламідні – сульфатіазол, сульфадиметоксин, сульфагуанідін, сульфадізін, сульфамеразин, сульфаметазин, сульфаметоксипіридазин, сульфаметоксазол, сульфаніламід, а також антибіотики – амоксициклін, тетрациклін, хлортетрациклін, окситетрациклін, доксициклін, тилозин, еритроміцин, фторхінолони – енрофлоксацин, норфлоксацин, в деяких випадках – флорамфенікол.

Як показали результати досліджень, у 38,6 % проб посліду курей містилися залишки антибактеріальних препаратів. Основну кількість антибактеріальних препаратів у посліді курей становили антибіотики, які виявили у 112 пробах курячого посліду, що становило 38,2 % від загальної кількості досліджених проб, та 99 % від загальної кількості позитивних. Основними антибіотиками посліду курей були препарати тетрациклінової групи (доксициклін) та фторхінолонової (енрофлоксацин).

Результати досліджень свідчать про наявність у посліді курей залишкових кількостей антибіотиків: тетрациклінової (окситетрациклін), пеніцилінової (амоксицилін) та поліміксинової груп (колістин) в різних концентраціях і комбінаціях. Визначено динаміку залишкового вмісту антибіотиків у посліді курей за мезофільного режиму зберігання протягом 17 місяців. Отримані дані є важливими для розуміння здатності антибіотиків у різних концентраціях і комбінаціях до розпаду та накопичення у посліді курей, як препаратів, що впливають на мікробіоценоз самого посліду, процеси його біоферментації, розвиток та стійкість патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, а також до персистентності самих протимікробних препаратів у навколишньому середовищі.

Фізико-хімічний склад посліду курей за комбінації окситетрацикліну, колістину та амоксициліну змінюється за 17 місяців мезофільного режиму його зберігання. При цьому відмічено збільшення вмісту протеїну і золи, що може свідчити про зниження засвоєння в організмі курей білків та мінеральних сполук під впливом антибіотиків, а також може бути пов'язане з

мікробіологічними процесами, які відбувалися в посліді протягом 17 місяців його зберігання.

Як показали одержані результати, в посліді курей промислового стада за мезофільного режиму зберігання відбувається поступове зниження залишкової кількості окситетрацикліну, а саме в пробах посліду, що мали його вихідну концентрацію 317,34–438,52 мкг/кг, вже через 12 місяців не виявляли його залишків. У пробах посліду із вихідною концентрацією окситетрацикліну $1262,70 \pm 35,91$ мкг/кг навіть 17 місячний період зберігання недостатній для його повного розпаду.

Останнє свідчить про те, що залишковий вміст антибіотиків тетрациклінової групи, зокрема, окситетрацикліну у посліді курей за мезофільного режиму зберігання, прямо пропорційно залежить від його вихідної концентрації і тривалості зберігання.

На противагу окситетрацикліну виявлений у курячому посліді антибіотик амоксицилін мав закономірність до збільшення концентрації за комбінації з окситетрацикліном і колістином. Характерно, що при цьому найбільш інтенсивне збільшення вмісту амоксициліну відбувалося обернено пропорційно до його вихідної концентрації.

Одержані дані свідчать про те, що в посліді курей, в якому виявлено вище вказану комбінацію антибіотиків, концентрація амоксициліну не лише не знижувалась у процесі зберігання за мезофільного режиму, а й навпаки, безперервно зростала, навіть до 17 місяця зберігання.

Це свідчить про те, що на фоні пригнічення більшості видів кишкової мікрофлори, представники роду *Penicillium*, у тому числі *Penicillium chrysogenum*, який належить до ґрунтової мікрофлори і широко розповсюджений у навколишньому середовищі, здатні продовжувати свою життєдіяльність у посліді курей, використовуючи його як поживне середовище.

Особливий інтерес представляють дані щодо залишкового вмісту колістину в посліді курей промислового стада, який упродовж року зберігання в мезофільному режимі залишався сталим із незначними коливаннями

концентрації, але вже через 15 місяців зберігання його концентрація в посліді курей зросла в 3,7–5,3 раза порівняно з вихідними даними, і у 3,3–5,8 раза – порівняно з даними через 12 місяців зберігання.

Через 17 місяців зберігання посліду курей промислового стада концентрація колістину практично залишалася на попередньому рівні, що, ймовірно, свідчить про виснаження поживного середовища, необхідного для росту і продукції антибіотику мікроорганізмами-продуцентами.

Таке збільшення вмісту колістину в посліді курей промислового стада упродовж періоду зберігання за мезофільного режиму, ймовірно, свідчить про накопичення продукту життєдіяльності спороутворюючої бактерії родини *Bacillus*, присутність яких в посліді підтверджено експериментально, на фоні наявності одночасно амоксициліну і окситетрацикліну.

Застосування курам-несучкам доксицикліну в терапевтичній дозі знижувало споживання комбікорму та води, однак після припинення застосування антибіотику відновлювалося до вихідного рівня. Гематологічні показники курей за вживання доксицикліну зазнавали змін, які характеризувалися адаптаційною реакцією організму на антибіотик.

Суттєві зміни відмічали в показниках мікробіоценозу посліду курей за дії доксицикліну. Вони були направлені на зменшення чисельності резидентної умовно-патогенної мікрофлори і носили реверсивний характер.

Дані фізико-хімічного складу посліду курей у динаміці свідчать про негативний вплив доксицикліну на процеси травлення у травному апараті курей, який проявляється у зниженні інтенсивності процесів засвоєння поживних речовин, у тому числі мінеральних елементів. Останнє пов'язано зі зменшенням споживання кормів і води птицею та пригніченням окремих родів резидентної мікрофлори кишечника.

Враховуючи, що основним антибіотиком, який виявляли в посліді курей промислових стад птахофабрик України, був доксициклін, було досліджено його здатність до виведення з організму курей за профілактичної та терапевтичної доз.

Встановлено, що вживання курам промислового стада доксицикліну в терапевтичній та профілактичній дозах впливає на тривалість його виділення у складі яєць та посліду.

Отримані дані вмісту залишкової кількості доксицикліну у крові, яйцях та посліді курей під час періоду його вживання з водою, мали великий діапазон коливань, що пов'язано, на нашу думку, з особливостями його всмоктування в травному апараті, а також високою здатністю до зв'язування з білками плазми крові.

На 10 добу після застосування доксицикліну курам промислового стада в їх крові та яйцях було виявлено незначний залишковий вміст цього антибіотику. На 11 добу після застосування доксицикліну курам у терапевтичній дозі яйця можна вважати безпечними за залишковим вмістом цього антибіотику.

Останнє практично співпадає з аналогічними даними, одержаними при застосуванні доксицикліну курам у профілактичній дозі. Одержані дані свідчать про те, що доза доксицикліну суттєво не впливає на термін його виведення з яєць.

Зовсім інша закономірність була встановлена щодо інтенсивності виведення доксицикліну з організму курей у складі посліду за профілактичної та терапевтичної доз. За профілактичної дози повне виведення доксицикліну з послідом курей-несучок становило 21 добу, а за терапевтичної – 28 діб.

Використання у дослідженнях кореляційного та регресійного аналізу показало, що величини залишкового вмісту доксицикліну в посліді і яйцях курей промислового стада при його застосуванні в кількостях 50 та 100 мг/л води корелюють між собою, а лінія регресії свідчить про те, що між величинами залишкового вмісту доксицикліну в яйцях та посліді курей існує прямий лінійний зв'язок.

Отже, доксициклін найдовше виводиться з організму птиці із послідом, що має важливе значення при виборі способів утилізації відходів птахівництва.

Одержані експериментальні дані дають підставу не рекомендувати зберігання посліду курей з використанням мезофільного режиму при застосуванні антибіотиків, особливо в їх комбінаціях.

Ключові слова: антибіотики, рідинна хроматографія мас-спектрометрія, кури, послід, яйця, мікрофлора.

ANOTTATION

Dobrozhan Yu.V. Sanitary and hygienic assessment of chicken manure by antibiotics content. – Qualification work on the rights of the manuscript.

Dissertation on the receipt of scientific degree of candidate of veterinary sciences after speciality 16.00.06 «Animal Hygiene and Veterinary Sanitation» National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine. Kyiv, 2019.

The intensification and increase in the production of poultry products leads to a constant increase in the amount of waste that needs special treatment for further use or disposal.

Current approaches used for the efficient production of poultry products have led to the widespread spread of dangerous human and animal diseases worldwide. Intensive breeding technologies with a high concentration of poultry in a limited area have provided ideal conditions for the emergence and spread of infectious and invasive diseases. In addition, due to the poor management status of the poultry diseases, they become more frequent, more pronounced and severe and uncontrolled over a long period of time. This leads to the continued need for a large number of veterinary antimicrobial agents, including antibiotics, sulfonamides agents, and combinations thereof for disease prevention or livestock treatment.

To date, control of residual antibacterials in the poultry manure is virtually non-existent in Ukraine, leading not only to the emergence of antibiotic-resistant bacteria, but also to the contamination of antimicrobials in the environment.

In the dissertation presents the results of the study of chickens manure of industrial herds for the residual content of antibacterial drugs from different farms of Ukraine in the period from 2013 to 2018. In total, 293 samples of chickens manure

from healthy productive herds were examined. We determined the two groups of drugs: sulfonamides – sulfatiazol, sulfadimetoksin, sulfaguanidin, sulfadizyn, sulfamerazyn, sulfamethazyn, sulfametoksypiridazyn, sulfamethoxazole, sulfonamide and antibiotics - amoxycilline, enrofloxacin, norfloxacin, tetracycline, chlortetracycline, oxytetracycline, doxycycline, tylosin, erythromycin, in some cases, florphenicol.

As shown by the results of studies, 38.6 % samples of chicken litter contained residues of antibacterial drugs. The main amount of antibacterial drugs in the chickens manure was antibiotics, which were found in 112 samples of chickens manure, which was 38.2 % of the total number of tested samples and 99 % of the total number of positive ones. The main antibiotics of the chickens manure were the drugs of tetracycline group (doxycycline) and fluoroquinolone group (enrofloxacin).

The results of studies indicate the presence of residual antibiotics in chickens manure: tetracycline (oxytetracycline), penicillin (amoxycillin) and polymyxin groups (colistin) in different concentrations and combinations. The dynamics of the residual content of antibiotics in the chickens manure after mesophilic storage mode for 17 months was determined. The data obtained are important for understanding the ability of antibiotics in different concentrations and combinations to disintegrate and accumulate in chickens manure as drugs that influence the microbiocenosis of the litter itself, its processes of bio-fermentation, the development and resistance of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms, as well as the persistence of the antimicrobial agents themselves in the environment.

The physicochemical composition of chickens manure with the combination of oxytetracycline, colistin and amoxicillin changes within 17 months of the mesophilic mode of its storage. The increase in protein and ash content, which may indicate a decrease in the absorption of proteins and minerals in the body of chickens under the influence of antibiotics, and may be related to the microbiological processes that occurred after 17 months of its storage.

As shown by the results, in the aftermath of chickens manure of the industrial flock, under the mesophilic mode of storage, there is a gradual decrease in the

residual amount of oxytetracycline, namely in the samples of litter having its initial concentration of 317.34–438.52 µg/kg after 12 months did not determine its residues. In samples of litter with an initial oxytetracycline concentration of 1262.70 ± 35.91 µg/kg, even a 17-month storage period is not sufficient for its complete decay.

The latter indicates that the residual content of the antibiotic tetracycline group such as oxytetracycline in the chickens manure with mesophilic mode of storage depends directly on its initial concentration and duration of storage.

In contrast to oxytetracycline found in chicken manure, amoxycycline had a pattern of increasing the concentration in combination with oxytetracycline and colistin. It is noteworthy that the most intense increase in amoxicillin content was observed in inverse proportion to its initial concentration.

The data obtained indicate that in the chickens manure, which revealed the above combination of antibiotics, the concentration of amoxicillin not only did not decrease during storage by the mesophilic method, but on the contrary, it increased continuously, even up to 17 months of storage.

This indicates that, against the background of the suppression of most species of intestinal microflora, representatives of the genus *Penicillium*, including *Penicillium chrysogenum*, which belongs to the soil microflora and is widely distributed in the environment, are able to continue their life in the chickens manure using it as a nutrient medium.

Of particular interest are the data on the residual colistin content in the chickens manure of the industrial flock, which remained stable with slight variations in concentration during the year of storage in the mesophilic mode, but after 15 months of storage, its concentration in the chickens manure increased 3.7–5.3 times compared with the original data, and 3.3–5.8 times - compared with the data after 12 months of storage.

After 17 months storage of the chickens manure of the industrial flock, the concentration of colistin remained practically at the previous level, which probably

indicates the depletion of the nutrient medium necessary for the growth and production of the antibiotic by the microorganisms producing it.

This increase in the content of colistin in the chickens manure of the industrial flock during the storage period by the mesophilic method indicates the accumulation of the product of vital activity of the spore-forming *Bacillus*, the presence of which was subsequently confirmed experimentally against the presence of both amoxicillin and oxytetracycline.

The use of doxycycline-laying hens at a therapeutic dose reduced feed and water intake, but was restored to baseline after antibiotic withdrawal. Hematological parameters of chickens for drinking doxycycline underwent changes that were characterized by the adaptive response of the body to the antibiotic.

Significant changes were observed in the indicators characterizing the microbiocenosis of chickens after doxycycline. They were aimed at reducing the number of resident opportunistic microflora and were reversible.

The data of the physicochemical composition of the chickens manure in the dynamics indicate a negative effect of doxycycline on the digestive processes in the digestive apparatus of chickens, which manifests itself in the suppression of the processes of absorption of nutrients, including mineral elements. The latter is associated with a decrease in feed and water consumption by birds and inhibition of certain genera of symbiotic intestines flora.

Due to the fact that doxycycline was found to be the main antibiotic found in the chickens manure of the industrial poultry farms of Ukraine, its ability to be excreted from the chicken's body at preventive and therapeutic doses was investigated.

It has been established that ingestion of doxycycline to the chickens of industrial flocks in therapeutic and prophylactic doses influences the duration of its excretion in the composition of eggs and litter.

The residual doxycycline content of blood, eggs, and chickens manure during the watering period had a large range of fluctuations due to its absorption

characteristics in the digestive apparatus and its high ability to bind to plasma proteins of blood.

At day 10 after use of doxycycline to the chickens of industrial flocks in their blood and eggs, a slight residual content of this antibiotic was detected. At day 11 after the use of doxycycline, to the chickens at a therapeutic dose the eggs can be considered safe for the residual content of this antibiotic.

The latter almost coincides with similar data obtained with the use of doxycycline to the chickens at a preventive dose. The data obtained suggest that the dose of doxycycline does not significantly affect the term of its hatching from eggs.

A completely different pattern was established for the excretion of doxycycline from the body of chickens in the composition of the litter at preventive and therapeutic doses. At the prophylactic dose, complete elimination of doxycycline with the manure of laying hens was 21 days, and at the therapeutic dose – 28 days.

The use of correlation and regression analysis showed that the residual doxycycline content in the litter and eggs of chickens of the industrial flock when applied at 50 and 100 mg/l water correlated with each other, and the regression line indicates that between the residual doxycycline content values there is a direct linear relationship in eggs and chickens manure.

Therefore, doxycycline is the longest eliminated from the body with litter, which is important when choosing ways to dispose of poultry waste.

The obtained experimental data give reason not to recommend the storage of chickens litter using the mesophilic mode when antibiotics are used, especially in combinations.

Key words: antibiotics, liquid chromatography mass spectrometry, chickens, litter, eggs, microflora.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Новожицька Ю. М., Іванова О. В., **Доброжан Ю. В.** Оцінка придатності підтверджуючих методів для визначення залишкових кількостей ветеринарних препаратів у продуктах тваринного походження. Науковий вісник ветеринарної медицини. Збірник наукових праць. 2015. №2. С. 14–18. *(Здобувачем розроблено план досліджень, підготовлено зразки різних матриць та проведено дослідження відповідно до розробленого плану, здійснено обрахунки отриманих результатів та проведена аналітична робота з визначення придатності методу, оформлено отримані дані для статті).*
2. **Доброжан Ю. В.**, Шевченко Л. В. Вміст антибіотиків у посліді курей промислового стада за інтенсивної технології виробництва продукції птахівництва. Ветеринарна біотехнологія. 2018. Вип. 32 (2). С. 122–129. *(Здобувачем проведені дослідження курячого посліду на залишковий вміст ветеринарних протимікробних препаратів, оформлені результати та підготовлений матеріал до друку).*
3. **Доброжан Ю. В.**, Шевченко Л. В. Динаміка залишкового вмісту окситетрацикліну у посліді курей при зберіганні в мезофільному режимі. Сучасне птахівництво. 2018. № 7–8. С. 17–21. *(Здобувачем відібрані проби посліду у різних вікових груп курей та півнів, проведені дослідження з визначення залишкових кількостей антибіотиків, оформлені результати та підготовлений матеріал до друку).*
4. **Доброжан Ю. В.**, Шевченко Л. В. Залишковий вміст амоксицикліну у посліді курей за мезофільного способу зберігання. Наукові доповіді НУБіП України. 2018. № 4 (74). *(Здобувачем відібрані проби посліду у різних вікових груп курей та півнів, проведені дослідження з визначення залишкових кількостей антибіотиків, оформлені результати та підготовлений матеріал до друку).*
5. **Доброжан Ю. В.**, Шевченко Л. В. Вміст колістину в посліді курей за мезофільного способу зберігання. Ветеринарна біотехнологія. 2019. Вип. 34.

С. 14–20. *(Здобувачем відібрані проби посліду у різних вікових груп курей та півнів, проведені дослідження з визначення залишкових кількостей антибіотиків, оформлені результати та підготовлений матеріал до друку).*

6. **Доброжан Ю. В.**, Шевченко Л. В. Фізико-хімічний склад посліду курей при застосуванні доксицикліну в терапевтичних дозах. Сучасне птахівництво. 2019. Вип. 3–4 (196–197). С. 18–22. *(Здобувачем проведені дослідження курячого посліду на залишковий вміст доксицикліну, оформлені результати та підготовлений матеріал до друку).*

7. Shevchenko L. V., **Dobrozhan Y. V.**, Mykhalska V. M., Osipova T. Y., Solomon V. V. Contamination of hen manure with nine antibiotics in poultry farms in Ukraine. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2019. Vol. 10 (4). P. 532–537. *(Здобувачем поставлено дослід з визначення динаміки доксицикліну в посліді та яйцях курей та проведено дослідження посліду курей на залишковий вміст антибактеріальних препаратів).*

Тези наукових доповідей:

8. **Доброжан Ю. В.**, Новожицька Ю. М. Статистичні дані з визначення протимікробних препаратів у посліді курей: II Регіональний науковий симпозіум в рамках концепції «Єдине Здоров'я». Програми залучення до спільної біологічної діяльності, м. Київ, 24–28 квітня 2017 року: тези доповіді. К., 2017. С. 94. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і підготовці тез доповіді).*

9. **Доброжан Ю. В.**, Байєр О. В., Бондарець О. В. Статистичні дані з визначення залишків протимікробних препаратів у посліді курей. III щорічний регіональний науковий симпозіум в рамках концепції «Єдине Здоров'я». Програми залучення до спільної біологічної діяльності, м. Київ, 16–20 квітня 2018 року. К., 2018. С. 177. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і підготовці тез доповіді).*

10. **Доброжан Ю. В.**, Метеля Р. В., Шевченко Л. В. Залишковий вміст антибіотиків у посліді курей промислового стада. Міжнародна науково-практична конференція «Контроль безпечності харчових продуктів» Україна-

ЄС: невирішені питання. Контроль безпечності харчових продуктів в ЄС, м. Київ, 19–20 квітня 2018 року. К., 2018. С. 114. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і підготовці тез доповіді).*

11. **Доброжан Ю. В.,** Шевченко Л. В. Залишковий вміст сульфаніламідів у посліді курей промислового стада. Міжнародна науково-практична конференція «Контроль безпечності харчових продуктів» Україна-ЄС: невирішені питання. Контроль безпечності харчових продуктів в ЄС, м. Київ, 19–20 квітня 2018 р. К., 2018. С. 116. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і підготовці тез доповіді).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	24
1.1. Санітарно-гігієнічна характеристика посліду курей за різних способів утримання.....	24
1.2. Залишковий вміст антибактеріальних препаратів у продуктах та відходах птахівництва.....	39
1.3. Санітарно-гігієнічна оцінка продуктів птахівництва за застосування антибіотиків.....	43
1.4. Вплив антибіотиків на мікробіоценоз посліду курей.....	47
1.5. Заключення з огляду літератури.....	52
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	54
2.1.Схема та умови проведення досліджень.....	54
2.2. Методи досліджень.....	58
2.2.1. Методи визначення мікроклімату приміщення.....	58
2.2.2. Дослідження залишкового вмісту антибактеріальних препаратів у посліді, тканинах та продукції курей.....	58
2.2.3. Визначення клініко-гематологічних показників у курей.....	60
2.2.4. Дослідження хімічного складу посліду курей.....	61
2.2.5. Визначення мікробного складу посліду.....	61
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	65
3.1. Залишковий вміст антибактеріальних препаратів у посліді курей птахофабрик України.....	65
3.2. Залишковий вміст антибіотиків у посліді курей за мезофільного режиму зберігання.....	71
3.3. Клінічний стан та гематологічні показники курей за дії доксицикліну.....	84
3.4. Хімічний та мікробний склад посліду курей за дії доксицикліну.....	93
3.5. Динаміка залишкового вмісту доксицикліну у яйцях і посліді курей.....	102

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ.....	114
ВИСНОВКИ.....	128
ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ.....	130
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	131
ДОДАТКИ.....	163

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ДСТУ – Державний стандарт України

ГДК – гранично допустима концентрація

ГДР – гранично допустимий рівень

КУО – колонієутворювальна одиниця

МДР – максимально допустимий рівень

РХ-МС-МС – рідинний хроматограф з подвійним мас-спектрометричним детектором

ВСТУП

Актуальність теми. Запровадження інтенсивних технологій виробництва продуктів птахівництва пов'язане з концентрацією значної кількості птиці на обмеженій території, що передбачає виникнення стресів, накопичення шкідливих газів, підвищення мікробної контамінації оточуючого середовища, у тому числі патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами [50]. Такі умови сприяють зниженню напруги специфічного та неспецифічного імунітету та виникнення інфекційних захворювань у курей високопродуктивних кросів, що вимагає застосування великого арсеналу антибактеріальних засобів профілактичного та терапевтичного призначення [222, 238]. Найчастіше з цією метою у птахівництві використовуються антибіотики групи тетрацикліну [278], фторхінолону [98], пеніциліну, макролідів [117], а також сульфаніламідні препарати [215].

Надходження антибактеріальних препаратів в організм птиці спричиняє їх виділення з послідом, який служить джерелом забруднення ґрунтів, поверхневих та підземних вод [43, 88], а також харчових продуктів та кормів рослинного походження [130, 136, 138]. Забруднення навколишнього середовища антибактеріальними засобами є причиною виникнення антибіотикорезистентних штамів патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів і як наслідок зниження ефективності антибіотиків у лікуванні тварин і людини [274, 280]. Особливу небезпеку становлять антибіотики, які у посліді птиці можуть знаходитися у різних співвідношеннях тривалий час, а відомі способи зберігання та переробки посліду не завжди забезпечують надійне звільнення його від залишків ветеринарних препаратів.

Ця проблема актуальна як в Україні, так і в усьому світі, оскільки безперервне надходження антибіотиків у навколишнє середовище з послідом та продуктами його переробки становить небезпечні ризики для здоров'я людства, а нормативні документи, що регламентують залишковий вміст антибактеріальних речовин у гної тварин та посліді птиці, відсутні. Проблему

також загострює недостатність науково обґрунтованих даних щодо особливостей накопичення та екскреції антибіотиків з послідом птиці, тривалості їх повного виведення з організму, а також впливу умов зберігання на їх вміст у посліді, що в ряді випадків приводить до забруднення посліду одночасно декількома антибактеріальними засобами, зміни його хімічного та мікробного складу.

Тому дослідження направлені на вивчення видового складу залишків антибактеріальних препаратів, тривалості їх зберігання у посліді курей, впливу на хімічний та мікробний склад посліду і з'ясування термінів виділення з послідом курей окремих антибіотиків, є актуальними для науки і практики і може слугувати основою для розробки надійних способів знешкодження залишків ветеринарних препаратів у посліді птиці.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Роботу виконано на базі кафедри ветеринарної гігієни ім. професора А.К. Скороходька Національного університету біоресурсів і природокористування України спільно з Державним науково-дослідним інститутом з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи в рамках науково-дослідної теми: «Розробка, вивчення та порівняння різних методів і засобів ветеринарно-санітарної оцінки і контролю якості та безпеки продукції тваринного і рослинного походження та кормів» (№ д/р 0109U001082 (2009–2018 рр.)).

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційного дослідження – дати санітарно-гігієнічну оцінку посліду курей яєчного напрямку продуктивності за залишковою кількістю антибіотиків, дослідити динаміку їх вмісту в посліді під час зберігання за мезофільного режиму, а також встановити термін повного виведення доксицикліну з яйцями та послідом курей.

Для досягнення поставленої мети було передбачено вирішення таких завдань:

- визначити залишковий вміст антибіотиків у посліді курей промислових стад птахофабрик України;

- дослідити динаміку вмісту амоксицикліну, окситетрацикліну та колістину у посліді курей за мезофільного режиму зберігання;
- визначити хімічний склад посліду курей, забрудненого антибіотиками, під час зберігання в умовах мезофільного режиму;
- дослідити клінічні та гематологічні показники курей-несучок за дії доксицикліну;
- визначити хімічний та мікробний склад посліду курей за застосування доксицикліну;
- проаналізувати динаміку залишкового вмісту доксицикліну у крові, яйцях і посліді курей за його перорального застосування у терапевтичній та профілактичній дозах.

Об'єкт дослідження – послід курей, яйця харчові, антибіотики, мікроорганізми.

Предмет дослідження – залишкова кількість антибіотиків, хімічні та мікробіологічні показники посліду курей за мезофільного режиму зберігання.

Методи досліджень – фізико-хімічні (загальний азот, вологість, жир, зола, клітковина), хроматомас-спектрометричні (залишковий вміст антибіотиків), мікробіологічні (мікробний склад посліду), гематологічні (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, концентрація гемоглобіну, гематокрит, лейкограма крові), зоотехнічні (маса тіла, споживання води і корму), статистичні (статистична обробка результатів досліджень, кореляційний та регресійний аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено, що забруднення антибіотиками посліду курей яєчного напряму продуктивності птахофабрик України становить 38,2 %, основними з яких є антибіотики групи тетрацикліну та фторхінолону. Виявлена наявність у посліді курей промислових стад одночасно двох антибіотиків тетрациклінової та фторхінолонової груп.

Доведено, що за наявності амоксицикліну та колістину в посліді курей за мезофільного режиму зберігання відбувається розпад окситетрацикліну, який потребує від 3 до понад 17 місяців залежно від його вихідної концентрації. У

присутності окситетрацикліну та колістину вміст амоксициліну в посліді курей впродовж 17 місяців зберігання у мезофільних умовах зростає у 2,8–26,4 раза, а вміст колістину збільшується в 3,6–4,5 раза від вихідного рівня. За наявності амоксициліну вміст колістину у посліді курей збільшується у 2,2 раза за 17 місяців, а рівень амоксициліну здатний зберігатися в посліді курей за мезофільного режиму зберігання протягом 17 місяців без зміни вихідного рівня. За залишкового вмісту лише амоксициліну в посліді курей період його повного розпаду становить 3 тижні.

В умовах мезофільного режиму зберігання посліду курей, забрудненого антибіотиками поліміксинової та пеніцилінової груп, зростання їх концентрації у посліді відбувається за наявності мікроорганізмів, які належать до родів *Bacillus spp.* та *Penicillium*.

Підтверджено вплив доксицикліну на хімічний склад посліду та чисельність резидентної мікрофлори кишечника курей, який полягає у збільшенні вмісту протеїну та золи на тлі зменшення кількості колонієутворюючих одиниць *E. coli* на 43,5 %, *Citrobacter* – у 5,2 раза та *Proteus mirabilis* – у 4,4 раза.

Виявлено особливості виведення доксицикліну з організму курей з послідом та яйцями залежно від дози за перорального застосування. За вживання доксицикліну з водою курам у концентрації 50 мг/л (профілактична доза) повне виведення його з послідом становить 21 добу, а з яйцями – 15 діб, за концентрації 100 мг/л (терапевтична доза) – відповідно 28 і 16 діб.

Практичне значення отриманих результатів. Доведено, що за мезофільного режиму зберігання посліду курей, забрудненого антибіотиками тетрациклінової, пеніцилінової та поліміксинової груп, знешкодження тетрациклінів потребує від 3 до понад 17 місяців, а вміст пеніцилінів та поліміксинів здатний зростати впродовж всього періоду зберігання.

Динаміка вмісту антибіотиків за зберігання посліду курей в мезофільних умовах може бути основою для розробки способів його зберігання,

знешкодження чи переробки за застосування різних груп антибіотиків, а також для внесення змін до нормативних документів щодо контролю залишків антибіотиків у посліді курей під час їх застосування.

Залишковий вміст антибіотиків у харчових яйцях та посліді курей за їх перорального застосування з водою у профілактичній та терапевтичній концентраціях є базою для наукових досліджень, зв'язаних з вивченням міграційної та кумуляційної здатності антибактеріальних препаратів в об'єктах навколишнього середовища, організмі тварин та людини. На основі результатів досліджень обґрунтовано терміни повного виведення доксицикліну з послідом та яйцями курей за його перорального введення в організм з водою в профілактичній та терапевтичній концентрації.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведено пошук та аналіз фахової літератури, відбір проб, проведення експериментальних досліджень з визначення залишкової кількості антибактеріальних препаратів у посліді курей, обробка та теоретичне обґрунтування результатів, підготовка матеріалів до публікації у наукових виданнях. Планування досліджень та розроблення методичних підходів, аналіз і обговорення результатів та формулювання висновків проведено спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дослідження дисертації. Результати дисертації роботи були представлені на: II Регіональному науковому симпозіумі в рамках концепції «Єдине Здоров'я». Програма залучення до спільної біологічної діяльності (Київ, 2017); III щорічному регіональному науковому симпозіуму у рамках концепції «Єдине Здоров'я». Програми залучення до спільної біологічної діяльності (Київ, 2018); Міжнародній науково-практичній конференції «Контроль безпечності харчових продуктів» Україна-ЄС: невирішені питання. Контроль безпечності харчових продуктів в ЄС (Київ, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць з яких 7 статей у фахових виданнях України включених до міжнародних наукометричних баз даних та 4 тези доповідей.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Санітарно-гігієнічна характеристика посліду курей за різних способів утримання

Послід – продукт життєдіяльності птахів, який виділяється з клоаки під час дефекації. При несвоєчасній переробці послід стає джерелом забруднення навколишнього середовища (атмосфери, водойм, ґрунтів, підземних вод) [43, 58, 81, 162].

Курячий послід становить велику цінність як органічне добриво. Він містить у перерахунку на суху речовину 70 % органічної речовини, з якої 35–40 % протеїну, 4–6 % – азоту, 5–6 % – кальцію, 1,7–2 % – калію, 2,4–2,6 % – фосфору і 1,2–1,4 % – магнію. Проте свіжий послід використовувати не рекомендовано, оскільки він містить токсичні продукти метаболізму – аміак, яйця гельмінтів, десятки видів патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів [51, 148, 167].

Згідно ДСТУ 7527:2014 послід – це вторинна сировина, що є сільськогосподарською продукцією і являє собою екскременти сільськогосподарської птиці з підстилкою чи без неї, яку використовують як органічну сировину для отримання добрив і біогазу або як біомасу (екскременти з підстилкою) для спалювання з метою перетворення енергії, що міститься в ній [33].

Послід птиці за Державним класифікатором ДК 005-96 також відноситься до розділу Відходи. Відходи – це будь-які речовини, матеріали і предмети, що утворились у процесі виробництва чи споживання, а також товари (продукція), що повністю або частково втратили свої споживчі властивості і не мають подальшого використання за місцем їх утворення чи виявлення і від яких їх власник позбувається, має намір або повинен позбутися шляхом утилізації чи видалення (абзац другий ст. 1 Закону № 187) [17].

Державний класифікатор відходів ДК 005-96 описує, зокрема, відходи, утворені в результаті вирощування тварин і виробництва продукції тваринництва та птахівництва. Гній та пташиний послід включено до групи відходів 01, класифікаційне угруповання – 012, коди: 0121.2.6.03 «Екскременти, сечовина та гній (включно струхлявіле сіно та солома) від худоби» та 0124.2.6.03 «Послід пташиний» [17].

Птиця використовує на приріст живої маси, продукцію, підтримання температури тіла, роботу внутрішніх органів та інші функції організму приблизно 35–40 % спожитих нею поживних речовин корму, решта виділяється разом з послідом, а частково в атмосферу. За даними Мельника В. О., кількість посліду, яку виділяє один птах за добу, в 1,3–1,5 разів більша за кількість з'їденого нею корму. А саме для дорослих курей яєчних порід середній вихід посліду складає 155–160 г за добу, для курей м'ясних порід – 165 г за добу, для молодняку курей яєчних порід – 105 г, для молодняку курей м'ясних порід – 13 г на добу, для курчат бройлерів середньодобовий вихід посліду становить 120 г. При вирощуванні курчат-бройлерів на кожен 1 кг отриманого м'яса додатково отримують 3 кг посліду [4, 63].

В основному виділяють два типи посліду: клітковий та підстилковий. Для кліткового посліду характерна відсутність сторонніх домішок, окрім води та незначної кількості пуху, пір'я та часток кормів. Підстилковий послід являє собою суміш посліду та підстилкових матеріалів на різній стадії мікробного розкладання.

Клітковий послід у свою чергу може бути рідким, натуральної вологості та підсушеним. Рідкий послід вологістю 83–95 % отримують у кліткових батареях із скребковими механізмами прибирання посліду, оскільки, по-перше – вода у нього потрапляє з напувалок недосконалої конструкції, а по-друге – для надійної роботи скребкових механізмів оператори змушені розбавляти його водою. Як наслідок, маса посліду та, відповідно, витрати на його транспортування збільшуються в 2–3 рази.

Рідкий послід також вимагає більших площ для зберігання, несе більше небезпек для довкілля та ветеринарно-санітарного благополуччя самого господарства. При цьому значно ускладнюється його подальша переробка [63].

Останнім часом на зміну клітковим батареям зі скребковими механізмами приходять кліткові батареї із стрічковими транспортерами для прибирання посліду та удосконаленими ніпельними напувалками з каплевловлювачами, які виключають потрапляння води у послід. Послід при використанні таких батарей прибирають один раз на 3–5 днів, що зменшує витрати електроенергії на цю операцію [47, 63].

Кліткові батареї із стрічковим прибиранням посліду, в свою чергу, випускаються двох типів – з системою підсушування посліду та без системи підсушування. За застосування батарей без системи підсушування отримують послід вологістю біля 65 %. Застосування кліткових батарей з системою підсушування дає можливість отримувати послід вологістю біля 50 %. При цьому також покращується мікроклімат у пташнику, знижуються витрати на транспортування посліду та його подальшу переробку [47, 46, 55, 63].

Деякі компанії («Big Dutchman», «Salmet») постачають обладнання, яке дає змогу підсушити послід ще більше – до вмісту сухої речовини біля 80 %, головним чином за рахунок його досушування методом активного вентилявання у спеціальних прибудовах до пташників з використанням теплого повітря пташників.

Сільськогосподарське виробництво України ще не досягло такої стадії розвитку, при якій можна було б упроваджувати безвідходні технології. Так, кількість тваринних і рослинних відходів у 2012 р. становила 1072,8 тис. т (що складає 284,8 % від аналогічного показника за 2011 р.), з яких було утилізовано, оброблено або перероблено 679,9 тис. т, що складає 63,4 % від загального обсягу утворених відходів (у 2011 р. – 50,1 %) [42]. Тобто обсяги утворюваних відходів за рік зросли на 284,4 %, що потребує вжиття заходів щодо мінімізації утворення та раціонального поводження з відходами через наростання негативних наслідків для довкілля [42].

Пряме захоронення посліду у ґрунт без обробки – найпростіший і дешевий спосіб, проте він спричиняє емісію азоту та аміаку в атмосферу, неприємний запах, потребує великих площ для захоронення. Послід повинен бути сухим або рідким (напіврідкий послід потребує компостування), а головне – українське законодавство забороняє використання курячого посліду без переробки [73].

Також при цій технології утилізації виникає ряд проблем, а саме – перевезення великої кількості відходів потребує значних затрат, ґрунт, підземні та поверхневі води контамінуються інвазійними та токсичними елементами, також це призводить до накопичення нітратів, міді та цинку в зерні, зеленій масі рослин та водоймах [87].

Цікавим є те, що патогенні бактерії у свіжому посліді не можуть зберігатись та розмножуватись в умовах ґрунту як в таких, що не відповідають оптимальним параметрам для життєдіяльності останніх. Швидкість вимирання ряду мікроорганізмів залежить від інтенсивності забруднення ними ґрунтового шару, його властивостей, кислотності, погодних умов. Так, виживання кишкової палички в ґрунті не перевищує 40 діб [66, 91].

Проте в посліді можуть міститися у значних кількостях насіння бур'янів, яйця гельмінтів. Він є сприятливим середовищем для розвитку патогенних мікроорганізмів. У посліді, залежно від ряду умов, можуть також міститися антибіотики, солі важких металів, радіонукліди, залишки пестицидів та інші токсичні речовини. Так, за даними Яценко С. В. та Тертичної О. В. (2009) стічна вода з птахофабрики загнивала, її мікрофлора була представлена анаеробами і мала високу токсичність навіть після технологічної очистки. В зразках стічної води інтенсивно розмножувались різні види найпростіших, серед яких домінували: *Clostridii*, *Spirilla*, *Vibrio*, амеби, трихомонади та інші джгутикові, мали місце також яйця гельмінтів на різних стадіях розвитку [89, 137, 154, 204, 216, 242, 269].

Послід – це цінне добриво, що містить широкий спектр поживних речовин таких як азот, фосфор та калій, а також мікроелементи. Послід разом з

підстилкою також є чудовим джерелом органічних речовин, які покращують якість ґрунту. Проте вміст вологи, поживних речовин та органічних речовин посліду може сильно варіювати, що ускладнює їх використання порівняно з мінеральними добривами [63, 73, 126, 192].

Одними з основних факторів, що впливає на склад посліду, є вид, напрям продуктивності, вік птиці та тип годівлі (що визначають рівень виділення поживних речовин), а також додавання підстилки або води до посліду, спосіб зберігання, термін зберігання та погодні умови.

Годівля птиці відіграє важливу роль у засвоєнні поживних речовин кормів та виділенню з організму екскрементів. Птиця використовує поживні речовини для росту, розвитку та утворення компонентів продукції, наприклад, яєць. Ті поживні речовини, що не зберігаються твариною або не експортуються в продукцію, виділяються з послідом. Тварини звичайно виділяють від 50 до 90 % поживних речовин, що споживають з кормом, залежно від виду птиці, стадії росту та раціону (джерел корму та кормових добавок). Доросла птиця, що припинила ріст і розвиток, а також процес яйцекладки, виділяє з послідом майже всі поживні речовини, які вона споживає [121, 239].

Поживні речовини кормів, що перевищують потребу тварини, виділяються з послідом. Потреби в поживних речовинах залежать від виду птиці, віку, статі, періоду яйцекладки та рівня продуктивності. Наприклад, птиця, що росте, потребує більшої кількості поживних речовин на відміну від дорослої птиці [53].

Кількість та доступність поживних речовин у кормі для сільськогосподарської птиці впливають на рівень задоволення потреб у живленні та інтенсивність виведення з послідом неперетравлених решток. Згодовування птиці високоякісних джерел білку, збалансованого за амінокислотним складом, дозволяє зменшити кількість азоту, необхідного для нормальної життєдіяльності організму, а також його виділення з послідом [128, 236, 239].

Покращення засвоєння поживних речовин кормів птицею також може зменшити екскрецію, особливо фосфору. Більша частина рослинного фосфору в кормовому зерні знаходиться у формі фітату – дуже стійкої молекули. Моногастричні тварини, такі як птиця, не можуть засвоювати фосфор фітатів, тому ця форма фосфору транзитом проходить через шлунково-кишковий тракт та виділяється з послідом. Включення мікробної фітази до комбікорму для птиці дозволяє їм засвоювати фосфор з фітату, який в свою чергу, дозволяє зменшити добавку неорганічного фосфору в раціоні та зменшити кількість фосфору, що виводиться з послідом [54, 239].

Способи напування птиці, тип підстилки та способи гноєвидалення мають значний вплив на вміст вологи в посліді. В той же час, можуть відбуватися зміни у складі посліду як результат зміни погодних умов (наприклад тепла чи холодна, волога чи суха погода) [239].

Також одним із факторів зміни складу посліду є конструкція послідосховища, що визначає площу його поверхні, яка контактує з атмосферою – вивітрювання азоту у вигляді газоподібного аміаку, втрати вологи від випаровування та кількість води атмосферних опадів, що потрапляє до сховища [128, 236, 239].

Системи гноєвидалення, які швидко транспортують послід до сховища, зменшують втрати аміаку. Способи зберігання рідкого посліду, які мають меншу площу поверхні, що контактує з атмосферою, також ефективні для зменшення втрат азоту. Накриття споруд для зберігання посліду перешкоджає потраплянню води у послід та збільшенню його вологості [239].

Всі відходи, у тому числі гній тварин та послід птиці, здатні розкладатися протягом терміну їх зберігання. Результатом розпаду посліду є трансформація та втрата поживних речовин, зменшення його вологості та об'єму. Послід втрачає об'єм під час зберігання, в основному через втрату води та вуглецю (у вигляді діоксиду вуглецю). Втрати вологи послідом не завжди очевидні, оскільки послід, що зберігається на відкритому повітрі, піддається дії опадів, які поповнюють втрачену при випаровуванні вологу [10, 19, 239].

Існує два способи зберігання гною – *аеробний і анаеробний*. При аеробному способі гній укладають у штабеля і не ущільнюють. Він швидко зігрівається і розкладається, що супроводжується великими втратами азоту (до 31,4 %), спочатку внаслідок виділення аміаку, а в надалі – вільного азоту, що утворюється у процесі відновлення нітратів. Втрати органічної речовини за даного способу досягають 40 %. Тому аеробний спосіб застосовують рідко, в основному для обігріву парників [5, 21, 57, 62, 78].

При анаеробному способі гній укладають у штабеля шарами і кожен шар утрамбовують. Висота утрамбованого штабеля становить 1,5–2,5 м, ширина – 3–4 м. Температура в гної при такому способі зберігання піднімається до 20–30 °С. Процес перетворення сечовини в амонію карбонат, розкладання клітковини і інших вуглеводів до води, вуглекислого газу і простих органічних сполук протікає повільно, нітрифікація не відбувається, внаслідок чого різко скорочуються втрати азоту і органічної речовини. Тому у випадку зберігання гною протягом тривалого часу, анаеробний спосіб є основним. Він дозволяє отримувати напівперепрілий гній через 3–4 місяці після закладки штабеля, а перепрілий – через 7–8 місяців [43]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]

Одним із способів переробки птишиного посліду є *компостування*. Природний процес компостування, тобто перетворення свіжого гною або курячого посліду на органічне добриво, відбувається за участю багатьох видів і форм ґрунтових мікроорганізмів (бактерій, актиноміцетів, мікробіофлори, грибів-мікроміцетів, дощових червів) є дуже тривалим і не завжди забезпечує необхідні результати [15, 44, 69].

За температурними режимами процес компостування поділяють на дві фази:

- мезофільна, від 31 °С до 35 °С, де аерацію проводять з 5–16 разовим добовим повітрообміном об'єму пористої структури суміші;
- термофільна, від 51 °С до 55 °С, з 17–45 разовим добовим повітрообміном пористої структури суміші.

Забезпечують таку тривалість перебігу кожної фази:

- для мезофільної – від 30 діб до 210 діб залежно від обраної технології компостування (з природною або примусовою аерацією) [33, 56];
- для термофільної – не менше ніж 4 доби за умов рівномірного розігрівання всієї компостної маси не менше ніж до 55 °С.

Встановлено, що навіть через три роки, в природно трансформованій гнійній масі знаходиться ще велика кількість високомолекулярних органічних сполук, недоступних для засвоєння кореневою системою рослин. У ній повністю зберігають життєздатність і схожість насіння бур'янів, гнізда деяких небезпечних шкідників сільськогосподарських культур, що, у свою чергу, призводить до вторинного засмічення посівів бур'янами і шкідливими фітофагами. Крім того, процес традиційного компостування непридатний для утилізації рідких відходів птахівництва, що мають високу вологість (98 %) [16].

За традиційного способу компостування посліду для підвищення ефективності біотрансформації його змішують з наповнювачами, що містять вуглець: торфом, відходами гідролізного чи цукрового виробництва (лігніном), тирсою. Крім того, до компосту додають 5–10 % фосфогіпсу, бішофіту й інші мінерали. Компостування посліду можна здійснювати в польових умовах на бетонованих площадках або в закритих приміщеннях [7].

У процесі тривалого бродіння (дозрівання компосту), що відбувається протягом кількох місяців, підвищується цінність посліду, органічні речовини переходять у легкозасвоювану рослинами форму. Недолік цього методу – тривалість процесу. Крім того, деякі мікроорганізми, що здатні викликати хвороби тварин і рослин, залишаються життєздатними [10].

Відомий також більш прискорений спосіб компостування – у біореакторах шляхом інтенсивної теплової і біохімічної обробки, де послід знезаражується за температури 75–80 °С. Потужність таких установок може досягати 300 т за добу. Вони забезпечені біологічними фільтрами і не становлять екологічної небезпеки [69, 70, 86].

Під час компостування елементарний склад компостованого посліду сильно варіює залежно від таких факторів як його тип, матеріал підстилки, термін компостування, об'єм компосту та дія опадів [20, 85].

Компостування посліду спричиняє втрати сухої речовини (39,8 % в середньому) та вологи (79,9 % в середньому). При цьому середня загальна втрата маси посліду становила 35,6 % [198]. Крім втрат сухої речовини, в посліді при компостуванні відбуваються втрати і інших важливих компонентів. Так, втрати вуглецю під час компостування посліду відбувалися за рахунок мікробного розкладання органічних речовин та вивільнення вуглецю у вигляді вуглекислого газу. Хоча значна втрата компостованої маси призвела до більш високих концентрацій загального азоту, частина доступного для рослин амонію була втрачена через атмосферу у вигляді аміаку, та більша кількість азоту залишилась в органічній формі. Зміни рівня вуглецю та азоту призвели до меншого співвідношення вуглецю до азоту у компості, ніж у свіжому посліді. Під час процесу компостування пташиного посліду вміст фосфору у компості не втрачався, навіть збільшувався. При втраті азоту та відсутності втрати фосфору доступне співвідношення азоту до фосфору були також нижчі у компості, на відміну від свіжого посліду [63, 198, 239].

Існують технології прискореного компостування та утилізації всіх видів пташиного посліду. Мікроорганізми, що введенні в підстилку, забезпечують якісну переробку субстрату, позбавивши його запаху. Концентрована суміш натуральних ферментів, пробіотиків, біокаталізаторів створена для повного біологічного розкладання органічних сполук у курячому посліді, гної та перетворенні всієї маси в компост для подальшого використання у якості добрива [45, 77].

Вермикомпостування є вагомою альтернативою традиційним технологіям переробки посліду. Компостування органічних відходів за допомогою вермикультури є безвідходною технологією. Серед природних популяцій черв'яків до процесу вермикультивування придатні тільки деякі види дощових черв'яків роду *Lumbricidae* [11, 71].

Перевагами вермикомпостування є простота технології, низькі вимоги до персоналу, низька енергозатратність, відносно невеликі капіталовкладення, отримання високоякісних органічних добрив, швидкий термін окупності, можливість продажу надлишків добрив та кормових добавок. Недоліками вермикомпостування є потреба у великій виробничій площі під компостні майданчики, емісія азоту в атмосферу під час компостування, часткова втрата азоту, тривалість і періодичність процесу [63, 72, 73, 87].

Виробництво сухих сипучих добрив з пташиного посліду також має свої переваги, до яких належать повне знезараження та одержання екологічно чистого продукту (органічні добрива), простота технології, стабільність властивостей готових добрив. Недоліками цього способу переробки посліду є низькі показники сипучих добрив за щільністю, що викликає збільшення втрат на зберігання, транспортування та внесення в ґрунт, специфічність ринку готового продукту, низькі показники одержуваних добрив, великий термін окупності [63, 73].

Курячий послід також є сировиною для виробництва гранульованих добрив. Одержані гранульовані добрива з курячого посліду придатні для тривалого терміну зберігання готових гранул без зміни властивостей, вони являють собою повністю знезаражений та екологічно чистий продукт. До проблем, що виникають при виробництві гранульованих добрив з курячого посліду, належать: складний технологічний процес, підвищенні вимоги до персоналу, складнощі для маркетингу у зв'язку з нетрадиційністю продукту, низькі показники одержуваних добрив, великий термін окупності [22, 63, 64, 73, 81].

Останнім часом все більшого розповсюдження отримує сушіння курячого посліду. Цей процес дає змогу отримувати концентроване добриво, яке легше транспортувати. Ефект від застосування сухого посліду в якості добрива в 4 рази більший, ніж гною. Він значно підвищує врожайність культур: зернових – на 16 %, кормових – на 60–70 %, овочевих культур – на 16–18 %, плодових – на 30–35 %, ягідних – на 40–50 % і картоплі – на 40–50 % [22].

Розроблено різні конструкції сушарок для посліду. Більшість з них являють собою барабан, що обертається, всередині якого встановлені лопаті. Сировина і теплоносії рухаються в одному напрямку (прямоточна установка). Недолік даної конструкції – низький коефіцієнт корисної дії, громіздкість, неповне знезаражування продукту. Більш прогресивний і економний протиточний двоходовий сушильний барабан. Технологічний процес в цьому випадку включає завантаження сировини в приймальний бункер, його подачу транспортером в бункер-дозатор і далі – в сушильний барабан. Завдяки протитоку (назустріч теплоносію зі зростаючою температурою) сирий послід спочатку обдувається газами (110–120 °C), потім, перемішуючись, поступово нагрівається до 65–70 °C під час його руху в барабані. Цього достатньо для досягнення залишкової вологи 12–14 %, знищення збудників хвороб, спор мікроорганізмів, втрати насіння схожості. Річна продуктивність таких установок становить 10–12 тис. т, що підходить для птахофабрики на 400 тис. курей-несучок [51, 59.].

В іншій, простішій, але достатньо ефективній сушарці шнековий транспортер із сировиною рухається назустріч газоповітряній суміші, що подається з топки, з температурою 1000 °C. Переміщуючись, послід підсушується до вологості 10–12 %. Продуктивність сушарки – до 6 т за добу за безперервної роботи. Для обробки посліду з високою вологістю (до 93 %) ефективна двоступенева сушарка, основана на видаленні фізично зв'язаної води у вертикальному шахто-барабанному апараті, а хімічно зв'язаної вологи – у тому, що обертається прямоточної дії [51]. Час перебування посліду у першому випадку підбирається таким чином, щоб видалити вільну вологу, підтримуючи при цьому температуру в межах 65–75 °C.

Розроблено принципово нову технологію сушіння і конструкцію агрегату для відходів птахівництва з високою вологістю. В основі цієї технології – переробка вихідної сировини у вихровому потоці високошвидкісними газами із топки. Швидкість потоку газів складає 70–100 м/с, температура – вище 1000 °C. сушіння відбувається по прямоточній схемі.

Установка призначена для безперервного процесу. Така установка працює на птахофабриках і показує високу ефективність порівняно з аналогами [51, 41].

Канадська технологія утилізації курячого посліду передбачає виготовлення сухого порошкоподібного матеріалу з мінімальним запахом, який можна використовувати для отримання енергії, а також для виробництва добрив. Курячий послід у цьому випадку перетворюється у відновлюване джерело електро- та теплоенергії. Компанією були розроблені пильові топки високої інтенсивності, в яких сухий послід спалюється практично повністю. Ця система (BPS) застосовується в багатьох країнах світу для сушки та подрібнення біомаси: США, Канаді, Японії, Південної Кореї, Бразилії, Малазії (компанія Business Development Manager Hitec Manager, Toronto, Ontario, Canada) [77].

За виникнення небезпечних інфекційних захворювань птиці застосовують пряме спалювання сирого посліду. При цьому вдається одержати певну кількість теплової енергії, але цей спосіб передбачає обмеження вихідної вологості спалюваного посліду, не дозволяє створювати довготривалі запаси палива і передбачає спалювання протягом короткого часу – без довготривалого накопичення, має великий термін окупності, неповне спалювання (додаткові відходи) [63, 73].

Одним з перспективних способів переробки посліду є отримання біогазу. Цей спосіб характеризується простотою спалювання та використання газу, отримання шляхом компостування залишків посліду, його стабілізація і стерилізація. Однак виробництво біогазу з використанням курячого посліду потребує великих капіталовкладень, за цього способу маса і об'єм посліду при переробці його не зменшуються, виникає необхідність обробки стічних вод, низькі показники одержуваних добрив, споживання біогазу можливе лише поблизу місця його виробництва [9, 13, 63, 73, 79].

Курячий послід являє собою ідеальне поживне середовище для розвитку мікроорганізмів, тому що містить набір білків, поліпептидів, вільних амінокислот, мікроелементів і вуглеводів. В анаеробних умовах послід починає

інтенсивно бродити вже за температури 25 °С. При цьому виділяється газ, 60–70 % якого складає метан. Анаеробний спосіб переробки органічних відходів відомий давно. Однак важливо, яку мету переслідують при цьому. Якщо мова йде про виробництво метану, то рентабельним виробництвом буде лише за великих об'ємів сировини, наприклад, при масі посліду, що отримують від 15 млн. курей. Таким чином, на практиці метод придатний для покращення властивостей посліду, його засвоюваності, збагачення амінокислотами, ліквідації токсичних речовин і шкідливих мікроорганізмів. Біоконверсія посліду має ряд переваг над іншими технологіями його переробки, заснованими на фізичних і хімічних способах. Тут процеси протікають за невисокої температури, без застосування надлишкового тиску чи вакууму, нешкідливі для людини і оточуючого середовища, значно нижчі й енергозатрати [12, 43, 49, 60].

Технологічне обладнання для виробництва біогазу достатньо просте, для його виготовлення не передбачається використання дорогих матеріалів. Обслуговування біогазових установок також нескладне і швидко освоюється персоналом. Технологія переробки посліду способом біоферментації заснована на розвитку аеробних термофільних бактерій. Процес триває 5–7 діб за температури 65–75 °С. У даному процесі важливу роль відіграє інтенсивність аерації суміші. Зустрічаються повідомлення про додавання до посліду спеціальних заквасок і мікроорганізмів, які також прискорюють ферментацію [6, 13, 79].

У літературі досить детально описаний процес ***термофільної біоферментації***. У якості біореакторів використовують вертикальні шахти з двостулковими воротами для завантаження посліду, бетоновані ємності та інше обладнання. Звичайно, після закінчення процесу біоферментації, який триває протягом 3–4 діб, суміш висушують в апаратах з киплячим паром. Застосовують і комбіновані способи, піддаючи гідролізу і біохімічному розкладанню білки, жири і вуглеводи на низькомолекулярні сполуки [6, 43, 84].

Для активації процесу ферментації можна використовувати культури мікроорганізмів, які продукують етанол. Після його відгону суміш піддається зброджуванню в анаеробних умовах. При обробці таким способом її сепарують, рідку фракцію висушують, а тверду змішують з фосфогіпсом у співвідношенні 1:1, потім пропускають через грануляційний апарат і використовують як добрива [51]. Анаеробне зброджування посліду не потребує спеціальних мікробних культур, оскільки вони вже присутні в посліді [77].

Промислова установка для отримання метану з посліду дещо складніша. Виробнича лінія включає накопичувач послідного стоку, насос-подрібнювач, відокремлювач грубих включень, анаеробний фільтр, двоступеневий коагулятор, відцентровий відокремлювач мулу, електроакустичний знезаражувач і ультрафільтраційну установку [5, 6, 7, 51].

Для отримання повноцінних добрив перед зброджуванням у послід додають перепрілий гній від свиней, деревну тирсу, відходи лакричної сировини, бішофіт та інші матеріали. Додаток до 1 т посліду 0,15 т торфу сприяє зв'язуванню амонійних і сірчистих сполук, які інгібують дію метаноутворюючих бактерій, і вихід метану збільшується у 20 разів [43, 51, 72].

За використання посліду для виробництва біогазу за середньорічної чисельності курей-несучок 1 млн. голів і виходу посліду від однієї особини за добу 175 г, з вологістю посліду (в середньому) – 85 %, температури анаеробного зброджування – 55 °С, питома продуктивність за біогазом за добу становить 2,5 л/л, уміст метану в біогазі – 60 %, продуктивність (за добу) – 175 т посліду, біогазу – 7000 м³, вихід твердої фракції з вмістом води 15 % – 38 т за добу, термін окупності установки – 1 рік [51].

При виборі одного з перерахованих способів переробки посліду слід виходити з конкретних умов і можливостей господарства. Анаеробний спосіб переробки відходів птахівництва простий і зручний у випадку, коли не ставиться задача утилізувати біогаз, який виділяється.

За кордоном також широко використовується процес анаеробного зброджування курячого посліду та гною від тварин, є запатентовані технології

біоконверсії посліду в установках закритого типу. З успіхом застосовуються дані технології в Німеччині і Нідерландах. Так, наприклад, Британська компанія Xergi розробила технологію NIX®, яка дозволяє проводити анаеробне зброджування великої кількості пташиного посліду (75 тис. т/рік посліду курей та рослинних відходів) [12, 21, 43, 51].

Ще одна технологія утилізації пташиного посліду «Карбонізація шляхом примусової конвекції» – піролізу використовується для виробництва біооливи, добрив та енергії (компанія Enviro Systems (SES), Королівство Швеція). Ця нова технологія робить можливим використання гною в якості вихідного матеріалу для виробництва біоолив, багатих корисними речовинами вугілля та біогазу. Всі ці продукти переробки мають ринкову ціну та можуть бути додатково перероблені для використання за іншим призначенням [63].

Як корм для тварин пташиний послід окремо або змішаний з кормовим зерном виявився корисним для рогатої худоби та риби. Жуйні тварини здатні засвоювати азот з сечової кислоти, що міститься в посліді курей [256]. Проте вміст сторонніх матеріалів, таких як пластик та скло, а також пір'я робить непридатним послід птиці в якості кормової добавки. Тому важливо видалити їх перед застосуванням посліду як корму. Також важливо не допустити збільшення вмісту золи в посліді. За потрапляння значної кількості ґрунту в послід вміст золи в ньому критично зростає. Тому рекомендують послід з вмістом золи понад 28 % не використовувати як корм для великої рогатої худоби [269]. Перероблені відходи та послід з пташиних ферм як добавка до раціону використовується у США протягом майже 40 років. Вони містять велику кількість протеїну, клітковини та мінералів [121].

З гігієнічних перспектив, необроблені відходи птахівництва містять потенційно патогенні мікроорганізми такі як *Clostridium*, *Salmonella* та *Enterobacter spp.* Отже, належна обробка зменшує кількість цих мікроорганізмів або звільняє відходи від патогенів [191, 211]. Крім того, з послідом можуть виділятися антибіотики, кокцидіостатики та інші препарати, що застосовуються при вирощуванні птиці. Більше того, деякі види грибів, що є

природними для посліду курей, можуть продукувати мікотоксини. Патогенні мікроорганізми можуть бути знищені хімічно, ферментативно або в процесі нагрівання [137, 212].

1.2. Залишковий вміст антибактеріальних препаратів у продуктах та відходах птахівництва

Сучасні підходи, що застосовуються для ефективного виробництва продукції птахівництва, призвели до широкого розповсюдження небезпечних захворювань людей і тварин у всьому світі. Інтенсивні умови вирощування з високою концентрацією птиці на обмеженій площі забезпечили ідеальні умови для виникнення і поширення інфекційних та інвазійних захворювань. В доповнення до цього через незадовільний стан менеджменту захворювання сільськогосподарської птиці стають частішими, більш вираженими і важкими та неконтрольованими протягом довгого періоду часу [238]. Найбільш розповсюдженими захворюваннями у птахів є тиф, мікотоксикоз, колібактеріоз, кокцидіоз, сальмонельоз, ентерит, асцит, хвороба Ньюкасла, хвороба Марека, синдром гідроперикарду та хвороба Гамборо [127, 238, 277].

Ці захворювання впливають не лише на інтенсивність росту, розвитку та продуктивність птиці, а й завдають значних економічних збитків через високу смертність стада та потребу в застосуванні значної кількості ветеринарних препаратів з антимікробним спектром дії, у тому числі антибіотиків, сульфаніламідних засобів та їх композицій для профілактики захворювань або лікування поголів'я [127, 209].

Антибіотики є природними, напівсинтетичними або синтетичними сполуками з антимікробною активністю та найбільш широко застосовуються у птахівництві. Їх вводять парентерально, у тому числі внутрішньовенно, місцево або перорально [93, 199].

Антибактеріальні препарати зазвичай застосовують птиці з наступною метою:

- 1) терапевтична, при якій тваринам (індивідуально або у невеликих групах) вводять високі дози антибіотиків на відносно короткі проміжки часу;
- 2) профілактична включає в себе дію на тварин помірних доз протимікробних препаратів протягом більш тривалих періодів часу;
- 3) стимуляція росту, коли антибіотики в субтерапевтичних дозах, наприклад, в 10 або 100 разів менше терапевтичних доз, застосовуються тривалий період часу або протягом всього терміну експлуатації тварин [134, 209].

За своєю дією антибіотики інгібують реплікацію ДНК, РНК, синтез білку, поділ клітин, диференціацію та розвиток, цільовий метаболізм фолієвої кислоти та порушують клітинну мембрану та клітинну стінку мікроорганізмів [147, 196].

В країнах, що розвиваються, застосування антибіотиків у птахівництві достатньо розповсюджене. Найчастіше використовуються тетрацикліни [278], гентаміцин [157], неоміцин, тилозин, еритроміцин [98], вергініаміцин, цефтіофур та бацитрацин, які як правило, застосовують для лікування та профілактики респіраторних захворювань та некрозних ентеритних інфекцій у тварин та птахів; фторхінолони застосовують для лікування ентеритних інфекцій, інфекцій шкіри або м'яких тканин [245, 257], сульфаніламідні препарати вводять в якості профілактичних та хіміотерапевтичних засобів проти кокцидіозу, пташиного тифу, риніту та інших специфічних захворювань птиці [215], в той час як піперазин, окситетрациклін, амоксицилін, ампроліум, ципрофлоксацин та сульфаніламідні препарати використовуються для лікування кокцидіозу сільськогосподарських тварин та птиці [117].

Антибіотики, як стимулятори росту, у сільськогосподарських тварин розпочали застосовувати в середині 1950 років. З того часу антибактеріальні препарати у субтерапевтичних дозах вводять до складу кормів або випоюють з водою і широко застосовують у птахівництві як стимулятори росту та продуктивності [125, 134, 147, 186].

Механізм, за допомогою якого антибіотики сприяють росту тварин, ще недостатньо вивчений, проте дослідження показали, що вони можуть стимулювати ріст завдяки своїй антимікробній активності проти патогенних та умовно патогенних бактерій. Припускають, що протимікробні агенти можуть захищати поживні речовини від бактеріальної деструкції шляхом зменшення інтенсивності росту бактерій групи кишкової палички, сприяють покращенню абсорбції поживних речовин через розпушування стінок кишечника, мінімізують продукцію токсинів кишковими бактеріями та знижують прояви субклінічних (кишкових) захворювань [124].

Протягом багатьох років використання протимікробних препаратів розглядали як встановлений факт позитивного впливу на організм, як правило, використовуючи їх без будь-яких обмежень, правил та контролю на різних підприємствах з виробництва продукції птахівництва. Проте негативні ефекти цих стимуляторів росту залишались не виявленими до моменту набуття стійкості ряду патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів до протимікробних препаратів. Занепокоєння вчених та практиків з приводу терапевтичного та стимулюючого ріст ефекту протимікробних препаратів виникло, головним чином, через появу великої кількості резистентних до антибіотиків бактерій [124, 209].

На сьогодні використання антибіотиків та гормонів як стимуляторів росту тварин заборонено в усіх розвинених країнах, проте ця ситуація в країнах, що розвиваються, та слабо розвинених країнах, досить неоднозначна через неадекватні норми та правила безпеки, або в деяких випадках їх повну відсутність [199].

Не зважаючи на заборону, до складу кормів для курчат-бройлерів та курей-несучок вводять значні кількості антибіотиків з терапевтичною, профілактичною, а також нетерапевтичною метою протягом всього терміну вирощування та експлуатації [99, 186, 241].

Враховуючи, що ці препарати здатні проникати у тканини і повністю не знешкоджуватися в організмі тварин, це становить небезпеку для людей і

створює проблему виробництва безпечних продуктів харчування [249]. Залишки антибактеріальних препаратів, в основному, складаються із діючої речовини чи її похідних сполук (або обох одночасно), включаючи метаболіти, кон'югати та самі речовини, з'єднані макромолекулами [98, 99].

Незалежно від дози, близько 75 % антимікробних засобів, що вводяться в організм птиці, можуть бути виділені в навколишнє середовище [92]. У дослідженнях, в яких оцінювалась наявність протимікробних засобів у поверхневих та підземних джерелах води, розташованих поблизу виробничих площ птахофабрик в Огайо, були виявлені залишки антимікробних препаратів у 12 зразках води (67 %) [125].

Інші дослідники вказують, що майже 90 % одержуваних тваринами антибіотиків, виводяться з організму в складі екскрементів. Внесення органічних добрив, одержаних з гною тварин та посліду птиці, яким застосовували антимікробні препарати, в ґрунти сприяє їх надходженню у рослини, що на них вирощуються. Встановлено, що різні рослини: кукурудза, картопля, салат, інші овочі поглинають антибіотики, які з'явилися в ґрунті після внесення туди органічних добрив таких як гній тварин та послід птиці [138].

За даними відомої організації «Союз стурбованих учених» до 70 % всіх існуючих антибіотиків і похідних ліків у США постійно використовуються в тваринництві і птахівництві. Останні дослідження показують, що в організм людини антибіотики потрапляють також у складі овочів. Не виключено, що навіть так звані «органічні» продукти містять антибіотики. Дослідники з Міннесоти в 2005 році встановили, що вирощування кукурудзи, зеленої цибулі і капусти на ґрунті, обробленому гноєм з залишками антибіотиків, сприяє появі у вказаних рослинах вже через шість тижнів хлортетрацикліну. Аналогічна закономірність спостерігалась при внесенні гною від свиней з залишками сульфаметазину у ґрунт під кукурудзу, салат-латук і картоплю. З'ясувалося, що зі збільшенням вмісту антибіотика в ґрунті зростала концентрація цієї речовини в рослинах [136].

Підраховано, що 0,1 % антибіотиків внесених у ґрунт потрапляють в кукурудзу, салат та інші культури, що на ньому вирощуються [2, 138].

Дані ряду досліджень свідчать про те, що взаємодія між бактеріальними організмами та протимікробними речовинами у навколишньому середовищі може сприяти розвитку резистентних бактеріальних штамів до протимікробних засобів, небезпечних для життя і здоров'я тварин та людини [129].

1.3. Санітарно-гігієнічна оцінка продуктів птахівництва за застосування антибіотиків

Враховуючи відсутність належного контролю реалізації, призначення та застосування антимікробних препаратів, а також їх вільний доступ в аптечній мережі, часто виникає ситуація, пов'язана з використанням надмірних, або невідповідних доз антибіотиків і порушення термінів їх застосування птиці, яке в кінцевому підсумку призводить до накопичення залишків таких препаратів у тканинах та продукції птиці [150, 163, 186, 199, 230, 241, 249]. Всі ці залишки антимікробних препаратів створюють потенційну небезпеку прямої токсичності у людей та зміни мікробіоценозу в організмі з можливим розвитком резистентних штамів мікроорганізмів, що пов'язано з безперервною дією низьких доз антибіотиків, і в кінцевому результаті призводить до зниження ефективності антибіотикотерапії [221, 226].

Оскільки яйця курячі харчові споживаються майже кожною людиною, накопичення залишків лікарських засобів з антимікробним спектром дії у різних компонентах яєць викликає серйозний ризик виникнення порушень в організмі людей. При введенні антибіотиків в організм курей з кормами чи водою вони всмоктуються у кишечнику та транспортуються кров'ю у тканини, у тому числі яєчники (фолікули та яйцепроводи) та компоненти яєць: жовток і білок [187, 194].

Накопичення залишків антибактеріальних засобів у жовтку та білку яєць залежить від їх складу, фізико-хімічних властивостей препаратів, фізіології

курей, інтенсивності формування яєць і періоду яйцекладки [96, 99, 116, 157, 163, 163].

Як показують дослідження, в яйцях курей можуть накопичуватися різні антимікробні засоби, у тому числі нітрофурани (3-аміно-2-оксазолідон), що застосовуються для лікування сальмонельозу та інших бактеріальних інфекцій [97, 100].

Поряд з нітрофуранами в яйцях харчових також виявляли залишки сульфаніламідних препаратів (сульфадіазин), що перевищували MRL [215].

Також було встановлено залишковий вміст в яйцях курей антибіотиків, у тому числі амоксициліну, який накопичувався як у жовтку, так і в білку [194].

Аналогічні дослідження [143] підтвердили наявність у яйцях курей залишків кокцидіостатику такого як нікарбазин.

У деяких випадках у харчових яйцях виявляли одночасно залишковий вміст декількох засобів різного призначення включаючи ампроліум, фуральтадон, фурапрол (нітрофуран-ампроліум комбінації), окситетрациклін, солювіт (вітаміни та мінерали), тилозин, стрептоміцин та сульфоквіноксалін [186].

Доведено, що антибіотики накопичуються у продукції птахівництва незалежно від шляху та тривалості їх надходження в організм. Так, введення курам-несучкам гентаміцину у різних дозах підшкірно або внутрішньом'язово викликало перерозподіл його залишкового вмісту між яєчним білком та жовтком навіть після припинення застосування ліків. Залишки цього препарату накопичувалися в значно більших концентраціях (90 %) у жовтку на відміну від білку [99, 157].

За аналогічних умов залишковий вміст хлортетрацикліну та сульфаніаміду (які перевищували МДР), був більшим у яєчному білку ніж у жовтку [96].

Залишки ветеринарних препаратів, особливо антибіотиків у яйцях харчових, володіють термостабільністю. Так, зберігання харчових яєць за

кімнатної температури, охолодження (4 С) та кип'ятіння протягом 10 хвилин не впливали на залишковий вміст антибактеріальних препаратів [194].

Крім яєць, залишки лікарських засобів накопичуються у їстівних тканинах тварин та субпродуктах, включаючи серце, печінку, нирки та м'язовий шлунок [100, 101, 109, 214, 217, 250].

Так, у печінці та нирках курчат-бройлерів виявляли накопичення залишків окситетрацикліну та хлораменіколу [243, 250], ципрофлоксацину та енрофлоксацину поряд із більш низькими концентраціями флюмеквіну [101], енрофлоксацину та хлорамфеніколу у концентраціях, що перевищують МДР [214, 244].

Доведено, що окремі антибіотики володіють здатністю накопичуватися в різних органах птиці. Так, найвищий залишковий вміст тетрацикліну (48 %), ципрофлоксацину (44 %), амоксицикліну (42 %) та енрофлоксацину (40 %) був виявлений у печінці та яєчниках, тоді як у нирках містилося 24; 42; 30 та 34 % залишків відповідних антибактеріальних речовин [246]. Крім того, була описана поява високих рівнів нікарбазину в печінці [143, 228].

Застосування спіраміцину як стимулятора росту домашній птиці спричинило його накопичення у залишкових кількостях у печінці (40 %), а найнижча його концентрація (10 %) виявлена в органах шлунково-кишкового тракту [102].

В інших дослідження встановлено, що із 90 проб серця, печінки та органів шлунково-кишкового тракту (по 30 кожного), було виявлено близько 3,33; 13,33 та 10 % проб серця, печінки та органів травного каналу, в яких був високий залишковий вміст амоксициліну, тоді як лише в 10 та 13,33 % проб м'язового шлунку та печінки було встановлено підвищений залишковий вміст сульфакіноксалину (що перевищувало МДР) [170].

Аналогічні дані одержано при дослідженні залишкового вмісту тилмікозину у печінці та органах травного каналу птиці [217].

Проведений аналіз проб м'язового шлунку курей, відібраних в реалізаційній мережі на агропродовольчих ринках та птахофабриках, на

залишковий вміст антимікробних препаратів, показав, що 41 % проб м'язового шлунку містили залишки нітрофурану, 14 % – тетрацикліну, 8 % – сульфаніламідів та 5 % – хлорамфеніколу [90].

Вживання людиною продуктів харчування тваринного походження (м'ясо, субпродукти, яйця тощо), які містять залишки антибактеріальних препаратів вище безпечних максимальних залишкових рівнів (МДР), пов'язано з чисельними небезпеками для здоров'я [163], у тому числі з виникненням гіперчутливості та алергічних реакцій, дерматитів, дисбактеріозу [241]. Крім того, залишки антибактеріальних засобів здатні проявляти в організмі людини опосередковану дію. В даному випадку вони виступають як приховані канцерогени, тератогени, впливають на розвиток антибактеріальної резистентності штамів мікроорганізмів) [249], часто призводять до токсикозів від лікарських препаратів, що не сумісні з ними [98, 141, 219, 221, 226, 249].

Наприклад, залишкові кількості β -лактамів, цефалоспоринів та пеніцилінів, у продуктах птахівництва при споживанні викликають дерматити, виразки на шкірі, анафілаксію та порушення функції шлунково-кишкового тракту у людей [231].

Залишковий вміст пеніцилінів у продуктах птахівництва особливо небезпечний, оскільки значна кількість людей має до них підвищену чутливість, яка проявляється у вигляді алергічної реакції [114]. Відомі випадки виникнення у людей анафілактичного шоку при вживанні продуктів птахівництва з залишковим вмістом антибіотиків групи пеніциліну, в той час як залишковий вміст сульфаніламідів у яйцях у більш високих концентраціях викликає алергію при вживанні [180, 186].

Залишкові кількості тетрациклінів у продукції, що призначена для споживання людиною, можуть призводити до порушення розвитку плодів, руйнування зубів у дітей, шлунково-кишкових розладів, запальних, цитотоксичних та імунопатологічних ефектів [180, 199, 233].

Залишковий вміст тилмікозину у харчових продуктах порушує процеси гемопоезу у людини (впливає на кількість лейкоцитів, еритроцитів) та

біохімічні параметри, такі як рівень загального білку, холестеролу та тригліцеридів у крові [156].

Вживання продуктів з залишковим вмістом сульфаметазину, окситетрацикліну та фуразолідону викликає у людей імунопатологічні ефекти (такі як аутоімунні та онкологічні захворювання), в той час як гентаміцин та хлорамфенікол можуть проявляти мутагенні, нефропатичні та гепатотоксичні ефекти, викликати порушення функції репродуктивних органів, а також токсичний вплив на кістковий мозок [226].

Аналогічною дією в організмі людини володіють метаболіти нітрофуранів, які потрапляють в організм у вигляді залишків з продукцією птахівництва. Вони здатні викликати токсичні, мутагенні або канцерогенні побічні ефекти та можуть передавати резистентність до антибіотиків мікрофлорі людського організму. Тому застосування нітрофуранів домашній птиці у розвинених країнах було заборонено [100].

Деякі препарати у залишкових кількостях у продуктах харчування, такі як нітроімідазол та 3-нітрофуран, викликають різні види онкологічної патології у людей [105, 227, 260, 262].

Також, відомо, що безперервне надходження в організм людини залишків ципрофлоксацину з продуктами харчування викликає токсикози, пов'язані з блокадою цитохромної (CYP1A2) ланки метаболізму, та може призвести до збільшення концентрації лікарського засобу в системі циркуляції через зменшення ниркового кліренсу [193].

1.4. Вплив антибіотиків на мікробіоценоз посліду курей

Здоров'я тварин залежить від стабільності мікросередовища кишечника, для якого належний розвиток та функціонування кишкової мікрофлори та імунної системи є суттєвою умовою [270]. Мікрофлора шлунково-кишкового тракту птиці має надзвичайно високу щільність колонізації, вона коливається від 10^8 до 10^{10} бактерій в 1 г вмістимого кишечника [107].

Колонізація мікрофлори кишечника відбувається одночасно із розвитком кишкових тканин [135, 205]. Одразу після виведення курчат з яєць мікрофлора, у тому числі бактерії, починають заселяти травний апарат птиці і спільно розвиваються з їх господарем зі створенням динамічних та унікальних мікробних асоціацій вздовж кишечника [123, 253].

Через різницю у морфології, функціональності, метаболічних взаємодіях з мікросередовищем регіональна гетерогенність у складі мікробіоценозу спостерігається вздовж різних відділів шлунково-кишкового тракту птиці [131, 275].

На склад бактерій мікрофлори кишечника птиці, в основному, впливають вік, склад раціону та відділ шлунково-кишкового тракту. Проте генетика господаря, середовище вирощування, стрес, імунний статус та взаємодія всередині мікробіоценозу також важливі фактори, що мають безпосередній вплив на мікрофлору шлунково-кишкового тракту у птахів [131, 160, 268, 275, 276].

Вважають, що мікроорганізми також можуть взаємодіяти з компонентами слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [266]. Це може змінювати фізіологію шлунково-кишкового тракту та імунологічний статус птиці [255].

Протягом першого тижня після виведення з яєць у курчат відбувається інтенсивний ріст тонкого кишечника, який колонізується специфічною мікрофлорою та адаптується до корму [253]. Загально відомо, що різноманіття кишкової мікрофлори відіграє важливу роль у метаболізмі господаря, засвоєнні поживних речовин під час травлення, росту, продуктивності та загального стану здоров'я [229]. Також, вважають, що резидентна мікрофлора захищає кишечник від колонізації патогенними мікроорганізмами та стимулює імунну відповідь [213].

Широке застосування антибіотиків домашній птиці в умовах інтенсивних технологій виробництва продукції [237] не тільки змінює мікроекосистему кишечника, але й призводить до появи стійких до

протимікробних препаратів патогенних бактерій. Це становить серйозну небезпеку для здоров'я тварин та людини [164].

Філогенетичний аналіз генів стійкості до антибіотиків та аналіз вмісту бактеріального геному свідчить про широке розповсюдження та швидке розподілення генів стійкості до антибіотиків серед асоційованих з господарем (особливо кишкових) бактерій після застосування ампіциліну, пеніциліну, ципрофлоксацину та карбадоксу [161].

Антибіотики порушують коменсальну мікробіомасу, можуть знищити захисний бар'єр, залишаючи господаря чутливим до колонізації патогенними мікроорганізмами з кормів, води та інших джерел [195].

Експерименти з експресії генів показали, що більшість антибіотиків, включаючи ріфампіцин, еритроміцин та тетрациклін, у субінгібуючих концентраціях моделюють бактеріальні гени [210]. Новітні молекулярні підходи дозволяють вивчити біорізноманіття, склад та динаміку росту мікрофлори кишечника через T-RFLP (поліморфізм довжини фрагменту термінальної межі) або кількісну ПЛР (ланцюгову реакцію полімерази в реальному часі) [146]. До того ж, прогрес у способах синтезу рибосомальної ДНК основи, дозволив отримувати нову інформацію ідентифікуючи різні бактеріальні популяції у вмістимому кишечнику та його слизовій оболонці [173]. Ці методи можуть бути корисними для моніторингу впливу раціону та інших змінних на мікробні асоціації шлунково-кишкового тракту птиці в умовах виробництва [206].

Отримані результати методом піросеквінування РНК показали, що основна мікрофлора кишечника курей включала *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* та *Acidobacteria*, проте в основному домінувала *Firmicutes* (67,3±16,1% від загальної послідовності ідентифікації). Мікробні асоціації основних сегментів шлунково-кишкового тракту курчат відрізнялись як за окремими видами, так і за окремими сегментами шлунково-кишкового тракту, проте їх стійкість зберігалась вздовж усього шлунково-кишкового тракту [131].

В дослідженнях [271] були розроблені та підтверджені мікробні асоціації кишечника курей. Мікрофлора, що знаходиться у п'яти різних відділах кишечника (дванадцятипала, голодна, сліпа кишка та товстий кишечник) 42-денних курчат бройлерів була досліджена за допомогою аналізу послідовності генів 16S рРНК. Як результат, 1502554 послідовності були згруповані в 796 операційних таксономічних одиниць і при значенні схожості послідовності 97 % ідентифіковані в 15 типів та 288 родів. *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, та *Cyanobacteria* були основними мікробними групами, а *Firmicutes* був домінуючим типом у дванадцятипалій кишці, тонкому та товстому кишечнику, що складало >60 % послідовностей, тоді як *Bacteroidete* був домінуючим типом у сліпому кишечнику (>50 % послідовностей), а в інших відділах кишечника його було менше [271].

Вивчення розвитку мікрофлори кишечника курчат шляхом секвінування 16S рРНК показало, що складність мікрофлори поступово зростає з віком [165], але найбільш істотний розвиток відбувався протягом першого тижня життя [264]. Аналогічним шляхом було показано, що складність мікрофлори кишечника курей поступово розвивались з 1-го до 19-ї доби, причому у молодняку було більше індивідуальних змін в складі мікрофлори кишечника, порівняно із старшою птицею [139]. Також було встановлено, що зміни в колонізації мікроорганізмами кишечника курчат у ранньому віці (перші 2 тижні після виведення) впливають на його функціональний стан протягом всього життя [270].

Короткостроковий (24-годинний) ранній вплив на 1-денного бройлера при пероральному введенні амоксициліну впливає на мікробну колонізацію, експресію генів слизової оболонки кишечника та імунний розвиток протягом двох тижнів. Ці дані підтверджують, що рання колонізація кишечника мікрофлорою важливий фактор імунного розвитку та (або) імунного програмування [247].

Застосування авіламіцину та саліноміцину в комбінації курчатам бройлерам різного віку (7; 14; 21 та 35 діб) негативно впливало на чисельність популяції *Lactobacillus* та *C. Perfringens* в клубовій ділянці кишечника [218].

У 15-денних курчат-бройлерів кросу Кобб-500, яким вводили цинку бацитрацин та авіламіцин протягом 10-добового періоду, мікрофлора сліпої кишки характеризувалась секвінуванням бактеріальних 16S rРНК генних ампліканів. Доведено, що авіламіцин не впливав на ріст курчат-бройлерів та викликав незначні порушення у структурі мікрофлори. З іншого боку, бацитрацин цинку знижував коефіцієнт конверсії корму у птиці, змінював склад та збільшував різноманіття мікрофлори товстого відділу кишечника, зменшивши чисельність домінуючих видів. Авіламіцин призводив лише до незначного скорочення у надлишках двох мікробних таксонів у кишечнику птиці, тоді як бацитрацин цинку викликав відносно значні порушення у ряді таксонів, у першу чергу *Lactobacillus* [140].

В інших дослідженнях доведено, що антибіотики впливають на склад мікрофлори та імунні параметри у дорослих птахів лише тимчасово [270].

Результати досліджень [225] Neumann та Suen показали, що віргініаміцин виявляв більш виражену дію на бактеріальну спільноту шлунково-кишкового тракту курчат-бройлерів, порівняно з бацитрацином, збагаченням генів *Faecalibacterium* у сліпій кишці та окремої популяції *Lactobacillus* [225].

Доведено вплив авіламіцину, бацитрацину цинку та флавофосфоліполу на колонізацію мікробними асоціаціями кишечника птиці в перші 17 діб після виведення з яєць. Результати досліджень також показали, що видовий склад мікрофлори клубової кишки зменшився з 3 до 7 доби після виведення з яєць у курчат, що споживали корм, який містив протимікробні засоби, тоді як авіламіцин та флавофосфоліпол виявили найбільш послідовний вплив на мікрофлору кишечника. Ідентифікація основних видів бактерій після застосування протимікробних препаратів одразу після виведення курчат допомагає в розробці раціонів, які б полегшували колонізацію кишечника та

відповідно, використання альтернативних антимікробних препаратів у годівлі птиці [263].

Введення антибіотику енрофлоксацину курчатам-бройлерам (1 та 15 добового віку) в різних дозах протягом 7 діб впливало, крім мікрофлори, на баланс мікро- та макроресурсів у тканинах кишечника, а також інших органів [224].

Зміни складу кормів для молодняку птиці, такі як використання пробіотиків, пребіотиків та антибіотиків мають перехресний вплив на мікрофлору кишечника та клітини слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що може призвести до зміни імунного розвитку організму [220, 224].

Заборона використання антибіотиків у якості стимуляторів росту в країнах Європейського союзу (Постанова ЄС № 1831/2003) та їх потенційне обмеження застосування тваринам в інших країнах призвело до збільшення чисельності кишкових патологій [149]. Як наслідок, неантибактеріальні кормові добавки є предметом підвищеного інтересу вчених і практиків [240].

Нині вважають, що пребіотики, пробіотики та постбіотики є перспективною альтернативою антибактеріальним засобам, які здатні модулювати імунну, травну та видільну активність мікрофлори кишечника і позитивно впливати на здоров'я господаря [118].

1.5. Заключення з огляду літератури

Виробництво продукції птахівництва у світі і в Україні також збільшується з кожним роком, інтенсифікація виробництва призводить до виникнення ряду проблем, а саме: на обмежених територіях сконцентрована велика кількість поголів'я, що призводить до зниження імунітету тварин та швидкого поширення збудників інфекційних та інвазійних захворювань з одного боку та накопичення великої кількості відходів, які потребують утилізації – з іншого.

Для вирішення проблеми виникнення і поширення інфекційних захворювань та стимуляції продуктивності тварин у багатьох країнах застосовують протимікробні препарати у субтерапевтичних дозах. Такий підхід ускладнює використання продукції тваринництва, призводить до накопичення протимікробних засобів у харчових продуктах та відходах і поширення патогенних мікроорганізмів, стійких до антибактеріальних препаратів, що здатні передавати свою стійкість наступним покоління. В подальшому це призводить до зниження лікувального ефекту від антибіотиків не лише у тварин, а й у людей, що вживали продукцію птахівництва, забруднену протимікробними препаратами.

Тому актуальним є дослідження динаміки вмісту залишкових кількостей антибактеріальних препаратів, у тому числі антибіотиків, у посліді курей за їх застосування. Поряд з цим, важливим є визначення ефективних способів зберігання та переробки посліду курей в умовах застосування птиці антибактеріальних препаратів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Схема та умови проведення досліджень

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри гігієни тварин та санітарії ім. професора А. К. Скороходька Національного університету біоресурсів і природокористування України та Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи в період з 2014 до 2019 року.

Дослідження за темою дисертаційної роботи проведено в 3 етапи.

Метою **першого етапу** було визначення залишкового вмісту антибактеріальних препаратів у посліді та яйцях курей промислових стад з 12 птахофабрик України. Проби посліду були відібрані в період з жовтня до листопада 2014 року.

Для формування середньої проби послід відбирали в трьох місцях кожного пташника, а саме в торцях і в центрі. Маса відібраних проб становила 300–500 г.

Система утримання курей в господарствах безвигульна, спосіб утримання – на підлозі з використанням підстилки. Годівлю курей здійснювали за рахунок повнораціонних комбікормів, які забезпечували потребу птиці в поживних та біологічно активних речовинах. Антибіотики випоювали з водою.

Залишковий вміст антибактеріальних препаратів визначали також у яйцях харчових, відібраних у роздрібній торговельній мережі по 5 проб від 5 виробників протягом 2018 року.

У посліді та яйцях курей визначали залишки таких препаратів: амоксицилін, енрофлоксацин, норфлоксацин, тетрацилін, хлортетрацилін, окситетрацилін, доксицилін, сульфатіазол, сульфадиметоксин, сульфагуанідін, сульфадіозин, сульфамеразин, сульфаметазин,

сульфаметоксипіридазин, сульфаметоксазол, сульфаніламід, тилозин, еритроміцин.

На **другому етапі** метою досліджень було встановити вплив мезофільного режиму зберігання посліду на вміст антибіотиків у посліді курей протягом 17 місяців. Дослід проведено в період з 2014 до 2018 року. В дослідженні використовували послід курей промислового та ремонтного стад кросу Хай лайн білий з птахофабрики Київської області (рис. 2.1).



Рисунок 2.1. Схема визначення залишкового вмісту антибіотиків у посліді курей за мезофільного режиму зберігання.

Проби посліду для дослідження відбирали в трьох місцях кожного пташника, а саме в торцях і в центрі загальною масою 200–300 г. Послід

відбирали від курей промислового і ремонтного стад, яким застосовували антимікробні препарати шляхом випоювання у рорзчині води. Після відбору, проби посліду зберігали мезофільним способом протягом 17 місяців.

У посліді курей контролювали залишковий вміст амоксицикліну, окситетрацикліну та колістину, які були виявлені в різних концентраціях і комбінаціях за схемою, наведеною на рис. 2.1.

Курей промислового і ремонтного стад утримували за безвигульною системою, спосіб утримання – на підлозі з використанням підстилки. Годівлю курей здійснювали повнораціонними комбікормами, які забезпечували потребу птиці в поживних та біологічно активних речовинах.

Метою **третього етапу** досліджень було з'ясувати вплив доксицикліну на клінічний стан, гематологічні показники курей, морфологічний склад яєць, хімічний та мікробний склад посліду (*перша серія*) (табл. 2.1) та динаміку виділення залишкового вмісту доксицикліну за терапевтичної та профілактичної доз у складі посліду та яєць (*друга серія*) (табл. 2.2).

Таблиця 2.1

Схема досліду (*перша серія*), n=10

Група курей	Умови досліду
Контрольна	ОР (30 діб)
Дослідна	ОР+доксициклін в концентрації 100 мг/л води (7 діб) ОР (23 доби)

Примітка ОР – основний раціон

У першій серії використано 20 курей промислового стада кросу Хай-лайн віком 35 тижнів на піку яйцекладки (90 %). Курей за принципом груп-аналогів розділили на 2 групи: контрольну та дослідну по 10 голів у кожній, птицю контрольної групи утримували на основному раціоні, курям дослідної групи випоювали з водою доксициклін у концентрації 100 мг/л води (7 діб). В той же час контрольна група отримувала воду без антибіотику у необмеженій кількості із контролем залишку невипитої води.

Гематологічні, клінічні показники, морфологічні показники яєць, а також хімічний та мікробний склад посліду визначали перед випоюванням, в останній день випоювання і через 10 діб після закінчення застосування доксицикліну.

У другій серії використано 20 курей кросу Хай-лайн на піку яйцекладки (90 %). Курей за принципом груп-аналогів розділили на 2 групи: по 10 голів у кожній, курям першої дослідної групи випоювали з водою доксициклін у концентрації 50 мг/л води (7 діб) (профілактична доза), а другої – доксициклін у концентрації 100 мг/л води (7 діб) (терапевтична доза).

Таблиця 2.2

Схема досліду (*друга серія*), n=10

Група	Умови досліду
Дослідна 1	ОР+доксициклін у профілактичній дозі з водою (7 діб) ОР (23 доби)
Дослідна 2	ОР+доксициклін у терапевтичній дозі з водою (7 діб) ОР (23 доби)

Примітка ОР – основний раціон

Послід і яйця для визначення залишкового вмісту доксицикліну відбирали щодобово зранку до годівлі. Кров для визначення залишків доксицикліну відбирали у курей обох груп з підкрилової вени зранку до годівлі на першу, сьому добу випоювання і через 10 діб після випоювання доксицикліну.

Перед проведенням досліду контролювали послід та яйця від курей обох груп на наявність залишків антибактеріальних препаратів. Після підтвердження відсутності забруднення відібраних матеріалів протимікробними засобами було розпочато дослід.

В обох дослідах використали антибіотик доксициклін, розчинивши у воді препарат “Дохусуліне 20 %”, який випоювали птиці дослідних груп згідно схем досліду, контролюючи кількість випитої з розчиненим антибактеріальним

препаратом води. Птицю утримували у двохярусних кліткових батареях, по 5 голів у клітці, годівлю обох груп здійснювали повнораціонним комбікормом із щоденним обліком залишків.

Протягом всього досліджу контролювали параметри утримання за такими показниками: температура та вологість повітря, а також вміст аміаку у повітрі приміщення – щодобово.

2.2. Методи досліджень

2.2.1. Методи визначення мікроклімату приміщення. Мікроклімат у приміщенні для утримання курей контролювали за температурою, відносною вологістю і швидкістю руху повітря з використанням портативного вимірювача погоди марки Kestrel 3000, вміст аміаку в повітрі визначали за допомогою УГ-2.

2.2.2. Дослідження залишкового вмісту антибактеріальних препаратів у посліді, тканинах та продукції курей. Для дослідження залишкового вмісту антибактеріальних препаратів у посліді, крові та яйцях курей використовували рідинні хроматографи з подвійним мас-спектрометричним детектором фірми «Waters Corporation» (модель Aliance XE та Xevo) (США) [68]. Хроматограф був оснащений аналітичною колонкою *SunFire C18*, 5 мкм, 4,6 мм x 50 мм для Aliance XE та *ACQUITY UPLC® BEH C18*, 1,7 мкм, 2,1 мм x 100 мм для Xevo, мас-спектрометричним детектором з двома квадруполями, електроспреєм з позитивною іонізацією та програмним забезпеченням для обчислення результатів *MasiLynx 4.1*.

Визначали залишок антибактеріальних препаратів у біологічних зразках методом послідовної екстракції, з використанням трихлорооцтової кислоти, ацетонітрилу та твердофазної очистки з використанням устаткування фірми Varian. За цим методом визначали залишковий вміст амоксициліну, пеніциліну, тилозину, стрептоміцину, антибіотиків групи тетрациклінів, сульфаніламідів та фторхінолонів. Ідентифікацію антибіотиків та їх концентрацію визначали із

застосуванням зовнішнього стандарту шляхом попереднього калібрування приладів, використовуючи відповідні стандарти для побудови калібрувальних кривих та часом утримання, наявністю відповідних іонів та їх співвідношення.

Параметри приладів для проведення досліджень були наступними: *Aliance XE* – температура колонки – 40 °C, об'єм петлі – 50 мкл, режим введення проби – автоматичний, швидкість рухомої фази 0,3 мл/хв, позитивний електроспрей ESI⁺; *Xevo* – температура колонки – 40 °C, об'єм петлі – 10 мкл, режим введення проби – автоматичний, швидкість рухомої фази – 0,3 мл/хв, позитивний електроспрей ESI⁺. Рухома фаза складалася з метанолу та 0,01 % водного розчину мурашиної кислоти (90:10). Розпад іонів – основний спосіб для ідентифікації антибіотиків, а саме: тилозин – 913,3 (174, 772,2), стрептоміцин – 581,8 (246, 263), доксициклін – 445,7 (154, 428) для *Aliance* та 445,25 (428,2, 321,1) для *Xevo*, тетрациклін – 445,7 (410, 427,5), окситетрациклін – 460,8 (426, 443), хлортетрациклін – 478,5 (444, 462), пеніцилін – 335 (158, 176), амоксициклін – 366 (233, 276,2), енрофлоксацин – 359,8 (286, 342), а також сульфаніламідних препаратів: сульфадіазин – 250,6 (156,2 108,2), сульфадиметоксин – 310,6 (156,2 108,2), сульфаметазин – 278,9 (156,2, 108,2), сульфагуанідин – 214,8 (156,2 108,2), сульфамеразин – 264,8 (156,2, 108,2), сульфаметоксазол – 253,8 (156,2. 108,2), сульфаметоксипіридазин – 28,8 (156,2, 108,2), сульфатіазол – 255,8 (156,2, 108,2), сульфаметр – 280,9 (156,2, 108,2), сульфаніламід – 172,8 (156,2, 108,2), для *Aliance* та 173 (108, 156) для *Xevo* – наступних антибактеріальних препаратів: колістин – 385 (85, 100,8), налідиксова кислота 233,1 (215, 187), тіамулін 494,4 (192,1, 119,1), триметоприм 291,2 (230,1, 123).

Відібрані біологічні проби гомогенізували та відбирали для дослідження 2 г – відповідно до методу визначення антибактеріальних препаратів у центрифужну пробірку на 15 мл. Екстрацію проводили 100 мкл 20 % водного розчину трихлорооцтової кислоти та 5 мл міксованого фосфатного буферу впродовж 10 хв із застосуванням роторного змішувача. Наступним етапом було осадження твердих частин проби шляхом центрифугування

протягом 10 хв за температури 4 °С при швидкості 3500 об/хв. Супернатант (верхня рідка частина екстракту) відбирали для проведення твердофазної очистки. Для цього використовували картриджі *OASIS HLB*, які попередньо промивали 3 мл метанолу та 3 мл деіонізованої води, а далі через картриджі пропускали весь супернатант і знову промивали картриджі 3 мл деіонізованої води. Твердофазну очистку завершували просушуванням картриджу протягом 10 хв. Елюацію антибіотиків проводили 3 мл метанолу в скляні пробірки, що використовуються в приладі твердофазної очистки. Елюат випаровували із пробірок у тоці азоту за температури 40 °С до стану легкого зволоження пробірки. Зразки перерозчиняли в 500 мкл 0,01 % розчину мурашиної кислоти в метанолі та фільтрували через шприцеві фільтри діаметром 0,45 μm і розміром пор 0,2 μm . Отриманий фільтрат кількісно переносили у віалку з інсертою та проводили інжекцію на приладі [1, 68].

2.2.3. Визначення клініко-гематологічних показників у курей.

Температуру тіла курей визначали використовуючи електронний термометр. Зважували курей на електронних вагах марки Saturn, модель ST-KS7803 з точністю до 1 г.

Дослідження морфології крові птиці проводили в умовах проблемної лабораторії кафедри терапії і клінічної діагностики Внутрішні незаразні хвороби тварин НУБіП України. Визначали такі показники: загальна кількість клітин (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити), конценртація гемоглобіну, гематокрит, лейкограма (гетерофіли, еозинофіли, базофіли, моноцити, лімфоцити).

Загальну кількість клітин (еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів) підраховували в лічильній камері з сіткою Горяєва. Кількість окремих видів клітин вираховували в мазку крові шляхом підрахунку 1000 клітин і поділом їх на еритроцити, лейкоцити і тромбоцити. Під час підрахунку клітин крові та виведення лейкограми користувались мікроскопом марки ULAB (США) [8, 83]. Для дослідження морфології клітин крові у курей готували мазки та фарбували

їх за методом Папенгейма та експрес-методом Diff Quik [8] (Набір реактивів Лейкодиф-200).

2.2.4. Дослідження хімічного складу посліду курей. У посліді визначали масову частку протеїну, азоту, вологи, сухої речовини, золи, жиру та клітковини. Зазначені визначення проводили на базі науково-дослідного хіміко-токсикологічного відділу лабораторії фізико-хімічних та біохімічних досліджень Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи.

Масову частку азоту визначали методом послідовної екстракції, відгонки та титрування з використанням апарату К'ельдаля. Після визначення азоту, розраховували масову частку протеїну за відповідною формулою [38].

Масову частку вологи визначали шляхом послідовних зважувань та висушувань зразків посліду у сушильній шафі [37]. Суху речовину вираховували за відповідною формулою, виходячи із отриманих результатів з визначення масової частки вологи. Масову частку золи отримали за допомогою зважувань та спалювання зразків у муфельній печі [18]. Масову частку жиру визначали шляхом знежирювання зразку за допомогою диетилового ефіру [36]. Масову частку клітковини визначали при відповідній підготовці зразків та їх поступовій фільтрації [38].

2.2.5. Визначення мікробного складу посліду. Дослідження проводили на базі бактеріологічного відділу Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи. Бактеріальні культури виявляли за допомогою висівання зразків на відповідні культуральні середовища, що мають селективний характер.

Визначення кількості мікроорганізмів та підготовку проб проводили згідно ISO 6887-1 [39] та чинних стандартів [34, 184].

Для кількісних підрахунків мікроорганізмів у посліді проводили десятикратні розведення кожної проби та наступний посів розведень на тверді диференційно-діагностичні середовища залежно від виду мікроорганізму.

Підрахунок колоній проводили на чашках Петрі, на яких виросло не більше 300 колоній.

У разі відсутності на твердих диференційно-діагностичних середовищах росту пошукового мікроорганізму, з метою виключення його вмісту в дослідному матеріалі, додатково використовували якісний метод – дослідження проб методом селективного збагачування [34, 184].

Виділення *Salmonella spp.* проводили шляхом висіву на тверде диференційно-діагностичне середовище – сальмонела-диференційний агар попередньо підготовлених десятикратних розведень біологічних зразків. Інкубацію посівів проводили за температури 37 °С 24 години. Виділення *Salmonella spp.* проводили згідно ISO 6579-1:2017 [183]. Проби посліду висівали на забуферену пептонну воду, рідке Цистин-селенітове середовище та Рапопорта-Василіадіса у співвідношенні 1:4. Посіви інкубували за температури 37 °С 20 годин. Крім того, проводили посіви на тверді диференційно-діагностичні середовища, де інкубували за температури 37 °С протягом 20 годин.

Виділення *Listeria spp* проводили шляхом висіву попередньо підготовлених десятикратних розведень біологічного зразку на тверде диференційно-діагностичне середовище – Оксфорд агар. Інкубацію посівів проводили за температури 37 °С протягом 48 годин. Дослідження *Listeria spp* проводили згідно ДСТУ ISO 11290-1:2017 [35].

Дослідження грибів роду *Candida* здійснювали шляхом висіву на тверде диференційно-діагностичне середовище Сабуро з хлорамфеніколом попередньо підготовлених десятикратних розведень біологічних зразків. Інкубацію посівів проводили за температури 24 °С протягом 120 годин.

У посліді курей виділяли бактерії групи кишкової палички (БГКП) [181, 182]. Попередньо підготовлені десятикратні розведення біологічних зразків висівали на тверді диференційно-діагностичні середовища – Середовище Ендо та сальмонела-диференційний агар. Інкубацію посівів проводили за температури 37 °С протягом 24 годин. Після цього підраховували

загальну кількість колоній на чашках Петрі окремо для *E.coli* та бактерій групи кишкової палички. Відбір та пересів окремих колоній проводили на скошений агар. Інкубацію посівів проводили за температури 37 °C протягом 24 годин.

Ідентифікацію відібраних колоній проводили згідно чинних нормативних документів [14], яка включала мікроскопію мазків та посів колоній на диференційно-діагностичні середовища та тести. Після інкубації посівів за температури 37 °C проводили облік результатів та визначали видову приналежність виділених мікроорганізмів.

Виділення мікроорганізмів роду *Staphylococcus* проводили з попередньо підготовлених десятикратних розведень біологічного матеріалу, який висівали на тверде диференційно-діагностичне середовище Беїрд-Паркер агар. Посіви інкубували за температури 37 °C протягом 48 годин. Проводили підрахунок колоній, робили відбір окремих колоній та пересів їх на скошений агар. Інкубація посівів проводилась за температури 37 °C протягом 24 годин. Після цього проводили ідентифікацію відібраних колоній [48], яка включала: мікроскопію мазків та посів їх на диференційно-діагностичні середовища та тести. Після інкубації посівів за температури 37 °C проводили облік результатів та визначали видову приналежність виділених мікроорганізмів.

Виділення мікроорганізмів роду *Streptococcus (Enterococcus)* проводили з попередньо підготовлених десятикратних розведень біологічного матеріалу, який висівали на тверде диференційно-діагностичне середовище жовчно-ескуліновий агар з азидом натрію. Посіви інкубували за температури 37 °C протягом 24 годин. Проводили підрахунок колоній, після чого здійснювали відбір окремих колоній та пересів їх на скошений агар. Інкубація посівів проводилась за температури 37 °C протягом 24 годин. Ідентифікацію відібраних колоній проводили згідно чинних вимог [3], яка включала: мікроскопію мазків та посів виділених культур на диференційно-діагностичні середовища та тести. Після інкубації посівів за температури 37 °C проводили облік результатів та визначали видову приналежність виділених мікроорганізмів.

Виділення бактерій роду *Bacillus spp.* та грибів роду *Penicillium* проводили за загальноприйнятими методиками [74].

Отриманні дані оброблено статистично за допомогою комп'ютерної програми М.Ехсel 2016 з визначенням середнього арифметичного (M), статистичної помилки середнього арифметичного (m), регресійного та кореляційного аналізів [76].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Залишковий вміст антибактеріальних препаратів у посліді курей птахофабрик України

В період з 2013 року до 2018 року загалом було досліджено 293 проби посліду від здорового продуктивного стада курей. Визначали дві групи препаратів: сульфаніламідні – сульфатіазол, сульфадиметоксин, сульфагуанідін, сульфадізин, сульфамеразин, сульфаметазин, сульфаметоксипіридазин, сульфаметоксазол, сульфаніламід, а також антибіотики – амоксициклін, енрофлоксацин, норфлоксацин, тетрациклін, хлортетрациклін, окситетрациклін, доксициклін, тилозин, еритроміцин, в деяких випадках флорамфенікол.

Як показали результати досліджень практично у 38,6 % пробах посліду курей містилися залишки антибактеріальних препаратів. Основну кількість антибактеріальних препаратів у посліді курей представляли антибіотики, які виявили у 112 пробах курячого посліду, що становило 38,2 % від загальної кількості досліджених проб, та 99 % від загальної кількості позитивних.

Лише в одній пробі посліду було виявлено препарат групи сульфаніламідів – сульфаметазин, що свідчить про те, що лікарі ветеринарної медицини для профілактики інфекційних захворювань птиці віддають перевагу антибіотикам (табл. 3.1).

Аналіз одержаних даних показав, що основною групою антибіотиків, які застосовували курам для профілактики інфекційних захворювань, були тетрацикліни частка яких становила 21,2 % від загальної кількості проб та майже 55 % від кількості позитивних. З препаратів групи тетрацикліну у посліді курей виявлено залишковий вміст доксицикліну, окситетрацикліну, тетрацикліну та хлортетрацикліну. При цьому найбільш поширеним антибіотиком, що виявляли у посліді птиці, був доксициклін, частка якого становила 46,0 % від усіх позитивних проб, а також 84 % серед антибіотиків

групи тетрацикліну. При цьому на другому місці за частотою виявлення у пробах посліду курей були окситетрациклін та тетрациклін, а хлортетрациклін був виявлений лише в одному випадку.

Таблиця 3.1

Залишковий вміст антибактеріальних препаратів у посліді курей, мкг/кг, n=293

Назва препарату	Кількість позитивних проб	Відносно загальної кількості проб, %	Відносно позитивних проб, %	Діапазон концентрацій (min-max), мкг/кг
Доксициклін	52	17,7	46,0	11,0 – 318,0
Окситетрациклін	5	1,7	4,4	30,6 – 84,2
Тетрациклін	4	1,4	3,5	37,9 – 78,4
Хлортетрациклін	1	0,3	0,9	71,7
Енрофлоксацин	39	13,3	34,5	22,0 – 317,0
Норфлоксацин	6	2,0	5,3	37,2 – 116,0
Амоксицилін	2	0,7	1,8	46,0 – 149,0
Флорфенікол	2	0,7	1,8	83,0 – 469,0
Тилозин	1	0,3	0,9	64,2
Сульфаметазин	1	0,3	0,9	20,0

Виявлення препаратів групи тетрацикліну в посліді курей у різному діапазоні залишкових концентрацій свідчить про різні дози та періоди застосування цих препаратів птиці.

На другому місці за частотою виявлення у послід курей були антибіотики групи фторхінолонів, у тому числі енрофлоксацин та норфлоксацин. Частка фторхінолонів у послід курей становила понад 15 %, а від кількості позитивних проб – майже 40 % (див. табл. 3.1).

Як видно з одержаних даних, найчастіше виявляли у посліді курей енрофлоксацин, що підтверджено у 86,7 % від загальної кількості виявлених препаратів групи фторхінолонів, тоді як норфлоксацин було виявлено лише у 13,3 % проб.

Необхідно при цьому також відмітити, що антибіотики групи фторхінолонів в окремих пробах посліду курей знаходилися в значних концентраціях.

Серед антибіотиків групи пеніциліну широкого спектру дії було виявлено амоксицилін лише у двох пробах.

Аналіз посліду курей здорових стад показав наявність у ньому в поодиноких випадках антибіотику групи феніколів – флорфеніколу. При цьому в одній з проб було виявлено досить високий залишковий вміст цього препарату.

Результати досліджень також показали наявність у посліді курей антибіотику групи макролідів – тилозину. Його вміст у посліді птиці був незначний, а цей препарат було виявлено в одній пробі, що свідчить про його спорадичне використання у птахівничих підприємствах для лікування та профілактики інфекційних захворювань птиці.

Крім антибіотиків, у посліді курей було виявлено препарат групи сульфанамідів – сульфаметазин, його залишковий вміст був лише в одній пробі і в незначній концентрації (див. табл. 3.1).

Результати проведених досліджень показали, що послід курей здорових промислових стад містив одночасно залишковий вміст двох антибіотиків: енрофлоксацину та доксицикліну (рис. 3.1). При цьому у посліді, відібраному з пташників виробничих майданчиків № 1; № 3 та № 4, залишковий вміст енрофлоксацину був значно вищий, ніж у пташниках виробничих майданчиків № 2; № 5 та № 6, що свідчить, ймовірно, про різний період каренції цього антибіотику.

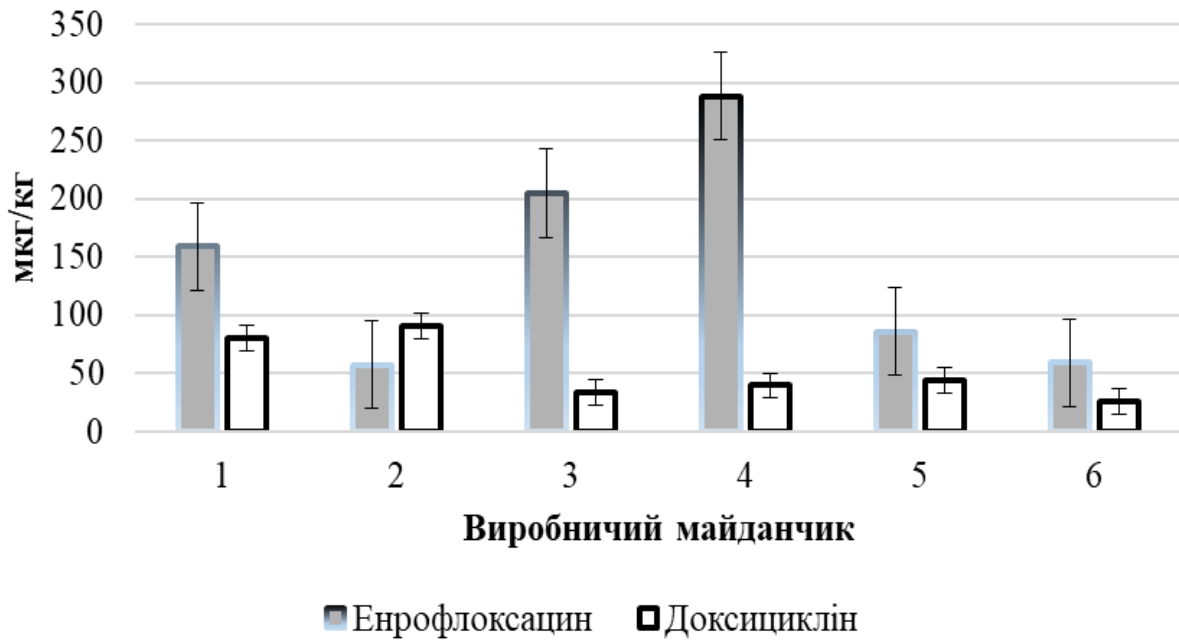


Рисунок 3.1. Залишковий вміст енрофлоксацину та доксицикліну у посліді курей, $M \pm m$, $n=3$

Що стосується залишкового вмісту доксицикліну в посліді курей, то він в усіх випадках був незначний і значно нижчий, ніж енрофлоксацину, що дозволяє допускати певну почерговість застосування цих препаратів птиці.

Така одночасна наявність антибіотиків групи тетрацикліну і фторхінолонів у посліді курей дозволяє також передбачати їх терапевтичне застосування, особливо при сальмонельозі.

Враховуючи, що залишкові кількості ветеринарних препаратів у посліді курей чинними нормативними документами не регламентуються, послід без обмеження використовується для виробництва органічних добрив і надходить у ґрунти, де вище перелічені антимікробні препарати можуть разом з опадами та ґрунтовою вологою проникати у водоносні горизонти і в джерела водопостачання.

Аналіз харчових курячих яєць, відібраних для досліджень у роздрібній мережі, на залишковий вміст антимікробних препаратів показав наявність триметоприму у яйцях, що надійшли в реалізацію від виробника № 4 (табл. 3.2).

У харчових яйцях, одержаних від виробників № 1–3 та № 5 залишків цього антибіотику не виявлено.

Таблиця 3.2

Залишковий вміст препаратів з антимікробним спектром дії у яйцях курячих харчових, мкг/кг, $M \pm m$, $n=4-6$

Виробник	Препарат		
	Триметоприм	Налідиксова кислота	Сульфаніламід
№ 1	не виявлено	$7,33 \pm 0,48$	$47,41 \pm 1,94$
№ 2	не виявлено	$7,90 \pm 0,63$	$169,23 \pm 9,07$
№ 3	не виявлено	$10,10 \pm 0,14$	$99,96 \pm 5,20$
№ 4	$3,50 \pm 0,07$	$20,40 \pm 1,08$	$125,40 \pm 6,01$
№ 5	не виявлено	$105,29 \pm 6,18$	$11,60 \pm 0,89$

Враховуючи небезпечну епізоотичну ситуацію в деяких регіонах України щодо сальмонельозу та інших інфекційних захворюваннях птиці, можна допустити, що триметоприм застосовували з профілактичною метою.

Результати досліджень також свідчать про те, що в яйцях харчових, які надійшли в роздрібну торгівлю на реалізацію від усіх п'яти виробників, було виявлено залишки налідиксової кислоти (див. табл. 3.2).

Найвищий залишковий вміст налідиксової кислоти був виявлений в яйцях харчових, що надійшли на реалізацію від виробника № 5. Її рівень у яйцях харчових, одержаних від виробників № 1; 2; та 3 був майже в 10 разів нижчим, а в яйцях харчових, що надійшли в реалізацію від виробника № 4 – у 5 разів нижчим, ніж у яйцях, що надійшли в реалізацію від виробника № 5.

Як видно з одержаних даних, крім триметоприму та налідиксової кислоти, в яйцях харчових, які надходили в реалізаційну мережу, в усіх пробах було виявлено залишки сульфаніламідів. Останній належить до сульфаніламідних препаратів короткочасної дії.

Аналіз одержаних даних свідчить про те, що більшість виробників харчових яєць використовує у годівлі (напуванні) курей промислових стад антибіотики і сульфаніламідні препарати одночасно. При цьому окремі виробники (№ 4) одночасно застосовують з профілактичною метою курам промислового стада комбінацію двох антибіотиків і сульфаніламідний препарат. І при цьому всі 5 виробників харчових яєць застосовують комбінацію антибіотику і сульфаніламідного препарату, ймовірно, для надійності профілактики сальмонельозу за яким деякі птахофабрики України є неблагополучними.

Таке поєднання декількох препаратів для застосування птиці промислового стада, ймовірно, свідчить про використання або комплексного ветеринарного препарату, або їх комбінування при виготовленні комбікормів чи препаратів для випоювання з водою.

Враховуючи, що вказані антибактеріальні сполуки являють потенційну небезпеку для організму споживачів, їх залишковий вміст у яйцях харчових повинен суворо контролюватися.

Таким чином, одержані результати досліджень свідчать, що найбільш поширеними у птахівництві яєчного напрямку продуктивності є антибіотики групи тетрацикліну (доксидиклін) та фторхінолону, які можуть являти ризик потрапляння до організму споживачів, циркулюючи в зовнішньому середовищі, яке контактує з послідом. Результати даного підрозділу опубліковані у наукових працях [23, 24, 25, 27, 30, 67, 252].

3.2. Залишковий вміст антибіотиків у посліді курей за мезофільного режиму зберігання

Аналіз хімічного складу посліду курей промислового стада показав, що вміст сухої речовини в ньому збільшився протягом періоду зберігання на 6,3 % порівняно з вихідними даними (табл. 3.3), що свідчить про втрату вологи в процесі його зберігання протягом тривалого часу.

Закономірно в пробах посліду від курей промислового стада в процесі зберігання збільшився і рівень золи на 1,5 % порівняно з вихідними даними.

При цьому вміст азоту в посліді курей промислового стада суттєво не знизився, а в перерахунку на суху речовину – навіть дещо зріс, що, ймовірно, може бути пов'язано з певним сповільненням процесів трансформації азотовмісних сполук посліду, які відбуваються з участю ферментів мікроорганізмів.

Таблиця 3.3

Хімічний склад посліду курей промислового стада за мезофільного способу зберігання, %, $M \pm m$, $n=3$

Показник	Період дослідження	
	вихідні дані	через 17 місяців
Суха речовина	17,34 \pm 0,12	23,64 \pm 0,10*
Загальна волога	82,66 \pm 0,31	76,36 \pm 0,06*
Зола	4,35 \pm 0,03	5,87 \pm 0,08*
Азот	1,13 \pm 0,01	1,02 \pm 0,01*

* $p \leq 0,05$ порівняно з контролем

Останнє, ймовірно, може бути зв'язано з наявністю в посліді птиці антибактеріальних препаратів, у тому числі антибіотиків.

У результаті проведених досліджень у пробах посліду курей промислового стада не було виявлено залишків наступних антибіотиків:

енрофлоксацин, норфлоксацин, тетрациклін, хлортетрациклін, доксициклін, тилозин, еритроміцин, а також залишків наступних сульфаніламідів: сульфатіазол, сульфадиметоксин, сульфагуанідин, сульфадіазин, сульфамеразин, сульфаметазин, сульфаметоксипіридазин, сульфаметоксазол та сульфаніламід.

Як показали одержані результати, в посліді курей промислового стада серед антибіотиків були виявлені окситетрациклін, амоксицилін та колістин у комбінації і різній концентрації (табл. 3.4 – 3.8).

Одержані нами дані (табл. 3.4) свідчать, що залишковий вміст окситетрацикліну за наявності колістину та амоксициліну в посліді курей промислового стада, відібраного в торці 1 та торці 2 приміщення, суттєво не відрізнявся між собою і вже через 3 тижні його рівень знизився в 1,6 та в 1,3 раза відповідно, порівняно з вихідною концентрацією.

Таблиця 3.4

Залишковий вміст окситетрацикліну у посліді курей промислового стада під час зберігання, мкг/кг, $M \pm m$, $n=3$ (ОКА)

Період дослідження	Місце відбору проб у пташнику		
	торець 1	центр	торець 2
Вихідна концентрація	317,34 \pm 5,25	1262,70 \pm 35,91	438,52 \pm 9,3
Через 3 тижні	192,04 \pm 2,01*	957,95 \pm 25,47*	330,50 \pm 4,26*
Через 3 місяці	58,46 \pm 2,62*	373,72 \pm 1,71*	74,15 \pm 2,46*
Через 12 місяців	не виявлено	232,5 \pm 6,83*	не виявлено
Через 15 місяців	не виявлено	229,1 \pm 7,05*	не виявлено
Через 17 місяців	не виявлено	56,36 \pm 3,18*	не виявлено

Примітка: * – $p \leq 0,05$ порівняно з вихідною концентрацією; ОКА тут і далі – одночасна наявність окситетрацикліну, колістину і амоксициліну

Аналогічна закономірність спостерігалась і через 3 місяці зберігання посліду в мезофільних умовах, а саме вміст окситетрацикліну знизився в

посліді, відібраному в торцях приміщення, в 5,4 та 5,9 раза відповідно порівняно з вихідною концентрацією, та в 3,3 і 4,5 раза відповідно порівняно з аналогічними даними через 3 тижні зберігання.

У подальшому, як видно з даних табл. 3.4, через 12 місяців залишків окситетрацикліну у вище вказаних пробах посліду не виявляли. Це, ймовірно, свідчить про його повний розпад на складові компоненти, які не підлягають ідентифікації методом рідинної хроматографії.

Зовсім інша динаміка зниження залишкового вмісту окситетрацикліну за наявності колістину та амоксициліну в посліді курей була відмічена за умов мезофільного режиму з вихідною концентрацією, яка була виявлена в центрі пташника. Так, залишковий вміст окситетрацикліну в посліді курей знижувався в цьому випадку через 3 тижні в 1,3 раза, а через 3 місяці – в 3,4 раза порівняно з вихідною концентрацією і в 2,6 раза порівняно з попередніми даними.

Через 12 і навіть 15 місяців зберігання посліду в умовах мезофільного режиму з вихідною концентрацією окситетрацикліну, яка виявлена в пробах, відібраних у центрі пташника, його вміст знизився в 5,4 – 5,5 раза, що свідчить про деяку стабілізацію процесу його розпаду в цей період. Однак вже через 17 місяців зберігання посліду залишковий вміст окситетрацикліну в ньому знизився в 22,4 раза порівняно з вихідною концентрацією.

Останнє свідчить про те, що зниження залишкового вмісту антибіотика тетрациклінової групи, такого, як окситетрациклін у посліді курей за мезофільного режиму зберігання відбувається прямо пропорційно його вихідній концентрації і тривалості зберігання.

Враховуючи, що окситетрациклін продукує *S. rimosus*, який належить до ґрунтової мікрофлори, можна допускати, що цей мікроорганізм в умовах недостатньої аерації, яка відмічається в товщі посліду, а також за наявності антибіотиків пеніцилінового ряду (амоксицилін) та поліміксинів (колістин) свою життєдіяльність не продовжує. Тому, ймовірно, виявлений у посліді окситетрациклін, був ендогенного походження і при зберіганні посліду за мезофільного режиму розкладався.

Таким чином, можна зробити висновок, що чим вищий залишковий вміст окситетрацикліну в посліді курей, тим більше часу необхідно для його розпаду при зберіганні посліду за мезофільного режиму.

Аналіз динаміки залишкового вмісту амоксициліну в посліді курей промислового стада на тлі залишкового вмісту окситетрацикліну і колістину при зберіганні в умовах мезофільного режиму показав, що в пробах, відібраних у торцях пташника, знаходилась мінімальна концентрація цього антибіотика, тоді як у центрі пташника – його вміст перевищував її майже в 10 разів, що пов'язано з особливостями виділення посліду птицею у цьому місці (табл. 3.5).

Незважаючи на вихідну концентрацію амоксициліну, через 3 тижні зберігання у посліді, відібраного в торцях пташника, спостерігалось зростання рівня цього антибіотика в 2,6 та 1,6 раза, а в посліді, відібраному у центрі – лише тенденція до збільшення вмісту. Характерно, що за наявності окситетрацикліну та колістину найбільш інтенсивне збільшення вмісту амоксициліну відмічалось у пробах з мінімальною його концентрацією, тоді як у пробах посліду, відібраних в центрі приміщення, це зростання було незначне.

Таблиця 3.5

Вміст амоксициліну в посліді курей промислового стада під час зберігання, мкг/кг, $M \pm m$, $n=3$ (ОКА)

Період дослідження	Місце відбору проб у пташнику		
	торець 1	центр	торець 2
Вихідна концентрація	12,22 \pm 0,37	121,96 \pm 1,39	29,57 \pm 0,54
Через 3 тижні	31,87 \pm 1,65*	128,59 \pm 1,65*	46,16 \pm 2,36*
Через 3 місяці	42,85 \pm 1,88*	149,71 \pm 3,63*	52,32 \pm 2,31*
Через 12 місяців	121,30 \pm 4,33*	261,40 \pm 12,54*	122,50 \pm 4,20*
Через 15 місяців	194,80 \pm 21,48*	281,00 \pm 14,20*	186,20 \pm 9,24*
Через 17 місяців	322,30 \pm 15,03*	337,30 \pm 29,36*	276,30 \pm 10,35*

* – $p \leq 0,05$ порівняно з вихідною концентрацією

Аналогічна закономірність щодо збільшення рівня амоксициліну за наявності окситетрацикліну та колістину в пробах посліду курей продовжувала спостерігатися і через 3 місяці його зберігання за мезофільного режиму. При цьому в посліді, відібраному в торцях пташника, залишковий вміст амоксициліну збільшився у 3,5 та 1,8 раза, а в центрі – на 23 % порівняно з вихідним вмістом.

Через 12 місяців зберігання посліду курей промислового стада в умовах мезофільного режиму за наявності окситетрацикліну та колістину залишковий вміст амоксициліну збільшився у 2,8 та 2,3 раза у пробах, відібраних у торцях, і в 1,7 раза – в пробах, відібраних у центрі пташника, порівняно з аналогічними даними через 3 місяці зберігання.

Аналіз залишкового вмісту амоксициліну на тлі наявності окситетрацикліну та колістину в посліді курей промислового стада через 15 місяців зберігання показав аналогічну тенденцію в усіх пробах. Так, рівень амоксициліну у посліді, відібраного в торцях пташника, зріс у 1,6 та 1,5 раза відповідно порівняно з аналогічними даними через 12 місяців; у 4,5 та 3,6 раза відповідно порівняно з аналогічними даними через 3 місяці зберігання.

Залишкова концентрація амоксициліну в посліді курей промислового стада, відібраного в центрі пташника, збільшилася у цей же період на 7 % та в 1,9 раза відповідно, порівняно з даними через 3 та 12 місяців зберігання.

Збільшення терміну зберігання посліду курей промислового стада, забрудненого амоксициліном, до 17 місяців спричинило подальше накопичення цього антибіотика за наявності окситетрацикліну та колістину. Причому у посліді курей, який відбирали в торцях пташника, його рівень перевищував аналогічні показники через 15; 12 та 3 місяці зберігання відповідно в 1,6 та 1,5 раза; 2,6 та 2,3 раза; 7,5 та 5,3 раза. Така ж закономірність відмічалась і щодо зміни концентрації амоксициліну в посліді курей промислового стада, відібраного в центрі пташника, де його рівень через 15; 12 та 3 місяці зберігання збільшувався на 20 %; 30 % і в 2,2 рази відповідно.

Одержані дані свідчать про те, що в посліді курей, забрудненого одночасно окситетрацикліном, колістином і амоксициліном, концентрація останнього не лише не знижувалась у процесі зберігання в умовах мезофільного режиму, а й навпаки, безперервно зростала, навіть до 17 місяця зберігання.

Такі дані свідчать про те, що на фоні пригнічення більшості видів кишкової мікрофлори, яка належить до патогенної, умовно патогенної, а також до симбіотичної, гриби, особливо представники роду *Penicillium*, у тому числі *Penicillium chrysogenum*, який належить до ґрунтової мікрофлори і широко розповсюджений у навколишньому середовищі, здатні продовжувати свою життєдіяльність на субстраті, яким є послід курей [145].

Останнє пояснює не лише відсутність розпаду амоксициліну у пробах посліду від курей промислового стада, в посліді яких одночасно виявляли залишковий вміст амоксициліну, окситетрацикліну і колістину, але й значне збільшення концентрації амоксициліну протягом періоду зберігання посліду курей.

Таблиця 3.6

Вміст амоксициліну у посліді півнів і курей ремонтного стада під час зберігання, мкг/кг, $M \pm m$, $n=3$

Період дослідження	Ремонтне стадо	
	півні (А)	кури (КА)
Вихідна концентрація	19,45±0,19	28,94±0,99
Через 3 тижні	не виявлено	32,6±0,58
Через 3 місяці	не виявлено	44,46±2,16*
Через 12 місяців	не виявлено	31,9±1,05
Через 15 місяців	не виявлено	30,8±0,95
Через 17 місяців	не виявлено	28,6±2,02

Примітка: * – $p \leq 0,05$ порівняно з вихідною концентрацією; КА – наявність одночасно колістину і амоксициліну, А – амоксицилін

Як показав аналіз одержаних результатів досліджень, у посліді півнів ремонтного стада з антибіотиків був виявлений лише амоксицилін, тоді як сульфаніламідних препаратів не ідентифіковано.

Залишковий вміст амоксициліну у посліді півнів ремонтного стада вже зникав через 3 тижні його зберігання за мезофільного режиму і не виявлявся протягом всього періоду досліджень (табл. 3.6), що вказує на його ендогенне походження, а також здатність розкладатися в зовнішньому середовищі.

Аналіз посліду курей ремонтного стада на залишковий вміст антибіотиків показав наявність одночасно амоксициліну та колістину.

Залишковий вміст амоксициліну в посліді курей ремонтного стада, практично коливався на одному рівні протягом всього періоду його зберігання.

Виявлені в посліді курей промислового і ремонтного стад антибіотики свідчать, ймовірно, про їх терапевтичне призначення. Однак період виведення з організму вказаних антибіотиків, особливо в комбінації, виявився дещо подовжений, що могло впливати на мікробний фон самого посліду, про що і свідчать вище наведені результати досліджень.

Враховуючи, що одночасно з амоксициліном у посліді курей ремонтного стада було виявлено колістин, можна допустити, що гриби роду *Penicillium*, які знаходилися у посліді курей, хоча й продукували антибіотик, однак менш активно, ніж у випадку наявності одночасно окситетрацикліну, колістину та амоксициліну, що було характерно для посліду курей промислового стада (див. табл. 3.5).

Така різниця у накопиченні амоксициліну протягом періоду зберігання у посліді курей промислового і ремонтного стад, ймовірно, пояснюється бактеріостатичною дією окситетрацикліну на мікрофлору посліду за наявності одночасно амоксициліну та колістину. У випадку без застосування окситетрацикліну, залишковий вміст якого не було виявлено в посліді курей ремонтного стада, дія амоксициліну за наявності колістину на бактеріальну мікрофлору посліду, ймовірно, проявлялася менше, що сприяло виникненню

видової конкуренції і незначному продукуванню амоксициліну грибами, що належать до ґрунтової мікрофлори [147].

У випадку наявності у посліді півнів ремонтного стада лише амоксициліну, інша мікрофлора, яка до цього антибіотику не чутлива, могла створити конкуренцію грибам, які здатні забезпечувати продукцію цього вторинного метаболіту у посліді курей, а його залишки, що виділялись з екскрементами птиці, розклалися в навколишньому середовищі протягом 3 тижнів.

Аналіз залишкового вмісту колістину в посліді курей промислового стада на фоні наявності амоксициліну та окситетрацикліну, свідчить, що його накопичення у різних частинах приміщення було майже однаковим (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Вміст колістину в посліді курей промислового стада під час зберігання, мкг/кг, $M \pm m$, $n=3$ (ОКА)

Період дослідження	Місце відбору проб у пташнику		
	торець 1	центр	торець 2
Вихідна концентрація	57,71±0,91	77,50±1,14	52,87±0,82
Через 3 тижні	80,95±1,95*	84,87±1,24	78,35±2,56*
Через 3 місяці	48,34±2,47	50,99±2,43*	48,54±2,85
Через 12 місяців	43,40±0,73*	87,00±1,46*	78,40±2,05*
Через 15 місяців	252,10±20,02*	286,36±21,43*	278,10±16,07*
Через 17 місяців	261,60±9,15*	281,00±29,34*	207,80±15,71*

Примітка: * – $p \leq 0,05$ порівняно з вихідною концентрацією

Через 3 тижні зберігання за мезофільного режиму за наявності окситетрацикліну та амоксициліну вміст колістину в посліді курей, відібраного в торцях приміщення, зріс на 29 та 32 % відповідно, а в центрі пташника – на 9 % порівняно з вихідною концентрацією.

Через 3 місяці зберігання у посліді курей промислового стада вміст колістину знизився в усіх пробах в 1,6–1,7 раза порівняно з аналогічними даними через 3 тижні зберігання і майже наближався до вихідної концентрації.

Через 12 місяців зберігання посліду вміст колістину в ньому у більшості випадків повернувся до рівня, який був зареєстрований через 3 тижні зберігання, за виключенням проби, відібраної в торці 1 пташника, де його вміст продовжував знижуватись.

Особливий інтерес являють дані щодо залишкового вмісту колістину за наявності окситетрацикліну та амоксициліну в посліді курей промислового стада через 15 місяців зберігання за мезофільних умов.

Концентрація колістину за даних умов у посліді курей, відібраного в торцях приміщення, в цей період зросла в 4,3 та 5,3 раза, а в центрі – в 3,7 раза порівняно з вихідними даними, і відповідно у 5,8; 3,5 і 3,3 раза – порівняно з даними через 12 місяців зберігання (див. табл. 3.7).

Через 17 місяців зберігання посліду курей промислового стада за мезофільного режиму концентрація колістину в ньому за наявності окситетрацикліну та амоксициліну практично залишалася на попередньому рівні, що, ймовірно, свідчить про виснаження поживного середовища, необхідного для росту і синтезу антибіотику мікроорганізмами-продуцентами.

Таке різке зростання вмісту колістину в посліді курей промислового стада протягом періоду зберігання за мезофільного режиму свідчить, ймовірно, про накопичення продукту життєдіяльності спороутворюючої палички *Bacillus poluxa* [119] у процесі тривалого зберігання посліду, незважаючи на наявність у посліді одночасно амоксициліну і окситетрацикліну. Ймовірно, *Bacillus poluxa* в даному випадку набула антибіотикорезистентності до окситетрацикліну та амоксициліну і продовжувала продукцію колістину на поживному середовищі, яким був послід, майже до 17 місяців зберігання.

Виявлення залишкового вмісту колістину у посліді курей ремонтного стада відбувалося за наявності амоксициліну. На цьому фоні відмічали зниження концентрації колістину в умовах мезофільного режиму зберігання

через 3 тижні та через 3 місяці майже в 1,5 раза порівняно з вихідною концентрацією (табл. 3.8).

Аналіз вмісту колістину в посліді курей ремонтного стада через 12 місяців зберігання за мезофільного режиму показав, що його концентрація досягла вихідного рівня.

Зберігання посліду в умовах мезофільного режиму протягом 15 місяців за наявності амоксициліну сприяло накопиченню вмісту колістину в посліді курей ремонтного стада, про що свідчить збільшення його концентрації у 1,6 раза, порівняно з вихідними даними, та в 1,5 раза порівняно з аналогічними даними через 12 місяців зберігання.

Таблиця 3.8

Вміст колістину в посліді курей ремонтного стада під час зберігання, мкг/кг, $M \pm m$, $n=3$ (КА)

Період дослідження	Ремонтне стадо кури
Вихідна концентрація	91,69 \pm 1,60
Через 3 тижні	63,10 \pm 1,60*
Через 3 місяці	62,20 \pm 0,83*
Через 12 місяців	97,40 \pm 1,47*
Через 15 місяців	151,60 \pm 11,31*
Через 17 місяців	205,67 \pm 15,60*

Примітка: * – $p \leq 0,05$ порівняно з вихідною концентрацією

Закономірність щодо збільшення вмісту колістину в посліді курей ремонтного стада зберігалась і до 17 місяця зберігання. У цей період концентрація даного антибіотику перевищувала вихідний рівень у 2,2 раза, а вміст через 15 місяців зберігання – на 26 %.

Одержані дані свідчать про можливе продовження продукування антибіотику колістину бактерією *Bacillus polytuxa* у посліді курей, яка, ймовірно, виявилася нечутливою як до амоксициліну, так і до комбінації

окситетрацикліну з амоксициліном, що були виявлені у посліді курей одночасно з колістином.

Наявність цієї ґрунтової бактерії в посліді курей пояснюється використанням кормів, які могли бути контаміновані цією бактерією в процесі вирощування, заготівлі, зберігання, а також підстилки рослинного походження [121].

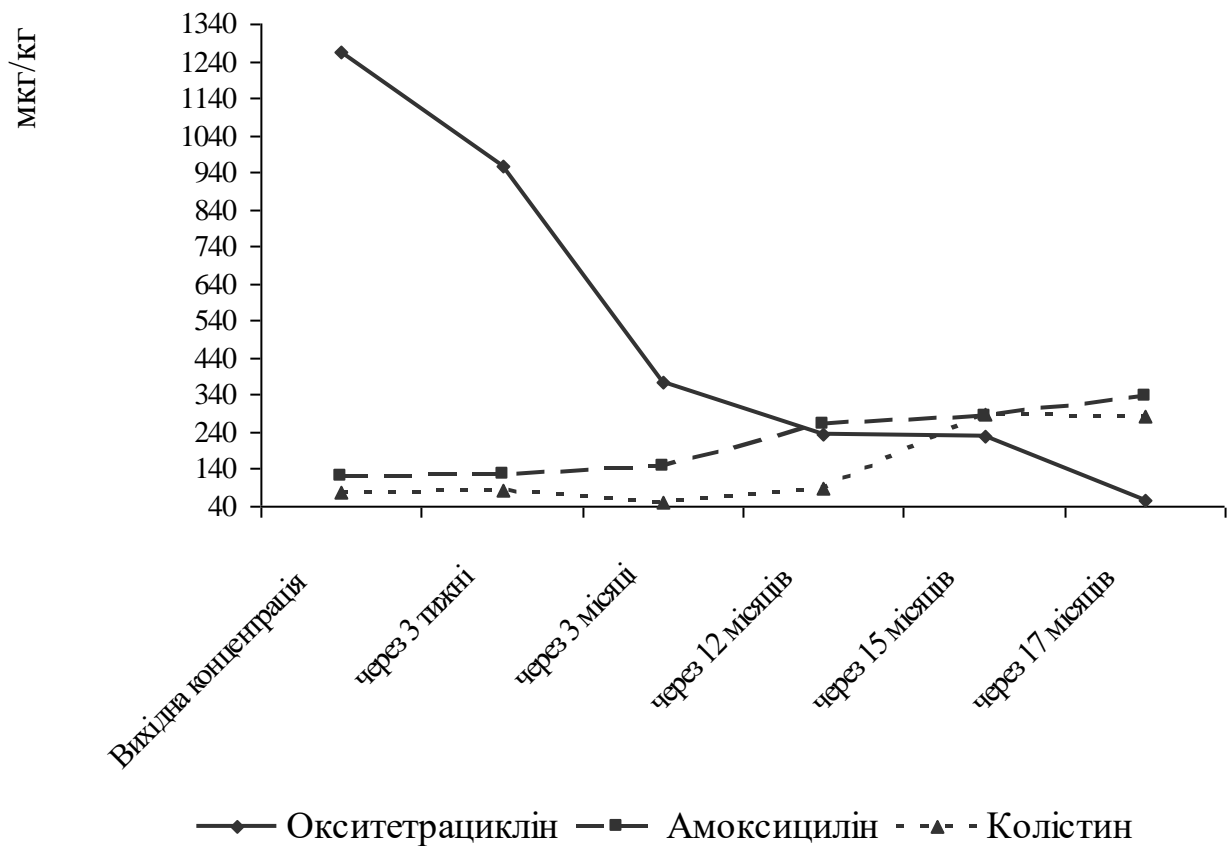


Рисунок 3.2. Динаміка вмісту трьох антибіотиків у посліді курей промислового стада за мезофільного способу зберігання

Вказана бактерія виявляється як в ґрунті, так і на коренях рослин, оскільки здатна фіксувати азот, а за наявності поживного середовища, такого як послід, – продовжує свою життєдіяльність з накопиченням у субстраті вторинних продуктів метаболізму, до яких відноситься і колістин.

Для підтвердження вище наведеного припущення був проведений бактеріологічний аналіз посліду курей, в якому виявлено залишковий вміст антибіотиків.

Результати досліджень узгоджуються з одержаними даними щодо динаміки накопичення антибіотиків у посліді курей за його зберігання в мезофільних умовах і підтверджують їх екзогенне походження – за рахунок мікроорганізмів-продуцентів.

Так, у посліді курей ремонтного стада було виявлено мікроорганізми, які належать до роду *Bacillus spp.* у кількості $9,0 \times 10^2$ КУО/г, що підтверджено даними табл. 3.8, тоді як грибів роду *Penicillium* – не виявлено, що також узгоджується з даними табл. 3.6.

У двох пробах посліду курей промислового стада виявлено колонії, характерні для *Bacillus spp.* та *Penicillium*, в першому зразку кількість бактерій роду *Bacillus spp.* становила $2,0 \times 10^1$ КУО/г, а грибів роду *Penicillium* – $1,0 \times 10^1$ КУО/г, в другому зразку виявили *Bacillus spp.* у кількості $3,0 \times 10^2$ КУО/г, а також *Penicillium* чисельністю $1,0 \times 10^1$ КУО/г, що узгоджується з динамікою накопичення колістину та амоксициліну в посліді курей (див. табл. 3.5, 3.7).

Виявлення в посліді курей бактерій роду *Bacillus spp.* свідчить про те, що в товщі посліду за його зберігання в умовах мезофільного режиму створюються задовільні умови для розмноження і росту цього факультативного анаероба, здатного до нітратредукції азотовмісних сполук, які є в посліді птиці в достатній кількості.

Аналіз динаміки залишкового вмісту окситетрацикліну, амоксициліну та колістину у посліді курей за мезофільного режиму зберігання свідчить, що вміст амоксициліну за наявності окситетрацикліну та колістину у посліді за тривалого періоду зберігання зростає (рис. 3.2), особливо через 3 місяці зберігання.

Суттєве зростання вмісту колістину в посліді курей за наявності окситетрацикліну і амоксициліну відмічено починаючи з 12 місяця зберігання за мезофільного режиму.

Зовсім по-іншому змінюється концентрація амоксициліну в посліді курей за наявності лише колістину (рис. 3.3) протягом тривалого періоду зберігання, а саме залишковий вміст цього антибіотику стабільно знаходиться в межах вихідного рівня.

Вміст колістину в посліді курей як у комбінації з окситетрацикліном та амоксициліном, так і в комбінації з амоксициліном зростає протягом періоду зберігання, що вказує, ймовірно, на його синтез мікроорганізмами-продуцентами [121].

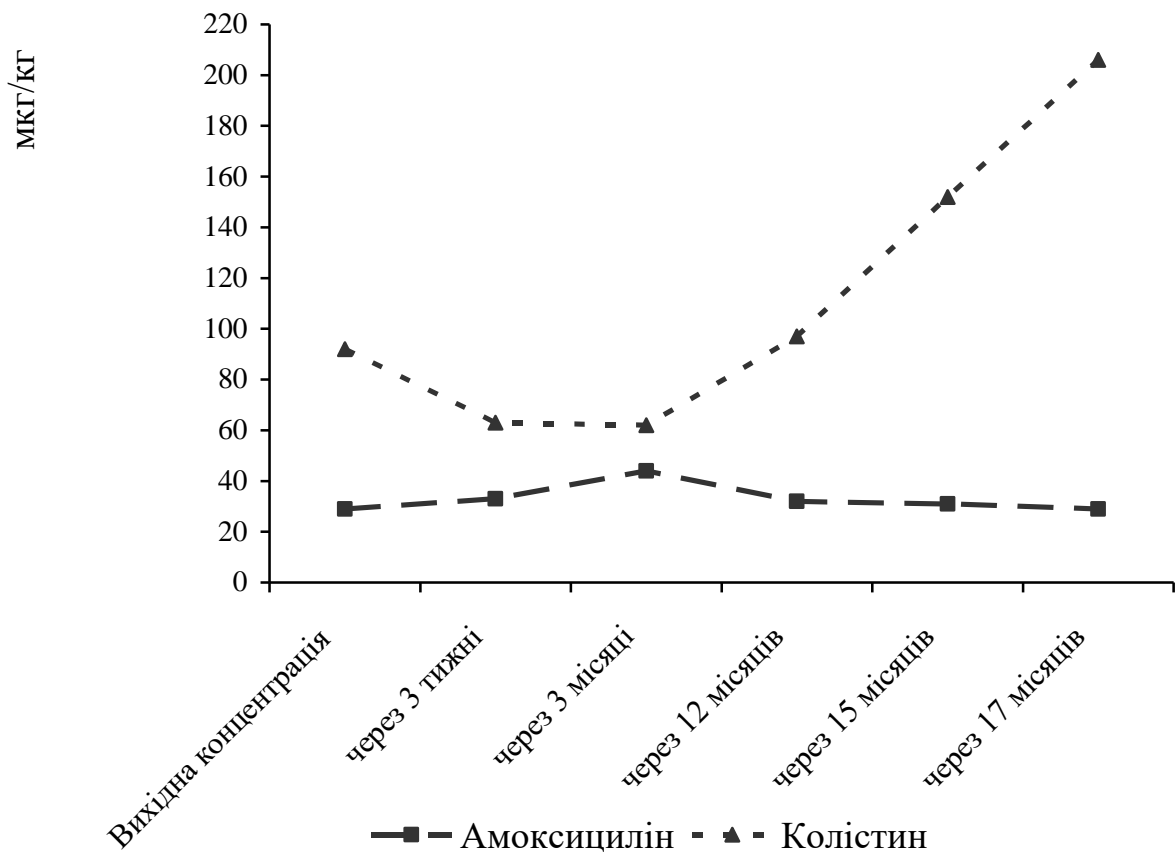


Рисунок 3.3. Динаміка вмісту комбінації двох антибіотиків у посліді курей промислового стада за мезофільного способу зберігання

Таким чином, ґрунтуючись на одержаних результатах досліджень, можна вважати, що вміст антибіотиків у посліді курей за зберігання його в мезофільних умовах залежить від наступних факторів:

- вихідної концентрації антибіотику в посліді;

- наявності інших антибіотиків у посліді;
- способу і тривалості зберігання посліду;
- контамінації посліду мікроорганізмами, здатними продукувати антибіотики.

Результати даного підрозділу опубліковані у наукових працях [26, 28, 29, 252].

3.3. Клінічний стан та гематологічні показники курей за дії доксицикліну

Як показали результати досліджень параметрів мікроклімату, у приміщенні для курей протягом всього періоду утримання температура повітря знаходилася в межах зони комфорту.

При цьому відносна вологість коливалася в межах 69,31–72,22 %, а концентрація аміаку у повітрі не перевищувала ГДК для пташників (табл. 3.9).

Враховуючи, що поголів'я курей, яке утримувалось у кліткових батареях розміщених в умовах клініки факультету ветеринарної медицини НУБіП України, було незначне, а система вентиляції в приміщенні використовувалась з механічною тягою, суттєвих відхилень параметрів мікроклімату, які б виходили поза межі рекомендованих нормативів, протягом дослідів не зареєстровано.

Таблиця 3.9

Параметри мікроклімату у приміщенні для утримання курей, $M \pm m$, $n=30$

Період дослідження	Температура повітря, ° C	Відносна вологість повітря, %	Аміак, мг/м ³
I декада	19,01±1,62	69,31±2,60	5,30±1,20
II декада	20,01±1,29	70,33±1,45	4,00±0,55
III декада	19,89±1,01	72,22±3,50	6,39±1,42

Таким чином, можна вважати, що поголів'я курей-несучок, які використані в науковому експерименті, утримувалось згідно чинних вимог.

Одержані в попередньому науковому експерименті дані дають підставу вважати, що між залишковим вмістом антибіотиків у посліді і тканинах та продукції курей може бути певна залежність, за якою можна прогнозувати наявність чи відсутність залишків антибіотиків у яйцях та посліді.

При цьому надходження антибіотиків в організм курей може відображатися на показниках, що характеризують клінічний стан, метаболічний статус та продуктивність птиці, що, в свою чергу, визначає здатність організму до адаптації та детоксикації препаратів в організмі, а також до їх елімінації з екскрементами та продукцією, у тому числі яйцями.

Як видно з одержаних даних, впоювання курам промислового стада антибіотику групи тетрацикліну – доксицикліну в терапевтичній дозі протягом 7 діб суттєво впливало на споживання води та комбікорму (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Споживання води та корму курми за терапевтичної дози доксицикліну,
n=10**

Група	Споживання води, мл/голову за добу	Споживання комбікорму, г/голову за добу
	За період впоювання антибіотика (1-7 доба)	
Контрольна	216,21±18,21	99,28±6,62
Дослідна	157,78±25,50	70,00±10,31*
	За період після впоювання антибіотика (8-30 доба)	
Контрольна	251,73±4,18	127,26±1,19
Дослідна	232,65±4,28*	108,04±1,29*
	В середньому за період виведення доксицикліну з організму	
Контрольна	235,60±5,60	116,84±2,72
Дослідна	208,24±8,47*	96,97±3,77*

* $p \leq 0,05$ порівняно з контролем

Так, споживання води курами промислового стада протягом періоду застосування їм доксицикліну в терапевтичній дозі мало тенденцію до зниження, що може бути пов'язано з наявністю антибіотика у воді для напування, яке змінювало органолептичні властивості води, у тому числі її смак. Останнє пов'язано з характерною властивістю антибіотиків групи тетрацикліну, а саме здатністю проявляти гіркий смак.

Надходження доксицикліну в організм курей промислового стада спричиняло також зниження споживання комбікорму в середньому на 29,5 % порівняно з птицею контрольної групи (див. табл. 3.10), що пов'язано з підвищеним навантаженням травної системи доксицикліном.

Після припинення впоювання курам промислового стада доксицикліну в терапевтичній дозі, споживання води значно зросло, але не досягало рівня птиці контрольної групи, де ця кількість була вищою на 7,6 %.

Споживання комбікорму курми дослідної групи після припинення застосування доксицикліну також дещо зросло, однак було нижчим ніж у птиці контрольної групи на 15,0 %, що, певною мірою, свідчить про стабілізацію процесів травлення у курей при зниженні концентрації антибіотику у тканинах організму.

Аналіз споживання води курми промислового стада, яким застосовували доксициклін, показав, що за весь період виведення доксицикліну з організму воно було нижчим на 11,6 %, ніж за аналогічний період у контролі.

Високопродуктивна птиця яєчного напрямку продуктивності, до якої належить крос Хай-лайн білий, досить чутлива до змін умов годівлі та напування, у тому числі тих, що відбувалися під впливом доксицикліну.

Як видно з даних табл. 3.11, маса тіла курей-несучок до впоювання антибіотику вірогідно не відрізнялась між групами, а птиця була клінічно здоровою, про що свідчить її температура тіла.

Застосування доксицикліну курам промислового стада в терапевтичній дозі вже на 7 добу сприяло зниженню їх маси на 19,6 % відносно контролю при температурі тіла, яка знаходилася в межах фізіологічних величин, що

узгоджується з даними споживання комбікорму та води в цей період (див. табл. 3.10).

Таблиця 3.11

**Маса і температура тіла курей за терапевтичної дози доксицикліну,
M±m, n=6**

Група	Показник	
	маса тіла, г	температура тіла, °C
До застосування антибіотика		
Контрольна	1516,00±93,36	41,40±0,20
Дослідна	1426,33±30,71	41,57±0,16
На 7 добу застосування антибіотика		
Контрольна	1812,00±86,89	41,43±0,24
Дослідна	1457,17±61,44*	41,20±0,08
На 10 добу після припинення застосування антибіотика		
Контрольна	1455,33±80,98	41,63±0,26
Дослідна	1556,17±58,35	41,03±0,22

* $p \leq 0,05$ порівняно з контролем

Це свідчить про зниження надходження та засвоєння поживних речовин корму і трансформації їх у тканини тіла курей за значного навантаження антибіотиком групи тетрацикліну – доксицикліном.

У кінці періоду виведення з організму доксицикліну маса тіла курей дослідної групи суттєво зросла і практично досягла аналогічних показників у птиці контрольної групи, що свідчить про стабілізацію показників метаболізму у тканинах курей за відсутності навантаження антибіотиком.

Незважаючи на зменшення маси тіла курей дослідної групи, якій застосовували доксициклін у терапевтичній дозі, морфологічні показники яєць знаходилися на рівні птиці контрольної групи (табл. 3.12).

Так, маса яєць, шкаралупи, білка та жовтка у курей дослідної групи перед вполюванням доксицикліну в терапевтичній дозі знаходилась на рівні

контролю, що підтверджує зроблений висновок раніше про те, що птиця була клінічно здоровою.

Таблиця 3.12

**Морфологічні показники яєць курей за терапевтичної дози доксицикліну,
г, $M \pm m$, $n = 6$**

Група	Маса			
	яйце	шкаралупа	білок	жовток
	До застосування антибіотика			
Контрольна	64,79 \pm 0,59	9,36 \pm 0,29	36,19 \pm 0,37	19,24 \pm 0,43
Дослідна	66,32 \pm 1,50	9,40 \pm 0,48	37,83 \pm 0,87	19,09 \pm 1,06
	На 7 добу застосування антибіотика			
Контрольна	66,34 \pm 2,10	10,59 \pm 0,31	37,92 \pm 1,82	17,83 \pm 0,69
Дослідна	66,16 \pm 1,05	10,75 \pm 0,21	37,60 \pm 1,03	17,82 \pm 0,71
	На 10 добу після припинення застосування антибіотика			
Контрольна	66,49 \pm 0,77	10,25 \pm 0,21	37,13 \pm 0,63	19,11 \pm 0,32
Дослідна	65,96 \pm 0,96	10,21 \pm 0,24	37,81 \pm 1,08	17,94 \pm 0,39

Визначення морфологічних показників яєць курей-несучок дослідної групи в кінці періоду вживання доксицикліну показало, що маса яєць, жовтків, білків та шкаралупи у птиці дослідної групи була на рівні контролю, що в умовах зниженого надходження в організм поживних речовин з комбікормом та води свідчить про синтез компонентів яйця за рахунок тканин власного тіла. Останнє підтверджено зниженням маси тіла птиці за періодами дослідів.

Суттєвих змін маси окремих морфологічних показників яєць у курей дослідної групи, порівняно з контролем, за дії доксицикліну не виявлено, що свідчить про незначний вплив цього антибіотику на морфологічні характеристики яєць.

Як видно з результатів досліджень, одержаних при аналізі гематологічних показників курей-несучок до застосування антибіотику, птиця була клінічно здоровою. Це підтверджено кількістю еритроцитів та вмістом гемоглобіну в крові курей дослідної та контрольної груп, які знаходилися в межах фізіологічних коливань та не відрізнялися між групами птиці (табл. 3.13).

Кількість тромбоцитів у крові та гематокритна величина у птиці контрольної та дослідної груп також знаходилися в межах нормативного значення для даного виду тварин.

Таблиця 3.13

**Гематологічні показники курей-несучок до застосування доксицикліну,
M±m, n = 5-6**

Показник		Група	
		контрольна	дослідна
Гемоглобін, г/л		89,57±1,45	93,55±5,28
Гематокрит, %		33,66±0,36	36,51±1,79
Еритроцити, Т/л		2,91±0,19	3,05±0,15
Тромбоцити, Г/л		43,53±2,55	46,38±4,83
Лейкоцити, Г/л		63,40±4,60	66,53±4,72
Лейкограма	Гетерофіли	43,67±4,59	31,50±4,22
	Еозинофіли	2,00±0,58	1,50±0,34
	Базофіли	2,33±1,33	1,33±0,21
	Моноцити	3,33±0,88	2,33±0,33
	Лімфоцити	52,00±5,72	62,67±3,63

Одним з основних показників, що свідчить про напруженість неспецифічного імунітету у курей, є кількість лейкоцитів та їх субпопуляцій у периферичній крові. Як видно з одержаних даних, кількість лейкоцитів у курей дослідної та контрольної груп була в межах, характерних для клінічно здорових курей і не відрізнялася між собою.

За співвідношенням гетерофілів та еозинофілів, як активних фагоцитів у периферичній крові, кури-несучки дослідної групи не відрізнялися від контролю. Співвідношення базофілів у крові курей дослідної і контрольної груп також свідчить про відсутність патологічних процесів у тканинах курей, пов'язаних з запаленням та іншими патологіями.

Співвідношення моноцитів, як важливих попередників макрофагів, у периферичній крові курей дослідної і контрольної груп до застосування антибіотику знаходилось також на одному рівні. Чисельність лімфоцитів, які відповідають за клітинну та гуморальну ланки імунітету організму, у курей обох груп була в межах фізіологічних значень і вірогідно не відрізнялась між собою.

Таким чином, одержані результати досліджень вказують на відсутність порушень клінічного стану організму курей дослідної та контрольної груп перед застосуванням доксицикліну.

Застосування доксицикліну карам-несучкам у терапевтичній дозі протягом 7 діб вірогідно не впливало на концентрацію гемоглобіну в крові, що узгоджується з кількістю еритроцитів та гематокритною величиною крові курей порівняно з аналогічними показниками у птиці контрольної групи (табл. 3.14).

Кількість тромбоцитів як клітин, що забезпечують функцію згортання крові, у курей дослідної групи за дії доксицикліну залишалася на рівні контролю і була характерною для клінічно здорової птиці.

Випоювання курам дослідної групи доксицикліну в терапевтичній дозі вірогідно не впливало на кількість лейкоцитів у периферичній крові курей дослідної групи порівняно з контролем, що вказує на відсутність патологічного процесу в організмі птиці.

Змін співвідношення у крові курей дослідної групи окремих субпопуляцій лейкоцитів за дії доксицикліну, а саме гетерофілів, еозинофілів, базофілів та лімфоцитів також не відмічали, за виключенням моноцитів.

Співвідношення моноцитів у периферичній крові курей дослідної групи була на 3,2 % в середньому вищою порівняно з контролем, що не виходило за межі фізіологічних значень для даного виду птиці.

Таблиця 3.14

**Гематологічні показники курей на 7 добу застосування доксицикліну,
M±m, n= 5-6**

Показник		Група	
		контрольна	дослідна
Гемоглобін, г/л		63,33±3,43	71,90±3,47
Гематокрит, %		26,07±1,07	27,23±0,99
Еритроцити, Т/л		2,34±0,09	2,44±0,28
Тромбоцити, Г/л		23,20±8,20	42,74±8,13
Лейкоцити, Г/л		61,63±12,11	69,35±9,37
Лейкограма	Гетерофіли	38,33±3,38	36,33±2,09
	Еозинофіли	1,00±0,00	2,67±0,42
	Базофіли	2,00±,10	2,33±0,21
	Моноцити	3,00±1,15	6,17±0,60*
	Лімфоцити	55,67±2,73	56,33±3,50

* $p \leq 0,05$ порівняно з контролем

Однак таке збільшення відсотку моноцитів у крові курей за дії доксицикліну, ймовірно, може бути пов'язано з процесами детоксикації доксицикліну в тканинах організму.

Таким чином, одержані результати досліджень дають підставу вважати, що за показниками еритроцито- та лейкоцитопоезу можна оцінити стан курей-несучок як клінічно здорові.

Однак застосування антибіотику групи тетрацикліну в терапевтичній дозі птиці, з високою продуктивністю може мати негативні наслідки віддаленої дії.

Так, через 10 діб після припинення застосування доксицикліну курам-несучкам змін показників еритроцитопоезу таких як концентрація гемоглобіну і кількість еритроцитів, порівняно з контролем, не відмічали (табл. 3.15).

Значення гематокриту крові курей дослідної групи також було на рівні контролю, що свідчить про оптимальне співвідношення формених елементів до плазми крові.

Чисельність тромбоцитів у курей дослідної групи через 10 діб після застосування доксицикліну в терапевтичній дозі залишалася на рівні контролю.

При цьому слід відмітити деяку тенденцію до зменшення кількості лейкоцитів у периферичній крові курей дослідної групи, однак вона була статистично не вірогідна.

Таблиця 3.15

Гематологічні показники курей на 10 добу після припинення застосування доксицикліну, $M \pm m$, $n = 5-6$

Показник		Група	
		контрольна	дослідна
Гемоглобін, г/л		83,93 \pm 5,7	81,62 \pm 2,61
Гематокрит, %		30,50 \pm 1,61	30,42 \pm 0,59
Еритроцити, Т/л		3,01 \pm 0,25	2,54 \pm 0,02
Тромбоцити, Г/л		37,27 \pm 7,33	25,75 \pm 8,62
Лейкоцити, Г/л		66,59 \pm 5,86	51,00 \pm 2,58
Лейкограма	Гетерофіли	48,00 \pm 8,02	25,67 \pm 1,52*
	Еозинофіли	1,67 \pm 0,33	2,83 \pm 1,45
	Базофіли	1,33 \pm 0,33	1,83 \pm 0,65
	Моноцити	7,33 \pm 1,20	3,17 \pm 0,54
	Лімфоцити	40,33 \pm 5,93	65,67 \pm 2,20*

* $p \leq 0,05$ порівняно з контролем

Така тенденція може бути наслідком підвищеного руйнування імунокомпетентних клітин, до яких відносяться лейкоцити, під впливом

метаболітів доксицикліну і зниження їх кількості в периферійній крові курей. Однією з причин зменшення кількості лейкоцитів у крові курей, яким застосовували доксициклін, також може бути пригнічення синтезу білку в печінці курей, що узгоджується з вмістом протеїну в посліді (табл. 3.17, 3.18) і свідчить про зниження його надходження у тканини.

Що стосується лейкограми крові курей, то слід відмітити відносне зменшення кількості гетерофілів на 22,3 % на фоні підвищення відносної кількості лімфоцитів на 25,3 % у курей після застосування доксицикліну порівняно з аналогічними даними в контролі.

При цьому слід зазначити, що перерозподіл співвідношення вище вказаних субпопуляцій лейкоцитів не виходив за межі фізіологічних значень для даного виду птахів. При цьому в крові курей не було виявлено незрілих та патологічних форми лейкоцитів, яке дає підставу вважати, що ці зміни були функціональними і направлені на детоксикацію тканин організму після застосування антибіотика.

Таким чином, можна зробити висновок, що застосування доксицикліну високопродуктивним курам яєчного напрямку продуктивності в терапевтичній дозі знижує споживання корму і води, змінює співвідношення окремих субпопуляцій лейкоцитів, яке носить адаптаційний характер.

3.4. Хімічний та мікробний склад посліду курей за дії доксицикліну

Як видно з одержаних даних, показники клінічного стану та гематологічні показники крові в повній мірі не відображають реакцію організму високопродуктивних курей яєчного напрямку продуктивності промислового стада на застосування антибіотику доксицикліну в терапевтичній дозі, що свідчить про їх адаптацію та використання механізмів елімінації антибіотику з організму.

Враховуючи, що доксициклін володіє бактеріостатичними властивостями, а отже може впливати на процеси травлення у травному апараті

птиці, які відбуваються за участю мікрофлори, було проведено дослідження фізико-хімічних показників посліду курей.

Аналіз показників, що відображають фізичні характеристики та хімічний склад посліду курей, до застосування доксицикліну показав, що за вмістом вологи та сухої речовини послід курей контрольної і дослідної груп не відрізнявся, а птиця була клінічно здоровою і без ознак розладів травлення (табл. 3.16). Останнє узгоджується зі споживанням курми дослідної групи комбікорму та води протягом дослідного періоду (див. табл. 3.10).

Вміст протеїну у посліді курей дослідної групи був також на одному рівні з птицею контрольної групи, що узгоджується з відповідними показниками рівня загального азоту.

Таблиця 3.16

Хімічний склад посліду курей до застосування доксицикліну, %, $M \pm m$, n=3-6

Показник	Група	
	контрольна	дослідна
Волога	74,00 \pm 0,93	73,27 \pm 0,56
Суша речовина	26,00 \pm 0,93	26,73 \pm 0,56
Протеїн	13,22 \pm 0,19	12,85 \pm 0,69
Азот загальний	2,12 \pm 0,03	2,05 \pm 0,11
Жир	0,25 \pm 0,01	0,23 \pm 0,01
Клітковина	3,45 \pm 0,04	3,19 \pm 0,08
Зола	5,81 \pm 0,22	5,84 \pm 0,28

Рівень жиру та клітковини у посліді курей дослідної групи коливався в тих же межах, що і в птиці контрольної групи, що вказує на протікання процесів травлення у них на фізіологічному рівні.

Вміст золи у посліді курей дослідної та контрольної груп до застосування доксицикліну не відрізнявся і залежав, ймовірно, від рівня надходження в

організм та інтенсивності засвоєння мінеральних речовин, а також вмісту у комбікормів механічних домішок мінерального походження, що не здатні засвоюватися в організмі.

Застосування курам промислового стада доксицикліну в терапевтичній дозі суттєво не впливало на вміст вологи та сухої речовини в посліді, що узгоджується з даними споживання корму та води птицею піддослідних груп (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

**Хімічний склад посліду курей на 7 добу застосування доксицикліну,
%, $M \pm m$, $n=3-6$**

Показник	Група	
	контрольна	дослідна
Волога	71,26 \pm 0,32	72,15 \pm 0,52
Суша речовина	28,74 \pm 0,32	27,85 \pm 0,56
Протеїн	11,20 \pm 0,39	13,00 \pm 0,23*
Азот загальний	1,79 \pm 0,01	2,08 \pm 0,03*
Жир	0,18 \pm 0,01	0,20 \pm 0,01
Клітковина	3,89 \pm 0,02	3,68 \pm 0,02*
Зола	4,25 \pm 0,02	4,33 \pm 0,01*

* $p \leq 0,05$ порівняно з контролем

При цьому вміст протеїну в посліді курей дослідної групи збільшився на 1,8 % порівняно з контролем, що корелює з загальним вмістом азоту у посліді птиці, який також зріс на 0,29 % порівняно з контролем. Останнє може бути пов'язано з екскрецією доксицикліну у кон'югованому з білками стані, особливо в складі жовчі та сечі, які є основними шляхами виділення антибіотику з організму.

Крім того, пригнічення мікрофлори травного апарату доксицикліном, може викликати зниження інтенсивності ферментативних процесів в органах

травлення, які пов'язані з участю мікрофлори кишечника, і як наслідок зниження засвоюваності протеїну кормів, що узгоджується з масою тіла птиці в цей період (див. табл. 3.11).

Що стосується процесу засвоєння жирів у травному апараті курей, то за дії доксицикліну вони залишалися у курей дослідної групи на рівні контролю, про що свідчить загальний вміст жиру у посліді птиці (див. табл. 3.17).

У кінці періоду випоювання курам промислового стада доксицикліну виявлено зниження вмісту клітковини у посліді на 0,21 % порівняно з контролем, що вказує на зміни травлення під впливом антибіотику. В той же час вміст золи в посліді курей дослідної групи підвищився на 0,8 % відносно контролю, що свідчить про зниження засвоєння мінеральних елементів з кормів і їх непродуктивні втрати при застосуванні антибіотику групи тетрацикліну.

Таблиця 3.18

**Хімічний склад посліду курей на 10 добу після припинення
застосування доксицикліну, %, $M \pm m$, $n=3-6$**

Показник	Група	
	контрольна	дослідна
Волога	71,70±0,30	72,04±0,32
Суха речовина	28,30±0,3	27,95±0,33
Протеїн	11,81±0,08	12,46±0,10*
Азот загальний	1,89±0,01	1,99±0,02*
Жир	0,18±0,01	0,20±0,01
Клітковина	3,88±0,02	3,68±0,22
Зола	4,25±0,01	4,31±0,01*

* $p \leq 0,05$ порівняно з контролем

Дослідження фізико-хімічного складу посліду курей на 10 добу після застосування доксицикліну в терапевтичній дозі показало, що вміст вологи та

сухої речовини у посліді курей дослідної групи був у межах аналогічних показників у птиці контрольної групи (табл. 3.18).

Що стосується вмісту протеїну, то він продовжував залишатися вірогідно вищим у посліді курей дослідної групи на 0,65 % порівняно з аналогічними показниками у контролі, хоча різниця з попереднім періодом значно зменшилась (див. табл. 3.17), що вказує на нормалізацію цього показника у курей через 10 діб після відміни доксицикліну.

При цьому вміст загального азоту у посліді курей дослідної групи позитивно корелював з вмістом протеїну, що вказує на певні зміни процесів травлення та засвоєння білків у кишечнику курей під впливом антибіотику – доксицикліну. Враховуючи, що в кишечнику курей процеси травлення та всмоктування поживних речовин кормів залежать від стану мікробіоценозу, можна допускати, що певні порушення засвоєння поживних речовин таких як білки могли бути вторинного походження, а саме викликані бактеріостатичним ефектом доксицикліну.

Аналіз показників, що характеризують перетравлення та засвоєння клітковини, показав, що у курей на 10 добу після застосування доксицикліну вони практично досягли рівня контрольної групи, що свідчить перш за все про низьку залежність процесів травлення клітковини від мікрофлори травного апарату у курей і її роль у процесах забезпечення організму енергією та пластичними матеріалами.

Рівень жиру у посліді курей дослідної групи на 10 добу після застосування доксицикліну залишався на одному рівні з контролем, що узгоджується з попередніми даними, які свідчать про відсутність впливу доксицикліну на процеси травлення жирів у курей.

Вміст золи у посліді курей дослідної групи на 10 добу після застосування доксицикліну залишався вищим на 0,6 % порівняно з контролем, що порівняно з попереднім періодом (див. табл. 3.17) має тенденцію до нормалізації і свідчить про підвищення ефективності засвоєння мінеральних речовин корму у птиці.

Таким чином, можна зробити заключення, що доксициклін у терапевтичній дозі викликає незначні зміни фізико-хімічного складу посліду курей промислового стада, які спрямовуються до нормалізації вже через 10 діб після відміни цього антибіотику.

Проведеними дослідженнями встановлено, що чисельність умовно патогенних мікроорганізмів у посліді курей дослідної і контрольної груп до застосування доксицикліну була на одному рівні. Так, кількість бактерій *E. coli*, що відноситься до резидентної мікрофлори кишечника птахів, не відрізнялась у курей контрольної та дослідної групи (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

**Мікробний склад посліду курей до застосування доксицикліну, Іг КУО/г,
M±m, n=3**

Мікроорганізми	Група	
	контрольна	Дослідна
Умовно-патогенні мікроорганізми		
<i>E. coli</i>	2,10±0,06	1,57±0,38
<i>Citrobacter</i>	1,07±0,03	1,23±0,06
<i>Klebsiella</i>	0,73 ±0,03	0,63 ±0,03
<i>Enterobacter</i>	1,43±0,07	1,53±0,03
<i>Proteus mirabilis</i>	0,73±0,37	1,07±0,07
<i>E. faecalis</i>	1,03 ±0,09	0,73 ±0,07
<i>S. epidermidis</i>	1,33 ±0,13	1,67 ±0,09
Патогенні мікроорганізми		
<i>Salmonella</i>	Не виділено	Не виділено
<i>S. aureus</i>	1,07 ±0,04	1,33 ±0,09
<i>L. monocytogenes</i>	Не виділено	Не виділено
Плісняві гриби, дріжджі		
<i>C. albicans</i>	Не виділено	Не виділено

Представники родів умовно-патогенних ентеробактерій *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* відносяться до резидентної фекальної мікрофлори тварин та птиці, а *S. epidermidis* належить до нормальної мікрофлори шкіри тварин. Тому наявність їх в посліді клінічно здорових курей як контрольної, так і дослідної груп вважають нормальним явищем. При цьому чисельність їх колоній у посліді курей вірогідно не відрізнялась, що вказує на відсутність порушень процесів травлення в організмі птиці.

Серед патогенних мікроорганізмів представників роду *Salmonella*, а також *L. monocytogenes* не було виявлено як в посліді курей дослідної, так і контрольної груп.

Таблиця 3.20

**Мікробний склад посліду курей на 7 добу застосування доксицикліну,
lg КУО/г, М±m, n=3**

Мікроорганізми	Група	
	контрольна	Дослідна
Умовно-патогенні мікроорганізми		
<i>E. coli</i>	2,00±0,12	1,13±0,09*
<i>Citrobacter</i>	1,57±0,07	0,30±0,03*
<i>Klebsiella</i>	0,33±0,03	0,23 ±0,03
<i>Enterobacter</i>	1,67±0,03	0,77±0,38
<i>Proteus mirabilis</i>	1,33±0,03	0,30 ±0,04*
<i>E. faecalis</i>	1,13±0,09	0,83 ±0,09
<i>S. epidermidis</i>	1,67±0,09	1,60 ±0,06
Патогенні мікроорганізми		
<i>Salmonella</i>	Не виділено	Не виділено
<i>S. aureus</i>	1,30±0,15	0,73 ±0,17
<i>L. monocytogenes</i>	Не виділено	Не виділено
Плісняві гриби, дріжджі		
<i>C. albicans</i>	Не виділено	Не виділено

* $p \leq 0,05$ порівняно з контролем

Не встановлено також наявності колоній *S. aureus*, а також грибів *C. albicans* у посліді курей піддослідних груп до застосування доксицикліну.

Застосування курам промислового стада доксицикліну у терапевтичній дозі викликало зменшення чисельності грамнегативних паличковидних бактерій, характерних для нижньої частини кишечника теплокровних тварин, до яких відноситься більшість штамів *E. coli*, на 43,5 % порівняно з контролем (табл. 3.20).

За здатністю синтезувати вітаміни *E. coli* вигідно відрізняється від інших бактерії кишкової мікрофлори, синтезуючи тіамін, рибофлавін, нікотину та пантотенову кислоти, піридоксин, біотин, фолієву кислоту, ціанокобаламін і вітамін К. Тому можна допустити, що зниження споживання комбікорму та води птицею дослідної групи, яке було відмічено в період вживання доксицикліну, могло спричинити сповільнення інтенсивності процесів травлення, надходження до організму вітамінів та інших біологічно активних речовин, в результаті зменшення чисельності бактерій кишкової палички у кишечнику.

Як видно з одержаних даних, крім кишкової палички, у посліді курей дослідної групи було виявлено зменшення у 5,2 раза чисельності колоній *Citrobacter* та в 4,4 раза колоній *Proteus mirabilis* порівняно з контролем, що вказує на деяку чутливість цих мікроорганізмів до доксицикліну.

Враховуючи важливу участь цих мікроорганізмів у процесах травлення, всмоктування поживних речовин та детоксикації продуктів метаболізму, можна вважати, що зниження їх чисельності відповідним чином може впливати на ефективність використання корму в організмі курей промислового стада, яке узгоджується з даними табл. 3.17.

При цьому такі мікроорганізми родини ентеробактерій як *Klebsiella*, *Enterobacter* та *E. faecalis* виявились не чутливими до доксицикліну, оскільки їх чисельність у посліді курей не змінювалась порівняно з контролем.

Не встановлено також впливу доксицикліну в терапевтичній дозі на чисельність стафілококів у посліді курей, у тому числі на умовно патогенний *S. epidermidis* та патогенний вид *S. aureus*.

Враховуючи, що інших патогенних мікроорганізмів, а також дріжджів у посліді курей контрольної та дослідної груп не було виявлено, встановити вплив доксицикліну на вказані групи було неможливо.

Через 10 діб після застосування доксицикліну у терапевтичній дозі курам промислового стада було встановлено відновлення чисельності бактерій *E. coli* у посліді практично до рівня контрольної групи (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

**Мікробний склад посліду курей через 10 діб після припинення
застосування доксицикліну, lg КУО/г, $M \pm m$, n=3**

Мікроорганізми	Група	
	контрольна	дослідна
Умовно-патогенні мікроорганізми		
<i>E. coli</i>	1,80±0,15	1,87±0,12
<i>Citrobacter</i>	1,17±0,58	1,57±0,09
<i>Klebsiella</i>	0,90 ±0,15	0,23 ±0,12*
<i>Enterobacter</i>	1,60±0,12	1,50±0,06
<i>Proteus mirabilis</i>	1,20 ±0,15	0,73 ±0,38
<i>E. faecalis</i>	1,30 ±0,06	1,10 ±0,12
<i>S. epidermidis</i>	2,30 ±0,06	2,20 ±0,12
Патогенні мікроорганізми		
<i>Salmonella</i>	Не виділено	Не виділено
<i>S. aureus</i>	1,60 ±0,06	1,63 ±0,07
<i>L. monocytogenes</i>	Не виділено	Не виділено
Плісняві гриби, дріжджі		
<i>C. albicans</i>	Не виділено	Не виділено

* $p \leq 0,05$ порівняно з контролем

Враховуючи, що *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *E. faecalis* та *S. epidermidis* є постійними представниками нормальної мікрофлори посліду птиці, їх чисельність швидко відновлюється після припинення дії антибіотику за виключенням *Klebsiella*, чисельність якої знизилась майже в 4 рази порівняно з контролем.

Це більшою мірою пов'язано не стільки зі зниженням кількості цих мікроорганізмів у кишечнику курей дослідної групи, скільки зі збільшенням їх чисельності в кишечнику птиці контрольної групи, яка не піддавалась впливу доксицикліну.

Як видно з наведених даних, мікробіотичний склад посліду не має суттєвих змін після застосування доксицикліну у курей дослідної групи порівняно з контрольною. Також не було виділено *Salmonella*, та *L. monocytogenes*, на відміну від *S. aureus*, що були виявлені в усіх дослідних зразках обох досліджуваних груп.

Таким чином, можна зробити висновок, що доксициклін в терапевтичній дозі пригнічує значну кількість умовно патогенної та патогенної мікрофлори, яка складає основу мікробіоценозу кишечника курей. За припинення застосування доксицикліну в посліді курей відмічено відновлення чисельності резидентної мікрофлори починаючи з 10 доби.

Результати даного підрозділу опубліковані в науковій праці [31].

3.5. Динаміка залишкового вмісту доксицикліну у яйцях і посліді курей

Застосування курам промислового стада доксицикліну у терапевтичній дозі протягом 7 діб передбачає процес його надходження у травний апарат та всмоктування в кров з подальшим розподілом в органах і тканинах, а також продукції і екскрементах курей. При цьому в організмі птиці включаються механізми детоксикації антибіотику та виведення його з органів і тканин у певній послідовності.

Враховуючи біологічну особливість курей яєчного напрямку продуктивності, можна передбачити, що шкідливі і токсичні компоненти, що надходять до організму, можуть виділятися двома шляхами: через екскременти (послід) та через продукцію (яйця).

Застосування антибіотику групи тетрацикліну – доксицикліну курам-несучкам промислового стада в терапевтичній дозі впливало на його накопичення у тканинах, екскрементах та яйцях курей. При цьому кумулятивна особливість доксицикліну залежала від його концентрації у воді для курей.

Так, на першу добу після застосування доксицикліну у профілактичній дозі його рівень у крові та яйцях курей-несучок не відрізнявся (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Динаміка залишкового вмісту доксицикліну в крові, яйцях та посліді курей за профілактичної дози (50 мг/л води), $M \pm m$, $n=3$

Період дослідження (доба)	Кров, мкг/л	Яйця, мкг/кг	Послід, мкг/кг
1	2	3	4
Застосування доксицикліну			
1	371,60±12,02	381,49±34,27	4707,19±423,63
2		827,23±48,86	7390,76±587,22
3		255,19±28,00	1493,83±98,53
4		504,97±46,52	1076,01±462,19
5		1806,34±117,27	10620,07±2312,89
6		486,53±48,70	1082,19±345,62
7	139,71±1,19	1134,49±80,93	1509,42±392,86
Після припинення застосування доксицикліну			
8		113,71±48,63	520,99±213,25

Продовження табл. 3.22

1	2	3	4
9		129,49±5,68	458,95±99,43
10		124,05±4,05	127,74±35,28
11		192,01±9,91	142,95±4,42
12		111,03±14,42	278,17±32,45
13		57,50±6,13	134,68±13,73
14		21,97±3,86	114,47±10,95
15		8,48±8,48	98,78±19,08
16	Не виявлено	Не виявлено	160,90±28,35
17			119,96±34,50
18			89,91±33,65
19			62,91±37,50
20			81,56±11,88
21			29,19±9,81
22			Не виявлено

На другу добу залишковий вміст доксицикліну в яйцях зріс майже в 2 рази, а в посліді – в 1,6 раза порівняно з попереднім рівнем.

На третю добу вивільнення доксицикліну його вміст у яйцях знизився більш ніж у 3 рази, а в посліді – майже у 5 разів порівняно з даними на другу добу, що свідчить про ефект кумуляції цього антибіотику у тканинах, а також частковий розпад на складові компоненти.

На четверту добу закономірність виділення доксицикліну з яйцями курей та послідом стала протилежною, а саме в яйцях його залишковий вміст

збільшився майже в 2 рази, тоді як у посліді, навпаки, знизився в 1,4 раза порівняно з даними на третю добу застосування.

Як показали результати досліджень, залишковий вміст доксицикліну у яйцях і посліді курей, яким застосовували цей антибіотик у профілактичній дозі, зрівнявся з аналогічними даними на четверту добу досліді.

Починаючи з п'ятої доби процес виділення доксицикліну з організму курей у складі яєць і посліду знову повернувся до однакової закономірності. При цьому залишковий вміст доксицикліну у яйцях збільшився у 3,6 раза, а в посліді майже в 11,7 разів порівняно з даними на четвертий день застосування антибіотику.

На 7 добу застосування доксицикліну у крові курей-несучок було виявлено вміст цього антибіотику в 2,6 рази нижче, ніж на початку досліді, що свідчить про активацію механізмів його екскреції з організму, у тому числі у складі яєць та посліду. Причому у цей період відмічався останній пік накопичення доксицикліну в яйцях курей та посліді, який характеризувався збільшенням його залишкового вмісту в 2,3 та 1,4 раза відповідно, порівняно з даними на 6 добу.

Особливо цікавими виявилися результати аналізу залишкового вмісту доксицикліну у яйцях та посліді курей після припинення застосування цього антибіотику. Так, на 8 добу досліді залишковий вміст доксицикліну у яйцях курей знизився у 10 разів, тоді як у посліді лише в 2,9 раза порівняно з даними на 7 добу, що вказує на пріоритет механізмів детоксикації шкідливих речовин в органах репродуктивної системи у птахів.

З 9 до 12 доби досліді залишковий вміст доксицикліну у яйцях коливався практично на одному рівні, тоді як у посліді курей відбувалося хвилеподібне зниження його рівня майже у 2 рази порівняно з даними на 8 добу.

Починаючи з 13 доби вміст доксицикліну в яйцях курей стрімко знижувався і на 16 добу його залишків не виявляли. При цьому у крові курей дослідної групи також не було виявлено залишкового вмісту доксицикліну.

Зовсім інша закономірність спостерігалась з виділенням доксицикліну у складі посліду, причому у курей цей процес продовжувався до 21 доби, що свідчить про елімінацію цього антибіотику з органів, що мають здатність його накопичувати.

Таким чином, можна вважати, що при застосуванні курам-несучкам доксицикліну в концентрації 50 мг/л яйця можуть бути безпечні за вмістом цього антибіотику на 8 добу, а послід – на 15 добу після припинення його застосування.

Як видно з подальших результатів досліджень, інтенсивність виведення доксицикліну з організму курей в складі яєць та посліду залежить від дози цього антибіотику, яка в свою чергу відіграє важливу роль у процесах його детоксикації та виведення з організму.

Таблиця 3.23

Динаміка залишкового вмісту доксицикліну в крові, яйцях та посліді курей за терапевтичної дози (100 мг/л води), $M \pm m$, $n=3$

Період дослідження (доба)	Кров, мкг/л	Яйця, мкг/кг	Послід, мкг/кг
1	2	3	4
Застосування доксицикліну			
1	1321,21 \pm 405,77	865,81 \pm 93,34	8016,76 \pm 111,10
2		1649,73 \pm 354,16	13674,64 \pm 369,18
3		337,93 \pm 32,95	1052,02 \pm 168,94
4		1684,63 \pm 133,02	2792,24 \pm 946,63
5		2628,41 \pm 464,30	11003,44 \pm 5273,35
6		571,84 \pm 45,78	1543,38 \pm 162,64
7	454,27 \pm 26,77	1510,14 \pm 66,77	14178,55 \pm 2187,66

Продовження табл. 3.23

1	2	3	4
Після припинення застосування доксицикліну			
8		219,90±80,06	1989,78±473,06
9		186,71±119,94	172,98±66,42
10		306,93±112,43	378,73±110,47
11		174,71±51,63	336,61±17,73
12		128,26±27,13	295,26±14,94
13		28,33±3,15	81,08±9,19
14		16,43±0,86	243,36±33,93
15		32,46±6,33	212,10±28,05
16	10,85±5,44	3,39±3,39	154,03±19,61
17		Не виявлено	142,63±20,91
18			116,31±12,00
19			115,82±6,75
20			80,77±16,92
21			47,96±2,80
22			41,11±4,58
23			39,15±4,84
24			45,19±3,76
25			35,21±2,61
26			32,88±4,32
27			23,85±3,15
28			Не виявлено

В результаті проведених досліджень було встановлено, що випоювання курам промислового стада розчину доксицикліну в терапевтичній дозі (100 мг/л) вже на першу добу сприяло значне всмоктування цього антибіотику в кров, а також виділенню з організму в складі яєць та посліду (табл. 3.23).

На другу добу застосування курам-несучкам доксицикліну його вміст у яйцях збільшився у 2 рази, а в посліді – в 1,7 раза порівняно з вихідними даними. Причому вже на третю добу випоювання курам доксицикліну його рівень у яйцях знизився у 5 разів, а в послід – майже в 13 разів відносно аналогічних даних на другу добу досліджу.

На четверту добу застосування доксицикліну курам-несучкам було виявлено суттєве збільшення його вмісту в яйцях, що практично досягало його значення на другу добу досліджу. Аналогічну закономірність мали зміни концентрації доксицикліну в цей період і в посліді курей, хоча вони були не такі суттєві і відрізнялися з даними за попередню добу лише в 2,6 раза.

На п'яту добу досліджу вміст доксицикліну в яйцях та посліді курей продовжував зростати у 1,5 та 3,9 раза порівняно з даними на четверту добу досліджу. На шосту добу випоювання доксицикліну курам промислового стада у дозі 9 мг/голову за добу відмічали хвилеподібний спад концентрації цього антибіотику у яйцях та в посліді, який за показниками наближався до даних третьої доби досліджу (див. табл. 3.23).

На сьому добу застосування доксицикліну у курей відмічали зниження його вмісту у крові майже в 3 рази порівняно з вихідними даними, тоді як у яйцях та посліді ця концентрація знову зростала до рівня другої доби.

Таким чином, вміст доксицикліну у крові, яйцях та посліді курей під час періоду випоювання його розчину з водою має великий діапазон коливань, що пов'язано з особливостями його всмоктування в травному апараті птиці.

Відомо, що значна частина доксицикліну виводиться з організму тварин у незміненому стані з фекаліями, приблизно 40 % – із сечею. Оскільки у курей

екскременти виділяються разом, то враховували сумарну кількість антибіотику, що виділяється з послідом.

При цьому після припинення застосування курам промислового стада доксицикліну в концентрації, що становить 100 мг/л води, динаміка виділення даного антибіотику у складі яєць та посліду була в більшості випадків подібною (див. табл. 3.23).

З восьмої до 12 доби досліду залишковий вміст доксицикліну в яйцях курей коливався в межах від 128,26 до 306,93 мкг/кг, після чого з тринадцятої до шістнадцятої доби стрімко знижувався до концентрації, яка була нижче порогу чутливості методу.

На 10 добу після припинення застосування доксицикліну курам промислового стада в їх крові та яйцях було виявлено незначний залишковий вміст цього антибіотику. На 11 добу після припинення застосування доксицикліну курам в концентрації 100 мг/л води, яйця можна вважати безпечними за залишковим вмістом цього антибіотику.

Останнє практично співпадає з аналогічними даними, одержаними при застосування доксицикліну курам в концентрації 50 мг/л води. Одержані дані дозволяють вважати, що доза доксицикліну менше впливає на термін його виведення з яйцями ніж з послідом.

Зовсім інша закономірність була встановлена щодо виведення доксицикліну з організму курей в складі посліду за його концентрації 100 мг/л води. Так, залишковий вміст доксицикліну у посліді курей коливався в період з 8 до 19 доби практично в тих же межах, що в яйцях в період з 8 до 12 доби з поступовим зниженням рівня.

Як показали подальші дослідження з 20 до 27 доби досліду залишковий вміст доксицикліну в посліді курей поступово знижувався і на 28 добу досліду його не виявляли.

Використання у дослідженнях кореляційного та регресійного аналізу показало, що величини залишкового вмісту доксицикліну в посліді і яйцях курей промислового стада при застосуванні доксицикліну в концентрації

50 мг/л води корелюють між собою при коефіцієнті кореляції $r=0,861$. При цьому нульова гіпотеза про рівність коефіцієнта кореляції нулю була спростована, а розрахункове значення t -критерію Стюдента становить $t_{\text{розрах}}=7,563$, $t_{\text{табл}}=2,086$ для обсягу вибірки $n=22$ і рівня значимості $p \leq 0,05$.

Лінія регресії показує, що між величинами залишкового вмісту доксицикліну в посліді і яйцях курей існує прямий лінійний зв'язок. Величина достовірності апроксимації дорівнює $R^2=0,79$, тобто 79 % дослідних даних описують дану залежність.

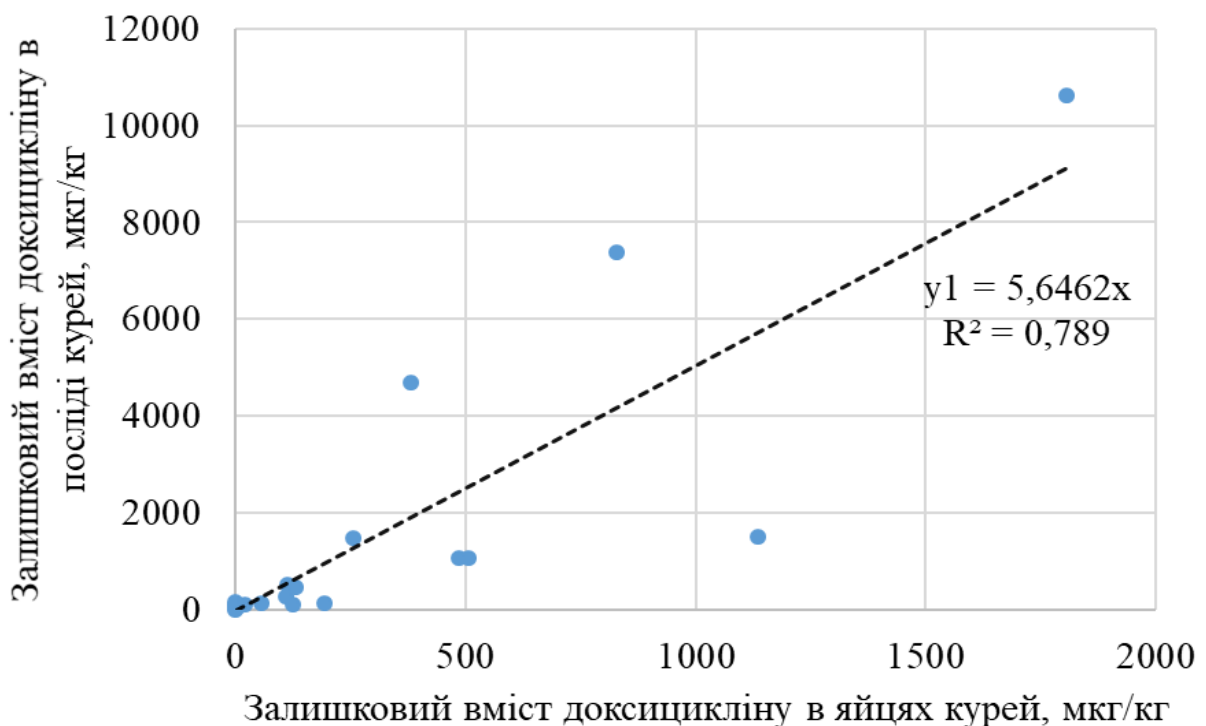


Рисунок 3.4. Залежність вмісту доксицикліну в яйцях від його вмісту в посліді курей за концентрації 50 мг/л води, $n=22$

Аналогічний аналіз був проведений для величини, що характеризують інтенсивність виведення доксицикліну з яйцями та послідом курей при дозі даного антибіотику 100 мг/л води.

Величини залишкового вмісту доксицикліну в посліді і яйцях також корелюють між собою, при цьому коефіцієнт кореляції $r=0,856$. В цьому випадку нульова гіпотеза про рівність коефіцієнта кореляції нулю також була

спростована, причому розрахункове значення t -критерію Стьюдента $t_{\text{розр}}=8,447$, $t_{\text{табл}}=2,056$ для обсягу вибірки $n=28$ і рівня значимості $p \leq 0,05$.

Лінія регресії показує, що між величинами залишкового вмісту доксицикліну в яйцях і посліді курей існує прямий лінійний зв'язок, а рівень достовірності апроксимації становить $R^2=0,785$, тобто 79% експериментальних даних описують дану залежність.

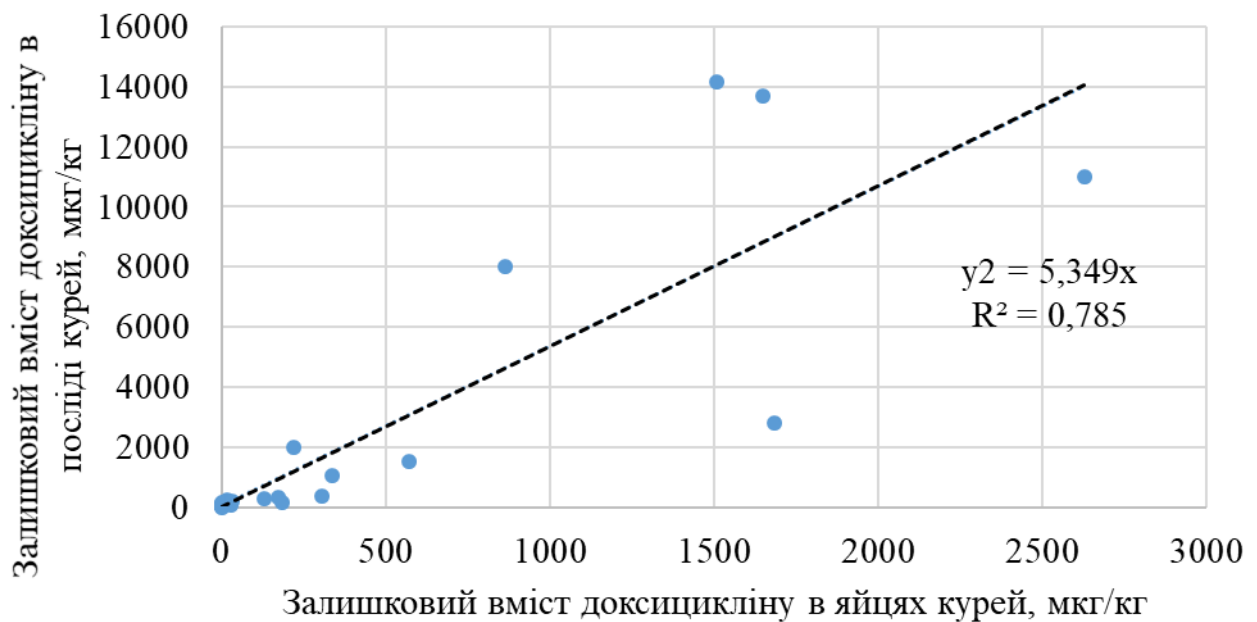


Рисунок 3.5. Залежність вмісту доксицикліну в яйцях від його вмісту в посліді курей за дози 100 мг/л води, $n=28$

Отримано лінійні прямопропорційні залежності $y_1 = 5,6462x$ (рис. 3.4) та $y_2 = 5,349x$ (рис. 3.5). За коефіцієнтами пропорційності залежностей $k_1=5,646$ $k_2=5,349$ (величини достовірності апроксимації для дози 500 мг/л і 100 мг/л води дорівнюють $R^2=0,789$ і $R^2=0,785$ відповідно) можна зробити висновок, що зв'язок між залишковим вмістом доксицикліну в яйцях і посліді курей прямий і не залежить від дози антибіотику, що надходив в організм. Даний факт підтверджений експериментально.

Використання лінійного прогнозу терміну виведення доксицикліну з організму курей промислового стада залежно від дози антибіотику, що вводиться перорально, показало, що дана лінія, описується наступною формулою (рис. 3.6):

$$Y = 0,12x + 16, \text{ (діб), де}$$

Y – тривалість виведення доксицикліну у складі посліду курей, діб;

x – доза доксицикліну у воді для курей-несучок, мг/л.

За таких умов величина достовірності апроксимації наближається до одиниці, що характеризуються як висока ймовірність одержання такого результату в аналогічних умовах.

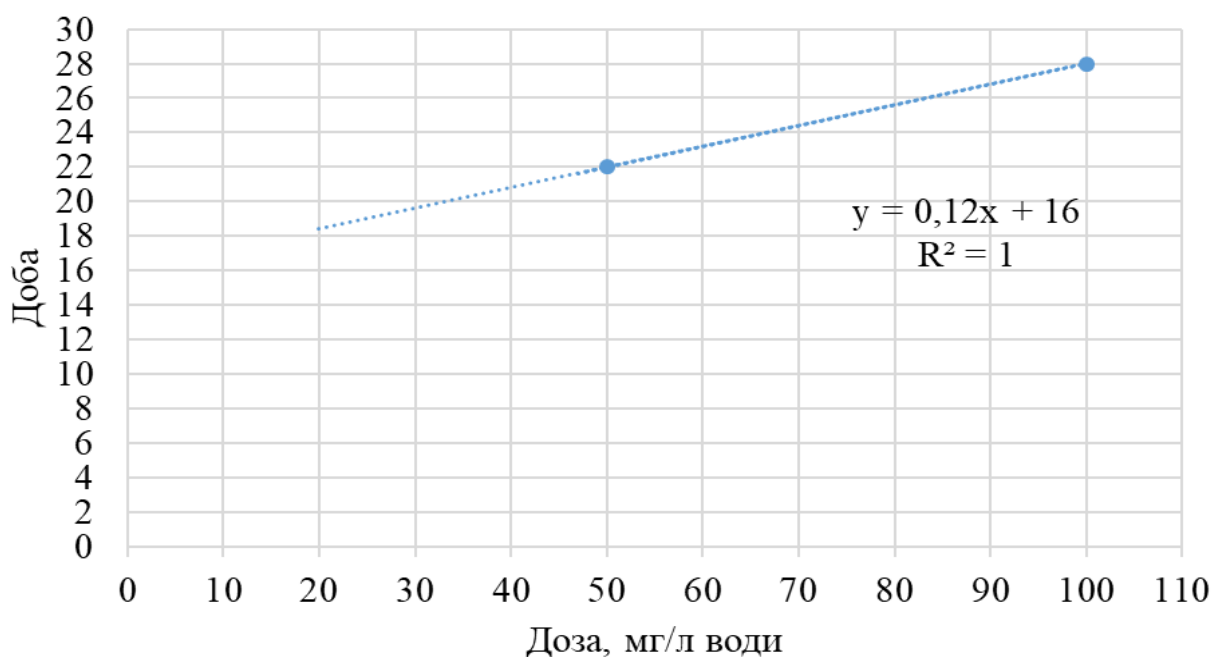


Рисунок 3.6. Залежність тривалості виведення доксицикліну з послідом у курей від дози.

Отримана залежність дозволяє визначити тривалість у днях повного виведення доксицикліну при відомій дозі, яка передбачена для застосування курам промислового стада з терапевтичною чи профілактичною метою.

Так, аналізуючи дані прогнозу залежності тривалості повного виведення з організму доксицикліну, можна вважати, що при дозі 70 мг/л води тривалість виведення з послідом складе 24 доби, при дозі 30 мг/ л води – 20, що описується формулою, наведеною вище.

Що стосується виведення доксицикліну в складі яєць, то цю закономірність встановити не вдалося, оскільки тривалість виведення даного антибіотику з яйцями у вказаному діапазоні доз відрізняється не суттєво.

Таким чином, одержані дані дають підставу вважати, що доза доксицикліну прямопропорційно впливає на термін його виведення в складі посліду курей яєчного напрямку продуктивності. Тобто, чим більша доза антибіотика, що надходить в організм, тим більший термін часу необхідний для його виведення, у випадку з доксицикліном збільшення дози з 50 до 100 мг/л води подовжує термін виведення антибіотику на 7 діб, що необхідно враховувати при утилізації посліду, одержаного від курей, яким застосовували цей препарат.

Результати даного підрозділу опубліковані у наукових працях [31, 252].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Виробництво продукції тваринництва, у тому числі птахівництва, особливо в умовах стрімкого росту чисельності населення планети, передбачає використання значної кількості лікарських засобів і кормових добавок для збереження поголів'я, профілактики та ліквідації інвазійних та інфекційних захворювань. До низки лікарських препаратів, які широко використовуються у тваринництві та птахівництві, належать антибактеріальні засоби, у тому числі антибіотики [261].

Проблема широкого використання антибактеріальних препаратів у птахівництві викликає надходження у послід птиці антибіотиків різних груп та сульфаніламідних препаратів (див. табл. 3.1) та потрапляння останніх у ґрунти, промислові стічні води, поверхневі і підземні води та питну воду [111, 175, 176, 272, 282, 283].

Як показують одержані дані, за частотою виявлення у посліді курей антибактеріальні препарати можна розмістити в наступному ряду: тетрацикліни (46,0 %) > фторхінолони (15,0 %) > пеніциліни = левоміцетин > макроліди = сульфаніаміди (див. табл. 3.1). Одержані результати значною мірою співпадають з даними одержаними при дослідженні залишків ветеринарних препаратів у гної тварин [103, 280], а також у шарах ґрунту у Східному Китаї при внесенні гною тварин як органічних добрив. При цьому частота виявлення п'яти класів препаратів у ґрунтах відповідала порядку: циромазин > тетрацикліни > сульфаніаміди > фторхінолони > флорфенікол. Ветеринарні препарати були виявлені в шарах ґрунту на глибині 20 – 40 і 40 – 60 см у більшій мірі, ніж на глибині 0–20 см [267].

Забруднення компонентів агроєкосистем різними антибактеріальними засобами, у тому числі антибіотиками групи тетрацикліну і фторхінолону, а також сульфаніламідними препаратами є суттєвою проблемою не лише в

Україні, а й у усьому світі [201, 203, 267], оскільки їх вплив на навколишнє середовище посилюється і викликає складну проблему санітарного характеру – виникнення резистентних до антибіотиків штамів мікроорганізмів.

Домінуючим джерелом забруднення навколишнього середовища є 75 % антибіотиків, що потрапляють в організм тварин, проходять без змін через їх травний апарат і виділяються безпосередньо в екскременти, які використовуються як органічні добрива [115, 130, 281]. При цьому в навколишнє середовище, у тому числі в ґрунти та ґрунтові і поверхневі води, надходять антибактеріальні препарати в різних комбінаціях і концентраціях. Особливо небезпечною є комбінація декількох антибактеріальних засобів у екскрементах тварин, у тому числі птиці (див. рис. 3.1). Останнє пов'язано з почерговим застосуванням декількох антибіотиків, чи антибіотиків і сульфаніламідних препаратів з профілактичною або терапевтичною метою з урахуванням терміну каренції у продуктах харчування, однак без урахування терміну їх повного виведення з організму птиці в складі посліду.

Як видно з одержаних даних (див. табл. 3.1) основними антибіотиками, які виявляли у посліді курей, були препарати групи тетрацикліну, у тому числі доксициклін, окситетрациклін, тетрациклін та хлортетрациклін. Це пов'язано з тим, що тетрацикліни, які були одержані в 1940-х роках, показали активність проти широкого спектру мікроорганізмів, включаючи грампозитивні і грамнегативні бактерії, хламідії, мікоплазми, рикетсії і найпростіші паразити. Вони являють собою недорогі антибіотики, які широко використовувалися при профілактиці та терапії інфекційних захворювань людини і тварин, а також на субтерапевтичних рівнях у кормах для тварин, як стимуляторів росту та продуктивності [132].

Великі залишкові концентрації доксицикліну, які нами були виявлені в посліді курей в окремих випадках, свідчать, ймовірно, про терапевтичне застосування їх птиці при інфекційних захворюваннях, а незначні – про закінчення періоду їх каренції. В даному випадку розглядати застосування антибіотиків тетрациклінового ряду курам промислового стада з

профілактичною метою можливо лише у фазі росту, оскільки залишковий вміст цих антибіотиків у яйцях харчових не допускається [32].

Така ж закономірність, ймовірно, може бути характерна і щодо застосування антибіотиків групи хлорамфеніколу курам (див. табл. 3.2).

Під час аналізу залишкового вмісту антибіотиків у посліді курей різних господарств було виявлено проби з окремих виробничих майданчиків, де в посліді виявляли одночасно антибіотики групи тетрацикліну і фторхінолонів, а саме доксицикліну і енрофлоксацину (див. рис. 3.1), що дозволяє передбачати їх терапевтичне застосування, особливо при сальмонельозі курей продуктивного стада.

Це пов'язано з різним механізмом дії цих антибіотиків, а саме механізм впливу енрофлоксацину на вищевказані бактерії полягає у блокуванні активності ферменту гірази, від якого залежить реплікація спіралі ДНК в ядрі клітини збудника сальмонельозу. Механізм дії доксицикліну в організмі пов'язаний з порушенням синтезу білків у клітинах бактерій. Доксициклін проникає всередину клітини бактерії, взаємодіє з аміноацильним центром рибосомальної 50S-субодиниці, порушує пептидотранслоказну реакцію, перешкоджаючи тРНК транспортувати нові амінокислоти до рибосоми для побудови білкового ланцюга [80, 106, 152].

Виявлення залишкового вмісту у посліді курей антибіотиків групи фторхінолонів, макролідів і сульфаніламідних препаратів передбачає їх наявність і в яйцях харчових. Враховуючи, що вміст цих антибіотиків у яйцях харчових чинним ДСТУ не обмежується, можна розглядати їх наявність у посліді внаслідок застосування як з профілактичною, так і з терапевтичною метою при інфекційних захворюваннях різним статеві-віковим групам курей.

Важливим також є застосування комбінації антибіотиків та сульфаніламідних препаратів при виробництві харчових яєць, що передбачає постійне надходження даних антибактеріальних засобів у різних комбінаціях у яйця харчові. Найбільш поширеними є налідиксова кислота, триметоприм і сульфаніламід (див. табл. 3.2).

Триметоприм – хіміотерапевтичний препарат, що володіє бактерицидною дією проти грампозитивних (*Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Clostridium spp*, *Corynebacterium spp*. і інші) і грамнегативних (*E. coli*, *Salmonella spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Pasteurelia spp*, *Bordetella spp*. і ін.) мікроорганізмів. Він пригнічує бактеріальну редуктазу, яка перетворює дегідрофолієву кислоту в тетрагідрофолієву, яка необхідна для синтезу пуринів і нуклеїнових кислот в клітинах бактерій. Останнє блокує один з основних процесів метаболізму бактерій на шляху синтезу білка [265].

Налідиксова кислота – синтетичний антибіотик з групи хінолонів, ефективна щодо грамнегативних мікроорганізмів: *E.coli*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp*. Вона також проявляє бактерицидну або бактеріостатичну дію залежно від чутливості збудника і концентрації. Вважають, що в основі механізму дії налідиксової кислоти лежить здатність пригнічувати синтез бактеріальної ДНК, перешкоджаючи її полімеризації в клітині бактерії [223].

Механізм антимікробної дії сульфаніаміду пов'язаний з антагонізмом ПАБК, з якою він має хімічну подібність. Сульфаніамід захоплюється мікробною клітиною, перешкоджає включенню ПАБК в дигідрофолієву кислоту і, крім того, конкурентно пригнічує бактеріальний фермент дигідрофолієвоатсинтетазу (фермент, відповідальний за вбудовування ПАБК в дигідрофолієву кислоту). В результаті цього порушується синтез дигідрофолієвої кислоти, знижується утворення активної тетрагідрофолієвої кислоти, необхідної для утворення пуринів і піримідинів, зупиняється ріст і розвиток мікроорганізмів. Цей препарат активний відносно грампозитивних і грамнегативних коків (у т. ч. стрептококів, пневмококів, менінгококів, гонококів), *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Yersinia pestis*, *Chlamydia spp.*, *Actinomyces israelii*, *Toxoplasma gondii* [80, 259].

Такий факт, на нашу думку, пояснюється відсутністю належного контролю залишкових кількостей цих препаратів у яйцях харчових на внутрішньому ринку України.

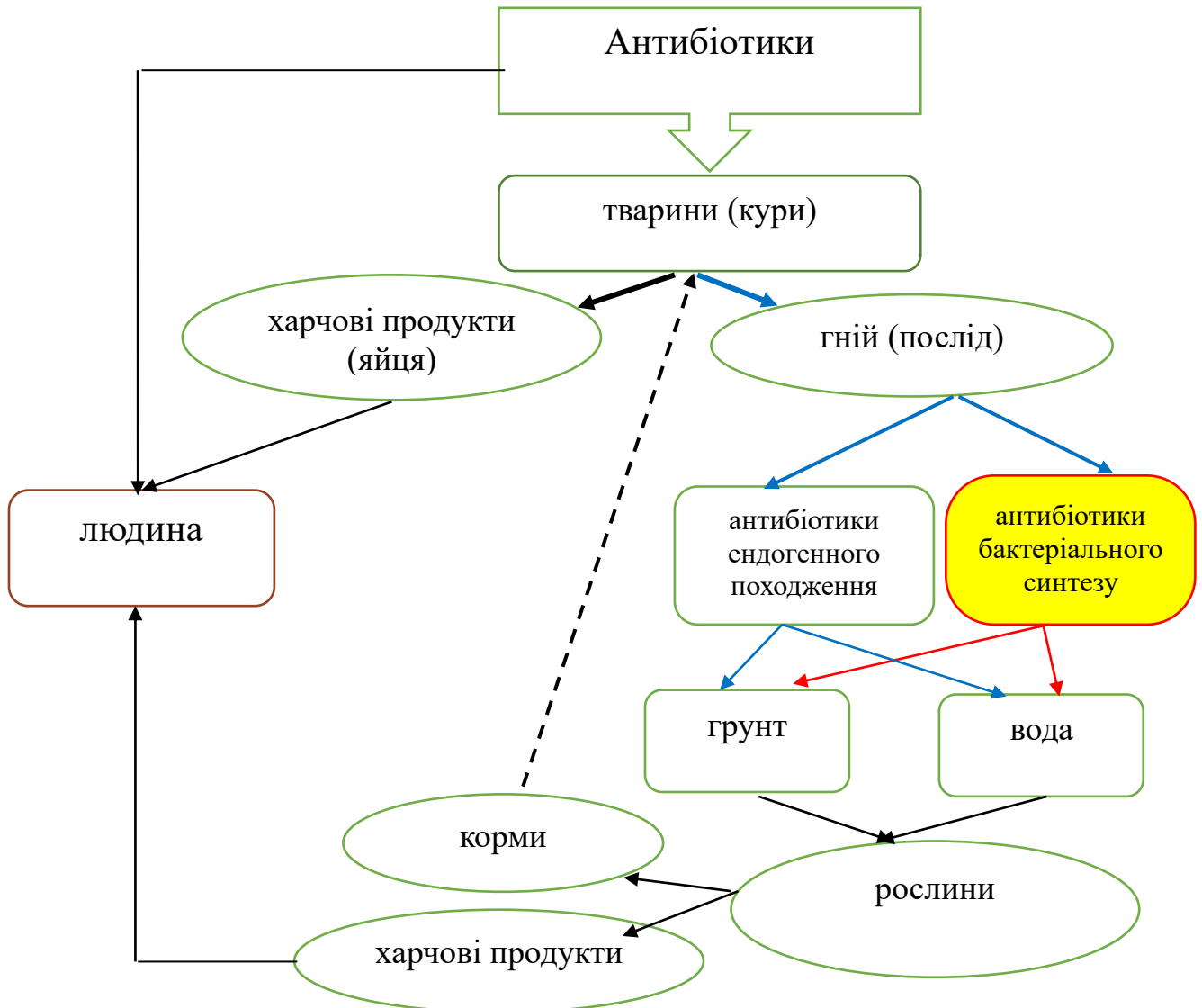


Рисунок 4.1. Схема циркуляції антибіотиків у навколишньому середовищі

Тобто, створюються умови для циркуляції антибіотиків у навколишньому середовищі і постійне надходження їх в різних концентраціях і комбінаціях в організм людини як кінцевого споживача продукції. Ймовірно, надходження в організм людини антибактеріальних засобів можна розглядати за такими ланцюгами:

- перший (короткий): антибіотики застосовуються з терапевтичною метою людині при інфекційних патологіях;
- другий: антибіотики з кормами і водою надходять в організм птиці, а потім виділяються з продукцією – яйцями і м'ясом, які споживає людина;
- третій: антибіотики з кормами і водою надходять в організм птиці, а потім виділяються з послідом, потрапляють в ґрунт і воду, а з них в рослини і рослинну продукцію, яку споживає тварина, а продукцію тваринництва і рослинництва – людина (див. рис. 4.1).

При цьому слід зазначити, що всі шляхи надходження в організм людини антибіотиків можуть існувати як окремо, так і одночасно в різних комбінаціях, які не виключають одна одну, що узгоджується з даними інших дослідників [142].

Підтвердженням нашої теорії про шляхи циркуляції антибіотиків у навколишньому середовищі і потрапляння в організм людини свідчать дані, одержані при вивченні інтенсивності біоаккумуляції антибактеріальних препаратів групи тетрацикліну: тетрациклін, окситетрациклін, хлортетрациклін, а також сульфаніламідів: сульфаметоксазол, сульфаметазин, сульфаметіазол та макролідів: тилозин у паростках рослин, які використовуються в харчуванні людини (червона капуста, *Brassica Olearacea L. var. Capitata f. Rubra* та червона редька, *Raphanus sativus*). Розрахований коефіцієнт передачі антимікробних препаратів у тканини рослин з використанням гідропонного вирощування встановлений на рівні 0,38–54,27 % [235, 279].

В умовах забруднення антибіотиками певні фармацевтичні сполуки (такі як тетрациклін, окситетрациклін, сульфаметазин, сульфаметоксазол, тилозин, триметоприм, офлоксацин, ципрофлоксацин і амоксицилін) можуть поглинатися рослинами (пшениця, кукурудза, рис, салат, капуста, шпинат, морква, огірки, помідори і картопля) з ґрунту кореневою системою [95, 133, 159, 171, 178, 188, 234]. Незважаючи на те, що вплив антибіотичних забруднювачів на рослини та здоров'я людини значною мірою невідомий, було висунуто кілька потенційних негативних наслідків, включаючи алергічні

реакції, хронічні токсичні ефекти внаслідок тривалого впливу і навіть порушення функцій травної системи [113, 166, 248]. Таким чином, зростає ризик забруднення антибіотиками рослинної продукції, яка використовується не лише в годівлі тварин, але й в харчуванні людини (див. рис. 4.1).

Враховуючи, що послід курей відноситься до цінного органічного добрива, його зберігають і переробляють для подальшого використання.

Одним з факторів, що визначає склад гною, готового до застосування, є спосіб переробки і зберігання. У сучасній термінології виділяють щільний спосіб (анаеробний), пухко-щільний (аеробно-анаеробний) і пухкий (аеробний). З метою збереження в гної максимальної кількості корисних речовин таких як азот, а також зменшення втрат органічної речовини часто використовують так званий холодний спосіб зберігання гною (мезофільний). За такого способу зберігання процеси біоферментації проходять значно повільніше, а діапазон температур дозволяє розмножуватися значній кількості мікроорганізмів, у тому числі бактерій і грибів.

Враховуючи, що послід курей містить різні антибіотики в різних комбінаціях, виникає зміна його мікробіоценозу, що в свою чергу впливає на процеси його деструкції. Особливо це виражається в умовах тривалого зберігання посліду, що становить понад 1,5 року. Як видно з одержаних даних, у посліді курей промислового стада були виявлені окситетрациклін, амоксицилін та колістин у комбінації і різній концентрації (див. табл. 3.4, 3.5, 3.7).

Окситетрациклін – антибіотик природного походження групи тетрацикліну, його продуцентом є *Streptomyces rimosus*. За мезофільного режиму зберігання посліду залишковий вміст окситетрацикліну у комбінації з амоксициліном і колістином в ньому знижується пропорційно до терміну його зберігання (див. табл. 3.4), що свідчить про те, що в умовах тривалого зберігання ця сполука розпадається під впливом факторів навколишнього середовища. Це також свідчить про безпечність посліду за залишковим вмістом окситетрацикліну залежно від вихідної концентрації через 12–17 місяців

зберігання. Дослідження, проведені іншими вченими [207], свідчать, що окситетрациклін в концентрації 1; 3; 6; 10 і 30 мг/кг ґрунту в польових умовах на 86,6; 89,6; 93,7 і 95,4 % відповідно здатний розпадався протягом 120 днів.

Зовсім інша закономірність спостерігається у посліді курей, що містить амоксицилін одночасно з окситетрацикліном і колістином. Амоксицилін – β -лактамний антибіотик широкого спектру дії, що відноситься до групи пеніциліну. Вміст амоксициліну у посліді курей за мезофільного способу зберігання значно зростає, що свідчить про його екзогенне походження, а саме здатність синтезувати його представниками грибів роду *Penicillium*, у тому числі *Penicillium chrysogenum*, який належить до ґрунтової мікрофлори і широко розповсюджений в навколишньому середовищі [147] (див. табл. 3.5).

Відомо, що у гної тварин (посліді курей) міститься багато органічної речовини, в зв'язку з чим, він представляє собою придатне середовище для розвитку мікроорганізмів (див. табл. 3.3). Так, в 1 т гною міститься до 10 кг мікробної маси, а в 1 г – до 90 млрд живих мікробних клітин, які здатні продовжувати свою життєдіяльність на субстраті, яким є послід курей.

За наявності у посліді курей лише амоксициліну, його залишковий вміст практично не змінюється протягом всього періоду зберігання (див. табл. 3.6), що свідчить, ймовірно, або про його високу стійкість до руйнування в навколишньому середовищі, або про його екзогенне походження. Одержані дані іншими дослідниками вказують, що в ґрунті за польових умов амоксицилін в концентрації 200 мкг/кг має період піврозпаду 0,43–0,57 доби, у воді – до 9 діб, що залежить від рН, температури, освітленості, аерації та інших факторів [122].

При цьому слід зазначити, що в умовах застосування лише одного антибіотику можна допустити його менший вплив на антагоністичну мікрофлору у посліді і як наслідок – нижчу інтенсивність продукування амоксициліну. Це узгоджується з даними щодо чутливості до антибіотиків ряду бактерій на відміну від грибів, у тому числі роду *Penicillium*. Можна вважати, що стафілококи, які також поширені в навколишньому середовищі, здатні

синтезувати β -лактамазу і таким чином руйнувати антибіотики, що синтезують гриби роду *Penicillium* [65].

Динаміка концентрації колістину, який виявляли у посліді курей одночасно з окситетрацикліном і амоксициліном, була подібною до амоксициліну (див. табл. 3.7). Це свідчить про те, що в посліді курей за мезофільного способу зберігання створюються умови для розмноження його продуцента – спороутворюючої палички *Bacillus polymyxa*. Тому збільшення вмісту колістину у послід курей протягом 17 місяців зберігання вказує на його екзогенне походження [121], а також про високу стійкість до впливу факторів зовнішнього середовища і придатність посліду курей в якості поживного середовища для даного мікроорганізму.

У комбінації з амкосициліном вміст колістину у послід курей за мезофільного способу зберігання також продовжує збільшуватися прямо пропорційно терміну його зберігання, що також підтверджує припущення про життєдіяльність *B. polymyxa* – хемоорганогетеротрофа, аероба, факультативного анаероба, здатного до нітратредукції і фіксації атмосферного азоту [190].

Ці та інші мікроорганізми використовують нітрат, що міститься в посліді курей для синтезу азотовмісних клітинних компонентів. Причому така асиміляційна нітратредукція може відбуватися як в аеробних, так і в анаеробних умовах; для нітратного дихання (дисиміляційна нітратредукція), при цьому нітрат в анаеробних умовах є термінальним акцептором водню (електронів). В обох цих випадках нітрат спочатку відновлюється до нітриту за допомогою нітратредуктази мікроорганізмів. У процесі асиміляційної нітратредукції утворений нітрит відновлюється до аміаку за допомогою нітритредуктази, на що витрачається шість електронів. Електрони надходять від НАД(Ф)Н (у грибів і бактерій) або фередоксину (у рослин і деяких бактерій). Аміак також використовується для синтезу клітинних компонентів мікроорганізмів.

Останнім часом повідомляється про резистентність до антибіотиків ендоефітних бактерій, виділених з лікарських рослин [108, 232]. Відома також висока поширеність стійких до антибіотиків ендоефітних бактерій (AREB), включаючи деякі резистентні до більш ніж трьох різних типів антибіотиків, у різних овочевих культурах, таких як селера та огірки [169, 200, 273].

Мікроорганізми не тільки використовують поживні речовини гною, а й формують його. Завдяки діяльності мікробів гній набуває властивостей органічного добрива. На цей процес впливає значна кількість факторів, у тому числі формування мікробіоценозу за дії антибактеріальних препаратів, які є в гної тварин та посліді птиці [120].

Хімічний склад посліду курей непостійний. Він залежить від співвідношення твердих і рідких фракцій, кількості і складу корму, підстилки і деяких інших чинників. Отже, різноманітною буде і мікрофлора. У гної присутні амоніфікатори, нітрифікатори, денітрифікатори, збудники бродіння, плісняві гриби, а також часто виявляються збудники інфекційних захворювань.

Амоніфікатори: фізіологічна група бактерій, що використовують білки і амінокислоти в якості енергетичних субстратів, що супроводжується виділенням в середовище аміаку. Серед амоніфікаторів зустрічаються як спороутворюючі форми (*Bacillus*), так і мікроорганізми, які не утворюють спор (*Pseudomonas*, *Micrococcus*, *Arthrobacter*, *Mycobacterium*, *Proteus*) [208].

Нітрифікатори: група автотрофних мікроорганізмів, здатних отримувати енергію для життєдіяльності за рахунок окислення неорганічних сполук азоту. Вони діляться на дві групи. Нітрифікатори першої групи окислюють аміак до нітритів з утворенням закису азоту. Нітрифікатори другої групи окислюють нітрити до нітратів. Основним представником першої групи є нітросомонас (*Nitrosomonas winogradsky*) [208].

Денітрифікатори: природний процес відновлення денітрифікуючими бактеріями нітратів і нітритів до аміаку і газоподібного азоту веде до збіднення ґрунту сполуками азоту, але в той же час є необхідним ґрунтоутворюючим фактором. В ході денітрифікації пов'язаний азот видаляється з ґрунту і води з

виділенням газоподібного азоту в атмосферу. У цьому процесі беруть участь бактерії родів *Pseudomonas*, *Bacillum* і ін. Денітрифікація замикає цикл азоту і перешкоджає утворенню токсичних допустимих концентрацій окислів азоту [208].

Денітрифікуючі бактерії здатні відновлювати нітрат через нітрит до газоподібного закису азоту (N_2O) та молекулярного азоту (N_2). Цей процес денітрифікації виявлений тільки у факультативних аеробів. Деякі денітрифікатори можуть рости, використовуючи як термінальний акцептор водню не тільки нітрат, а й нітрит, а також іноді й закис азоту. Представниками денітрифікуючих бактерій є ґрунтові бактерії, наприклад, бацили, у тому числі *B. polymyxa* [190]. Бактерії роду *Bacillus* можуть рости і розкладати органічні сполуки в посліді за умов компостування навіть в термофільних умовах за температури, що досягає 65 °C [208]. Останнє узгоджується з підвищенням вмісту колістину одночасно зі зниженням вмісту азоту в посліді курей при зберіганні протягом 17 місяців, яке пов'язане з його втратами через дифузію газоподібних сполук азоту в атмосферу (див. табл. 3.3).

Дане припущення підтверджено результатами досліджень, які свідчать, що в посліді курей ремонтного стада було виявлено мікроорганізми, що належать до роду *Bacillus spp.* у кількості $9,0 \times 10^2$ КУО/г, що в свою чергу узгоджується з даними табл. 3.8, тоді як грибів роду *Penicillium* не виявлено, що також узгоджується з даними табл. 3.6.

У зразках посліду курей промислового стада виявлено колонії, характерні для *Bacillus spp.* та *Penicillium*, в першому зразку кількість колонієутворюючих одиниць *Bacillus spp.* становила $2,0 \times 10^1$ КУО/г, а *Penicillium* – $1,0 \times 10^1$ КУО/г, в другому зразку виявили *Bacillus spp.* – $3,0 \times 10^2$ КУО/г, а також *Penicillium* – $1,0 \times 10^1$ КУО/г, що також узгоджується з динамікою накопичення колістину та амоксициліну в посліді курей (див. табл. 3.5, 3.7).

Одержані нами результати досліджень узгоджуються з даними інших дослідників, які в компостних буртах виявляли понад 194 види грибів, у тому

числі гриби роду *Penicillium*, особливо у зразках компосту, температура яких не перевищувала 50 °C [104, 177].

Враховуючи, що переважну більшість антибіотиків, які виявлені в посліді курей, представляли препарати групи тетрацикліну, у тому числі доксициклін, можна вважати, що він складає найбільший ризик потрапляння в організм тварин і людини в процесі циркуляції в навколишньому середовищі.

Встановлена в експерименті динаміка виведення доксицикліну у складі яєць та посліду залежно від дози свідчить, що цей антибіотик здатний тривалий час виділятися в навколишнє середовище з послідом курей. При цьому відзначено, що виділення доксицикліну у складі посліду за застосування курам промислового стада залежить від його дози, а в складі яєць, практично від неї не залежить, що було взято за основу при розрахунку періоду каренції.

Випоювання курам промислового стада доксицикліну в терапевтичній дозі негативно впливало на споживання корму і води (див. табл. 3.10), що в подальшому відобразилось на масі талі курей дослідної групи, яка мала вірогідне зниження (див. табл. 3.11). Тому, ймовірно, що антибіотики тетрациклінової групи можуть сприяти підвищенню продуктивності тварин, у тому числі птиці лише в субтерапевтичних дозах [52].

В наших дослідженнях суттєвого впливу доксицикліну в терапевтичній дозі на морфологічні показники яєць курей промислового стада не було встановлено (див. табл. 3.12).

Суттєвого впливу доксицикліну в терапевтичній дозі на морфологічні показники крові курей промислового стада як в кінці, так і через 10 діб після застосування виявлено не було, що пояснюється відсутністю інфекційної патології у птиці і значною адаптаційною здатністю організму до цього антибіотику (див. табл. 3.13–3.15).

Особливий інтерес являють дані, одержані при дослідженні інтенсивності виділення доксицикліну з послідом курей промислового стада залежно від його дози в організмі. Так, виділення доксицикліну з послідом курей за його профілактичної дози (50 мг/л води протягом 7 діб) триває до 21

доби, а за терапевтичної дози (100 мг/л протягом 7 діб) – до 27 доби з початку випоювання. На основі одержаних даних можна зробити прогноз тривалості виділення доксицикліну з послідом курей залежно від його дози при пероральному застосуванні (див. рис. 3.6).

На основі одержаних експериментальних даних було виведено формулу, за якою можна розрахувати тривалість виведення з послідом доксицикліну залежно від його пероральної дози за 7 добового терміну застосування (див. рис. 3.6).

Формула набуває вигляду:

$$Y = 0,12x + 16, \text{ (діб), де}$$

Y – тривалість виведення доксицикліну у складі посліду курей, діб;

x – доза доксицикліну у воді для курей-несучок, мг/л.

Залежно від наявності доксицикліну у посліді при його терапевтичному застосуванні можна враховувати ризики забруднення навколишнього середовища і розробляти заходи щодо недопущення його потрапляння в ґрунт з метою зниження інтенсивності його забруднення та виникнення антибіотикорезистентних мікроорганізмів.

Після надходження антибіотиків на сільськогосподарські угіддя сільськогосподарські культури піддаються їх впливу, який залежить від фізико-хімічних властивостей сполук, сорбційного потенціалу та умов навколишнього середовища [113, 151]. Навіть якщо деякі антибіотики деградують до певної міри, більшість з них замінюються за рахунок постійного надходження [202], що співпадає з нашими даними (див. табл. 3.1, 3.3–3.8).

До теперішнього часу більшість досліджень впливу антибіотиків на рослини зосереджено на оцінці їх токсичності чи кумулятивної здатності. Є обмежені знання щодо потенційного впливу антибіотичного стресу на розвиток і поширення резистентності до антибіотиків, у тому числі стійких до

антибіотиків бактерій і антибіотикорезистентних генів (ARG) у рослинних ендofітних системах. Існує широкий спектр ендofітних бактерій, які включають патогенні мікроорганізми, взаємні агенти та комменсали, які ростуть в межах коріння, судинної системи та повітряних тканин рослин [144].

Як видно з одержаних результатів досліджень застосування курам промислового стада доксицикліну знижувало у посліді курей чисельність не лише кишкової палички, а й зменшення у 5,2 раза чисельності *Citrobacter* та в 4,4 раза кількості колонієутворюючих одиниць *Proteus mirabilis* порівняно з контролем (див. табл. 3.23), що вказує на чутливість цих мікроорганізмів до антибіотику тетрациклінової групи. Оскільки мікроорганізми даних родів виконують важливу роль у травленні, детоксикації продуктів метаболічних перетворень у кишечнику, зменшення їх чисельності відобразилося на зниженні перетравності протеїну корму та його продуктивної дії в організмі (див. табл. 3.17), а також і процесах деградації органічної речовини при дозріванні посліду при переробці його на органічне добриво.

Крім того при застосуванні доксицикліну важливим фактором є зміна співвідношення у посліді курей мікроорганізмів роду *Proteus*, які є амоніфікаторами і виконують важливу роль у дозріванні посліду та виробництві органічних добрив [112].

Таким чином, проведеними дослідженнями доведено, що в Україні поширене застосування антибіотиків у птахівництві у різних дозах і комбінаціях, яке спричиняє одночасне накопичення їх у продукції (яйця) та посліді через відсутність наукового обґрунтованих даних щодо термінів виведення з організму окремих антибіотиків. Особливі ризики являють комбінації антибіотиків у посліді, які при тривалому зберіганні посліду за мезофільного режиму створюють умови для виникнення генів антибіотикостійкості у патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, а також росту мікрофлори, яка є екзогенним продуцентом ряду антибіотиків.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше здійснено санітарно-гігієнічну оцінку посліду курей за залишковим вмістом антибіотиків, хімічним і мікробним складом в умовах мезофільного режиму зберігання, встановлено період повного виведення з організму курей-несучок доксицикліну в складі яєць та посліду за профілактичної та терапевтичної доз. На основі одержаних даних доведено, що вміст антибіотиків у посліді курей за зберігання його в мезофільних умовах залежить від їх кількості, виду і вихідної концентрації, а також способу, тривалості зберігання та контамінації посліду мікроорганізмами.

1. Встановлено, що з досліджених 293 проб посліду курей здорових промислових стад птахофабрик України 38,6 % містили залишки антибактеріальних препаратів, у тому числі 38,2 % антибіотики. Основними антибіотиками в посліді курей є тетрацикліни (55 % від позитивних проб, у тому числі доксициклін (46,0 %)), а також фторхінолони (40 % від кількості позитивних проб, у тому числі енрофлоксацин (34,5 %)). В одиничних випадках виявляли антибіотики груп пеніциліну, левоміцетину, макролідів та сульфаніламідів. Послід курей здорових промислових стад містив одночасно залишки двох антибіотиків: енрофлоксацину та доксицикліну у 15,9 % випадків від позитивних проб.
2. У харчових курячих яйцях з роздрібної мережі від п'яти виробників, виявлено залишковий вміст триметоприму у яйцях курячих, що надійшли в реалізацію від одного виробника, наявність одночасно налідиксової кислоти та сульфаніаміду – у продукції всіх п'яти виробників.
3. В умовах мезофільного режиму зберігання вміст сухої речовини в посліді курей, забрудненого одночасно залишками окситетрацикліну, колістину та амоксициліну, збільшується протягом 17 місяців зберігання на 6,3 %, а золи – на 1,5 % порівняно з вихідними даними.

4. Термін повного розпаду окситетрацикліну за наявності амоксициліну та колістину в посліді курей за мезофільного режиму зберігання залежить від його вихідної концентрації і триває від 3 до понад 17 місяців.
5. Вміст амоксициліну за наявності окситетрацикліну та колістину у посліді курей за мезофільного режиму зберігання впродовж 17 місяців зростає у 2,8–26,4 раза обернено пропорційно вихідній концентрації. У присутності колістину залишковий вміст амоксициліну здатний зберігатися в посліді курей впродовж 17 місяців без зміни вихідного рівня. За залишкового вмісту лише амоксициліну в посліді курей період його повного розпаду становить близько 3 тижнів.
6. За наявності у посліді курей одночасно з окситетрацикліном та амоксициліном колістину його вміст в умовах мезофільного режиму зберігання зростає в 3,6–4,5 раза протягом 17 місяців порівняно з вихідною концентрацією. За наявності амоксициліну вміст колістину в посліді курей за мезофільного режиму зберігання зростає у 2,2 раза впродовж 17 місяців.
7. Застосування доксицикліну у терапевтичній дозі курам-несучкам знижує споживання води на 11,6 %, комбікорму на 29,5 % та масу тіла на 19,6 % і суттєво не впливає на морфологічні показники яєць та гематологічні показники птиці.
8. Пероральне застосування курам промислового стада доксицикліну у терапевтичній дозі (100 мг/л води) підвищує у посліді вміст протеїну на 1,8 % та золи на 0,8 % на тлі зменшення чисельності *E. coli* на 43,5 %, *Citrobacter* – у 5,2 раза та *Proteus mirabilis* – в 4,4 раза.
9. За впоювання курам-несучкам розчину доксицикліну в профілактичній дозі (50 мг/л води протягом 7 діб) тривалість його повного виведення з послідом становить 21 добу, в складі яєць – 15 діб, а за терапевтичної дози (100 мг/л води протягом 7 діб) – з послідом – 28 діб, а з яйцями – 16 діб.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для попередження потрапляння антибіотиків у навколишнє середовище необхідно враховувати терміни їх виведення з організму курей та контролювати залишковий вміст у посліді.
2. Мезофільний режим зберігання посліду курей, забрудненого одночасно декількома антибіотиками, має низьку ефективність щодо очищення посліду від антибіотиків мікробного походження.
3. У разі перорального застосування доксицикліну курам промислових стад необхідно враховувати термін виведення його з послідом, який складає 21 добу за профілактичної дози (50 мг/л води) та 28 діб за терапевтичної дози (100 мг/л води).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамов А. В., Новожицька Ю. М., Іванова О. В., Доброжан Ф. Ф., Ступак О. М., Лінійчук Н. І. Визначення хлорамфеніколу в необроблених харчових продуктах тваринного походження за допомогою РХ/МС/МС: [методичні рекомендації]. К.: ДНДІЛДВСЕ 2008. 13 с.
2. Акименко Ю. В., Казаев К. Ш., Колесников С. И. Влияние антибиотиков (бензилпенициллина, фармазина, нистатина) на численность микроорганизмов в черноземе обыкновенном. Сибирский агроэкологический журнал. 2014. № 2. С. 253–258.
3. Антонов Б. И., Борисова В. В., Волкова П. М., Каменева Л. П., Кошеленко Л. В., Михальский Г. А., Поповцев В. В., Прянишникова Л. И., Храпова В. Е. Лабораторные исследования в ветеринарии. Бактериальные инфекции: Справочник. М.: Агропромиздат, 1986. 352 с.
4. Антонова О. И., Чихарин А. А., Андреев М. Е. Эффективность органо-минеральных удобрений на основе помёта под яровую пшеницу. Аграрная наука – сельскому хозяйству: сборник статей: в 3 кн. XI Международная научно-практическая конференция (4-5 февраля 2016 г.). Барнаул: РИО Алтайского ГАУ. 2016. Кн. 2. С. 3–4.
5. Байдевятов Ю. А. Технологія переробки посліду у промисловому птахівництві. Вісник аграрної науки. 2001. № 10. 55–56.
6. Бекер М. Е., Лиепинш Г. К., Райпулис Е. П. Биотехнология. Пер. с англ. М.: Агропромиздат, 1990. 334 с.
7. Блюм Я. Б., Гелетуха Г. Г., Григорюк І. П. Новітні технології біоконверсії. Монографія. К.: Аграр Медіа Груп, 2010. 326 с.
8. Бойко Н. І., Бойко Ю. В., Коханій Р. В., Миколайчук Р. П. Дослідження морфології клітин крові у курей. Ветеринарія. 2013. № 12 (133). С. 18–22.

9. Бузовський Є. А., Витвицька О. Д., Скрипниченко В. А. Нетрадиційні джерела енергії – вимоги часу. Наук. вісн. Нац. аграр. ун-ту. 2008. Вип. 119. С. 289–294.
10. Витковская С. Е. Изменение содержания подвижных форм химических элементов в технологии трансформации органического вещества компоста. Агрохимия. 2005. № 4. С. 27–31.
11. Гармаш С. М., Рябченко М. О., Кулик О. П. Біоконверсія соняшникового лушпиння : монографія. Дніпропетровськ: Пороги. 2008. 94 с.
12. Гелетеха Г. Г., Кобзарь С. Г. Современные технологии анаэробного сбраживания биомассы (Обзор). Экотехнологии и ресурсосбережение. 2002. № 4. С. 3–10.
13. Гелетука Г., Кобзар С., Копейкін К. Перспективи розвитку технологій отримання біогазу в Україні. Зелена енергетика. 2001. № 3. С. 12–14.
14. Головка А. М., Ушкалов В. О., Фукс П. П., Волинець Л. К., Павлов С. Г., Павленко М. С., Манченко В. М., Євтушенко А. Ф., Козловська Г. В., Голик М. П. Настанова з лабораторної діагностики ешерихіозу (колібактеріозу) тварин. Міністерство сільського господарства і продовольства України. 1996. 8 с.
15. Голуб Г. Технологический процесс производства компостов на основе птичьего помёта и соломы. Овощеводство. 2007. № 7. С. 70–80.
16. Горова А. І., Скворцова Т. В. Лисицька С. М., Павличенко А. В. Еколого-гігієнічна оцінка мікробіологічних та агрохімічних властивостей вермикомпосту як органічного добрива. Гігієна населених місць. 2013. № 61. С. 130–138.
17. Горохов В. П. Розміщення відходів виробництва (виращування) продукції тваринництва та птахівництва. Вісник (офіційне видання державної фіскальної служби України). 2013. № 24 (24). Режим доступу до статті: <http://www.visnuk.com.ua/ua/pubs/id/5611>.

18. ГОСТ 26226-95. Корма, комбикорма, комбикормовое сырьё. Методы определения сырой золы. [Действительный от 1998-01-01]. Минск. 1997. 8 с. (Межгосударственный стандарт).
19. Грицун А. В. Бабин І. А. Яропуд В. М. Відходи птахівництва – джерело невикористаної енергії. Збірник наукових праць Вінницького національного аграрного університету. 2012. №10 т. 1 (58). С. 27–32.
20. Гришуткина С. Переработка помёта – за опытом – во Францию. Птицеводство. 2008. № 2. С. 48–53.
21. Гудилин И. И., Кондратов А. Ф., Чичин А. А. Биотехнология переработки органических отходов и экология. Новосибирск: Кн. Изд-во. 1999. 391 с.
22. Дегодюк Е. Г. Піддати отруту біоконверсії. Agrotimes. 2016. Режим доступу до статті: <https://agrotimes.ua/article/piddati-otrutu-biokonversiyi/>.
23. Доброжан Ю. В., Байер О. В., Бондарець О. В. Статистичні дані з визначення залишків протимікробних препаратів у посліді курей. III щорічний регіональний науковий симпозіум в рамках концепції «Єдине Здоров'я» в Україні. Програми залучення до спільної біологічної діяльності, м. Київ, 16–20 квітня 2018 року. К., 2018. С. 177.
24. Доброжан Ю. В., Метеля Р. В., Шевченко Л. В. Залишковий вміст антибіотиків у посліді курей промислового стада. Міжнародна науково-практична конференція «Контроль безпечності харчових продуктів» Україна-ЄС: невирішені питання. Контроль безпечності харчових продуктів в ЄС, м. Київ, 19–20 квітня 2018 року. К., 2018. С. 114.
25. Доброжан Ю. В., Новожицька Ю. М. Статистичні дані з визначення протимікробних препаратів у посліді курей: II Регіональний науковий симпозіум в рамках концепції «Єдине Здоров'я» в Україні. Програми залучення до спільної біологічної діяльності, м. Київ, 24–28 квітня 2017 року: тези доповіді. К., 2017. С. 94.
26. Доброжан Ю. В., Шевченко Л. В. Залишковий вміст амоксицикліну у посліді курей за мезофільного способу зберігання. Наукові доповіді НУБіП

України. 2018. № 4 (74). Режим доступу до статті: <http://journals.nubip.edu.ua/index.php/Dopovidi/article/view/11452>.

27. Доброжан Ю. В., Шевченко Л. В. Вміст антибіотиків у посліді курей промислового стада за інтенсивної технології виробництва продукції птахівництва. Ветеринарна біотехнологія. 2018. Вип. 32 (2). С. 122–129.

28. Доброжан Ю. В., Шевченко Л. В. Вміст колістину в посліді курей за мезофільного способу зберігання. Ветеринарна біотехнологія. 2019. Вип. 34. С. 14–20.

29. Доброжан Ю. В., Шевченко Л. В. Динаміка залишкового вмісту окситетрацикліну у посліді курей при зберіганні в мезофільному режимі. Сучасне птахівництво. 2018. № 7–8. С. 17–21.

30. Доброжан Ю. В., Шевченко Л. В. Залишковий вміст сульфаніламідів у посліді курей промислового стада. Міжнародна науково-практична конференція «Контроль безпечності харчових продуктів» Україна-ЄС: невирішені питання. Контроль безпечності харчових продуктів в ЄС, м. Київ, 19–20 квітня 2018 р. К., 2018. С. 116.

31. Доброжан Ю. В., Шевченко Л. В. Фізико-хімічний склад посліду курей при застосуванні доксицикліну в терапевтичних дозах. Сучасне птахівництво. 2019. Вип. 3-4 (196–197). С. 18–22.

32. ДСТУ 5028:2008. Яйця курячі харчові. Технічні умови. [Чинний від 2010-06-01]. К.: Держсподивстандарт України, 2009. 19 с. (Стандарти України).

33. ДСТУ 7527:2014 Послід птиці. Технології біологічного перероблення. Загальні вимоги. [Чинний від 2012-02-01]. К.: УкрНДНЦ. 2017. 22 с. (Стандарти України).

34. ДСТУ IDF 122C:2003 Молоко і молочні продукти. Підготовка проб і розведень для мікробіологічного дослідження. [Чинний від 2005-01-01]. К.: Держспоживстандарт України, 2006. 12 с. (Стандарти України).

35. ДСТУ ISO 11290-1:2017 Мікробіологія харчових продуктів та кормів для тварин. Горизонтальний метод виявлення та підрахування *Listeria*

monocytogenes. Частина 1. Метод виявлення. [Чинний від 2004-10-01]. К.: Держспоживстандарт України, 2005. 22 с. (Стандарти України).

36. ДСТУ ISO 6492:2003 Корми для тварин. Визначення вмісту жиру. [Чинний від 2005-07-01]. К.: Держспоживстандарт України, 2005. 14 с. (Стандарти України).

37. ДСТУ ISO 6496:2005. Корми для тварин. Визначення вмісту вологи та інших летких речовин. [Чинний від 2006-07-01]. К.: Держспоживстандарт України, 2005. 11 с. (Стандарти України).

38. ДСТУ ISO 6865:2004 Корми для тварин. Визначення вмісту сирової клітковини методом проміжного фільтрування. [Чинний від 2006-04-01]. К.: Держспоживстандарт України, 2006. 14 с. (Стандарти України).

39. ДСТУ ISO 6887-1:2003 Мікробіологія харчових продуктів та кормів для тварин. Готування досліджуваних проб, вихідної суспензії та десятикратних розведень для мікробіологічного досліджування. Частина 1. Загальні правила готування вихідної суспензії та десятикратних розведень (ISO 6887-1:1999, IDT). [Чинний від 2004-10-01]. К.: Держспоживстандарт України, 2005. 10 с. (Стандарти України).

40. ДСТУ ISO 7169:2010. Корми, комбікорми, комбікормова сировина. Методи визначення вмісту азоту і сирового протеїну. [Чинний від 2011-07-01]. К.: Держспоживстандарт України, 2010. 21 с. (Стандарти України).

41. Дубровін В. О., Корчемний М. О., Масло І. П., Шептицький О., РОжковський А., Пасторек З., Гжибек А., Євич П., Амон Т., Криворучко В.В.. Біопалива (технології, машини і обладнання). К.: ЦТІ «Енергетика і електрифікація». 2004. 256 с.

42. Замула І. В., Бондарчук В. В. Бухгалтерський облік відходів сільськогосподарського виробництва: екологічний вектор. Проблеми теорії та методології бухгалтерського обліку, контролю і аналізу. 2013. Вип. 3 (27). С. 85–96.

43. Захаренко М. О., Яремчук О. С., Шевченко Л. В., Поляковський В. М., Михальська В. М., Малюга Л. В., Іванова О. В. Гігієна та

біоферментація побічних продуктів тваринництва. [Монографія]. К.: Центр учбової літератури, 2016. 536 с.

44. Звягинцев Д. Г. Почва и микроорганизмы. М.: Изд-во МГУ. 1987. 256 с.

45. Зенников В. И. Технологии ускоренного производства биокомпостов. Агрохимический вестник. 1998. № 1. С. 29–30.

46. Зора В. Б. Системи для утримання птиці: вибирай сам. Пропозиція. 2008. № 8. С. 34–37.

47. Зора В. Б., Ковтун О. А. Вітчизняне кліткове обладнання для утримання батьківського поголів'я курей. Сучасне птахівництво. 2007. № 5–6. С. 33–36.

48. Івченко В. М., Павленко М. С., Мілько Л. С. Методичні рекомендації щодо мікробіологічної діагностики збудників стафілококових інфекцій. Біла Церква, 1999. 15с.

49. Карпенко В. І., Козлов В. В., Голодок Л. П., Горлінський О. В. Утилізація відходів з отриманням біопалива і добрив. Проблеми екологічної біотехнології. 2012. № 2. С. 97–123.

50. Килименко В. Знайти та знешкодити. Наше птахівництво. 2016. № 5. – Режим доступу до статті: <https://agrotimes.ua/article/znajti-ta-zneshkoditi>.

51. Кисиль Н., Тер-Саркисян Э. Способы переработки помёта. Птицеводство. 2007. № 8. С. 48–50.

52. Коцюмбас І. Я., Гунчак В. М., Стецько Т. І. Проблеми використання антимікробних препаратів для стимулювання росту продуктивних тварин та альтернативи їх застосуванню. Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. 2013. Вип. 14, № 3–4. С. 381–389. - Режим доступу до статті: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ntbibt_2013_14_3-4_71.

53. Кулик М. Ф., Засуха Т. В., Величко І. М. та ін. Традиційні і нетрадиційні мінерали в тваринництві. К.: Сільгоспосвіта. 1995. 248 с.

54. Левицький Т. Р., Вільха О. М., Кушнір Г. В., Ривак Г. П. Аналіз моніторингу кормів для сільськогосподарських тварин за показником загальний фосфор. Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. 2014. Вип. 15, № 1. С. 67–71.

55. Лукьянов В. Выбираем клеточные батареи. Птицеводство. 2007. № 7. С. 29–32.

56. Лысенко В.П. Перспективная технология переработки помёта. Птицеводство. 2011. № 1. С. 52–54.

57. Лысенко В. П. Утилизация органических отходов: птицеводство. Животноводство России. 2007. № 3. С. 9–10.

58. Лысенко В. П. Экономическая оценка экологического ущерба от загрязнения птичьим помётом. Птицеводство. 2011. Режим доступу до статті: <http://webpticeprom.ru/ru/articles-processing-waste.html?pageID=1301635457>.

59. Ляшенко А. В. Дослідження кінетики процесу сушки відходів птахівництва з метою отримання комплексних добрив для рослин. Вібрації в техніці та технологіях. 2009. № 1 (53). С. 89–92.

60. Масаев И. В., Троицкая Е. В. Использование биоотходов сельского хозяйства в качестве топлива и рациональные технологии сжигания. Изв. Акад. Пром. Экологии. 2000. №4. С. 84–86.

61. Марченко В. І. Технології утилізації відходів сільського господарства. 2015. Режим доступу до статті: <https://studfiles.net/preview/1839733/>

62. Маслич В. Біоенергетика на відходах. Сучасне птахівництво. 2003 № 7. С. 14–15.

63. Мельник В. О. Пташиний послід: вихід, хімічний склад та основні способи переробки. Державна дослідна станція птахівництва Національної академії аграрних наук України. 2015. Режим доступу до статті: http://avianua.com/ua/index.php/statty_po_pticevodstvu/tekhnolohiia-ptakhivnytstva/40-ptashinij-poslid-himichnyj-sklad.

64. Михалевич В. В., Ляшенко А. В., Кремньов В. О., Тимощенко А. В. Фізичні характеристики біодобрих на основі курячого посліду. Теорія і практика сушки. Пром. теплотехніка. 2012. т. 34, №4. С. 34–38.
65. Назарчук О. А., Назарчук Г. Г., Палій Д. В., Сухляк В. В. Чутливість клінічних штамів *Staphylococcus aureus* до антибактеріальних препаратів. Український медичний часопис. 2012. № 3 (89). С. 107–109.
66. Неверова О. П., Зуева Г. В., Сарапулова Т. В. Экосистемный подход к утилизации помёта. Вестник Урала. 2014. № 8 (126). С. 38–41.
67. Новожицька Ю. М., Іванова О. В., Доброжан Ю. В. Оцінка придатності підтверджуючих методів для визначення залишкових кількостей ветеринарних препаратів у продуктах тваринного походження. Науковий вісник ветеринарної медицини. Збірник наукових праць. 2015. №2. С. 14–18.
68. Новожицька Ю. М., Іванова О. В., Ступак О. М., Василюк В. В., Лінійчук Н. В., Коростінська Н. В. Визначення антибіотиків у продуктах тваринного походження за допомогою рідинного хроматомас-спектрометра: [методичні рекомендації]. К.: ДНДІЛДВСЕ. 2014. 28 с.
69. Павленко С. І., Грицун А. В., Бабин І. А., Терещенко Д. В., Грисекно А. І. Виробничі випробування механізованої технології компостування безпідстилкового посліду. Техніка, енергетика, транспорт АПК. 2018. № 2 (101). С. 15–22.
70. Павленко С. І., Ляшенко О. О., Філоненко Ю. А. Експериментальні дослідження процесу біоконверсного компостування пташиного посліду. Науковий вісник національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія. Техніка і енергетика АПК. 2014. Вип. 196. С. 400–409.
71. Писаренко В. Н., Писаренко П. В., Писаренко В. В. Экологические проблемы в зонах животноводческих комплексов: Биотехнология переработки отходов животноводства. Агроэкология. 2008. Режим доступу до статті: https://agromage.com/stat_id.php?id=573.

72. Пискаев А. И. Анализ способов переработки сельскохозяйственных органических отходов на примере куриного помёта. Агроэкономика. 2016. С. 1–8. Режим доступа до статті: <https://cyberleninka.ru/article/v/analiz-sposobov-pererabotki-selskohozyaystvennyh-organicheskikh-othodov-na-primere-kurinogo-pometa>.

73. Рибаківа О. А. Облікові аспекти оприбуткування і використання пташиного посліду. Агросвіт. 2015. № 19. С. 72–77.

74. Русаков Н. В., Тонкопий Н. И., Великанов Н. Л., Романенко Н. А., Новосильцев Г. И., Ганушкина Л. А., Дремова В. П., Хроменкова Е. П., Гримайло Л. В., Козырева Т. Г., Евдокимов В. И., Землянский О. А., Евдокимов В. В., Волищев А. Н., Горохов В. В., Симонов В. Д., Матвеев Ю. М. Гигиеническая оценка качества почвы населенных мест. Почва, очистка населённых мест, бытовые и промышленные отходы, санитарная охрана почвы. Методические указания. МУ 2.1.7.730-99. М.: 1999. 26 с.

75. Силивончик А. Ноль отходов: удобрения из отходов птицеводства. /latifundist.com. 2019. Режим доступа до статті: <https://latifundist.com/spetsproekt/502-nol-othodov-udobreniya-iz-othodov-ptitsevodstva>.

76. Скрипник А. В. Математичні моделі та планування експерименту. Методичні вказівки для аспірантів очної, заочної форми навчання неекономічних спеціальностей. К.: ЦП "КОМПРИНТ", 2018. 193с.

77. Суховеркова В. Е. Способы утилизации птичьего помёта, представленные в современных патентах. Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2016. № 9(143). С. 45–55.

78. Хабибулин Р. Э., Крылова Н. И., Наумова Р. П. Технологические аспекты переработки отходов птицеводства. Биотехнология. 1995. № 1–2. С. 43–46.

79. Хажмурадов М. А. Установка та технологія по утилізації біогазу. Наука та інновації. 2006. № 4. С. 19.

80. Хмельницький Г. О., Хоменко В. С., Канюка О. І. Ветеринарна фармакологія. Харків: Паритет, 1995. 359 с.

81. Хомяков В. І., Вяткін П. С. Перспективи використання відходів птахівництва на сільськогосподарських підприємствах України. 2008. Режим доступу до статті: <https://chdtu.edu.ua/files/feu/Pratsi/KEU/Viatkin/statt20.pdf>.

82. Хоп'як Н. А., Омельчук С. Т., Маненко А. К., Козуб Ю. Б., Федоришин Ю. І., Степанов О. К., Ванюрський М. Ю. Санітарно-гігієнічна, екологічна і економічна оцінка гумінового органо-мінерального добрива – курячий послід + глауконітоліт. Гігієна населених місць. 2014. №63. С. 105–112.

83. Цвіліховський М. І., Погурський І. Г., Бондар В. О. Фізико-хімічні, морфологічні та біохімічні дослідження крові сільськогосподарських тварин: методичні вказівки. К.: НАУ. 2002. 49 с.

84. Чучуй В. П., Уминський С. М., Інютін С. В. Альтернативні джерела енергії: Навч. посібн. Одеса: ТЕС, 2015. 495 с.

85. Шевелюха В. С., Калашникова Е. А., Воронин Е. С. и др. Сельскохозяйственная биотехнология. 2-е изд. перераб. и доп. М.: Высш. шк. 2003. 469 с.

86. Шевченко І. А., Ляшенко О. О., Клименко Д. В., Прокопчук О. І. Комплекс споруд для прискореного біотермічного компостування посліду і відходів від птахівницьких об'єктів ПАТ Володимир-Волинська птахофабрика. Механізація, екологізація та конвертація біосировини в тваринництві. Збірник наукових праць ІМТ НААН України. Вип 2(8). Запоріжжя ІМТ-НААН, 2011. С. 4–15.

87. Эрнст Л. К., Злочевский Ф. И., Ерастов Г. И. Переработка отходов животноводства и птицеводства. Животноводство России. 2004. № 9. С. 23.

88. Яремчук О. С., Захаренко М. О., Курбатов І. М. Особливості деструкції органічних речовин посліду курей-несучок за різної тривалості процесу анаеробної біоферментації. Сучасне птахівництво. 2012. № 3 (112). С. 27–31.

89. Ященко С. В., Тертична О. В. Санітарна оцінка стічних вод птахівничих підприємств. Міжвідомчий науковий тематичний збірник «Птахівництво». 2009. №64. С. 248–254.

90. Abiola F. A., Diop M. M., Teko-Agbo A., Delepine B., Biaou F. C., Roudaut B., Gaudin V., Sanders P. Antimicrobial Agents Residues in Liver and Gizzard of Broilers in the Areas of Dakar and Thiès (Sénégal). *Revue de Médecine Vétérinaire*. 2005. Vol. 156(5). P. 264–268.

91. Acosta-Martinez V., Harmel R. D. Soil microbial communities and enzyme activities under various poultry litter application rates. *Journal of Environmental quality*. 2006. Vol. 35. P. 1309–1318.

92. Addison J. B. Antibiotics in sediments and run-off waters from feedlots. *Residues Rev.* 1984. Vol. 92. P. 1–28.

93. Adel M., Dadar M., Conti G. O. Antibiotics and Malachite Green Residues in Farmed Rainbow Trout (*Oncorhynchus Mykiss*) from the Iranian Markets: A Risk Assessment. *International Journal of Food Properties*. 2016. Vol. 20. P. 402–408.

94. Adewuyi G. O., Olatoye O. I., Abafe A. O., Otokpa M. O., Nkukut N. K. High Performance Liquid Chromatographic Methods for Evaluation of Two Antibiotic Residues in Liver and Muscle of Broilers in Ibadan City, Southern Nigeria. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2011. Vol. 11(6). P. 1–4.

95. Ahmed M. B. M., Rajapaksha A. U., Lim J. E., Vu N. T., Kim I. S., Kang H. M., Lee S. S., Ok Y. S. Distribution and accumulative pattern of tetracyclines and sulfonamides in edible vegetables of cucumber, tomato, and lettuce. *J. Agric. Food Chem.* 2015. Vol. 63. P. 398–405.

96. Alaboudi A., Basha E. A., Musalla I. Chlortetracycline and Sulfanilamide Residues in Table Eggs: Prevalence, Distribution Between Yolk and White and Effect of Refrigeration and Heat Treatment. *Food Contaminants*. 2013. Vol. 33. P. 281–286.

97. Al-Ghamdi M. S., Al-Mustafa Z. H., El-Morsy F., Al-Faky A., Haider I., Essa H. Residues of Tetracycline Compounds in Poultry Products in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Public Health*. 2000. Vol. 114. P. 300–304.

98. Alhendi A. B., Homeida A. A. M., Galli E. S. Drug Residues in Broiler Chicken Fed with Antibiotics in Ration. *Veterinarski Arhiv*. 2000. Vol. 70. P. 199–205.

99. Alm-El-Dein A. K., Elhearon E. R. Antibiotic Residue in Eggs of Laying Hens Following Injection with Gentamicin. *New York Science Journal*. 2010. Vol. 3(11). P. 135–140.

100. Amiri H. M., Tavakoli H., Hashemi G., Mousavi T., Rostami H., Fesharaki M. G., Gholian M. The Occurrence of Residues of Furazolidone Metabolite, 3-Amino-2-Oxazolidone, in Eggs Distributed in Mazandaran Province, Iran. *Scimetr*. 2014. Vol. 2(4). P. 1–5. Режим доступу до статті: <http://scimetr.com/en/articles/87389.html>.

101. Amjad H., Iqbal J., Naeem M. Analysis of Some Residual Antibiotics in Muscle, Kidney and Liver Samples of Broiler Chicken by Various Methods. *Proceedings of the Pakistan Academy of Sciences*. 2005. Vol. 42(4). P. 223–231.

102. Amroa F. H., Hassan M. A., Mahmoud A. H. Spiramycin Residues in Chicken Meat and Giblets. *Benha Veterinary Medical Journal*. 2013. Vol. 24(1). P. 51–61.

103. An J., Chen H. W., Wei S. H., Gu J. Antibiotic contamination in animal manure, soil, and sewage sludge in Shenyang, northeast China. *Environ. Earth. Sci*. 2015. Vol. 74. P. 5077–5086.

104. Anastasi A., Varese G., Marchisio V. F. Isolation and identification of fungal communities in compost and vermicompost. *Mycologia*. 2005. Vol. 97. P. 33–44.

105. Anderson A. D., Nelson J. M., Rossiter S., Angulo F. J. Public Health Consequences of Use of Antimicrobial Agents in Food Animals in the United States. *Microbial Drug Resistance*. 2003. Vol. 9(4). P. 373–378.

106. Antibiotic Drugs. Doxycycline. National Information Program on Antibiotics. Режим доступу до статті: <http://www.antibiotics-info.org/doxycycline.html>.

107. Apajalahti J., Kettunen A., Graham H. Characteristics of the gastrointestinal microbial communities, with special reference to the chicken. *World's Poultry Science Journal*. 2004. Vol. 60(2). P. 223–232.

108. Arunachalam C., Gayathri P. Studies on bioprospecting of endophytic bacteria from the medicinal plant of *Andrographis paniculata* for their antimicrobial activity and antibiotic susceptibility pattern. *Int. J. Curr. Pharm. Res.* 2010. Vol. 2. P. 63–68.

109. Aslam B., Kousar N., Javed I., Raza A., Ali A., Khaliq T., Muhammad F., Khan J. A. Determination of Enrofloxacin Residues in Commercial Broilers Using High Performance Liquid Chromatography. *International Journal of Food Properties*. 2015. Vol. 19. P. 2463–2470.

110. Attari V. E., Abbasi M. M., Abedimanesh N., Ostadrahimi A., Gorbani A. Investigation of Enrofloxacin and Chloramphenicol Residues in Broiler Chickens Carcasses Collected from Local Markets of Tabriz, Northwestern Iran. *Health Promotion Perspectives*. 2014. Vol.4(2). P. 151–157.

111. Awad Y. M., Kim S. C., El-Azeem S. A. M. A., Kim K. H., Kim K. R., Kim K., Jeon C., Lee S. S., Ok Y. S. Veterinary antibiotics contamination in water, sediment, and soil near a swine manure composting facility. *Environ. Earth Sci.* 2014. Vol. 71. P. 1433–1440.

112. Azam F., Farooq S. Nitrification Inhibition in Soil and Ecosystem Functioning - An Overview. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2003. Vol. 6. P. 528–535.

113. Azanu D., Mortey C., Darko G., Weisser J. J., Styriahave B., Abaidoo R.C. Uptake of antibiotics from irrigation water by plants. *Chemosphere*. 2016. Vol. 157. P. 107–114.

114. Babapour A., Azami L., Fartashmehr J. Overview of Antibiotic Residues in Beef and Mutton in Ardebil, North West of Iran. *World Applied Sciences Journal*. 2012. Vol. 19(10). P. 1417–1422.

115. Badea M. N., Diacu E., Radu V. M. Influence of antibiotics on copper uptake by plants. *Rev. Chim.* 2013. Vol. 64. P. 684–687.

116. Barbosa J., Freitas A., Mourão J. L., da Silveira M. I. N., Ramos F. Determination of Furaladone and Nifursol Residues in Poultry Eggs by Liquid Chromatography–Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012. Vol. 60. P. 4227–4234.

117. Beyene T., Kemal A., Jibat T., Tadesse F., Ayana D., Feyisa A. Assessment on Chemicals and Drugs Residue in Dairy and Poultry Products in Bishoftu and Modjo, Central Ethiopia. *Journal of Nutrition and Food Sciences*. 2015. S13: 003. P. 1–7.

118. Bindels L. B., Delzenne N. M., Cani P. D., Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015. Vol. 12(5). P. 303–310.

119. Biswas S., Brunel J.-M., Dubus J.-C., Reynaud-Gaubert M., Rolain J.-M. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2012. Vol. 10(8). P. 917–934.

120. Blau K., Jacquiod S., Sorensen S. J., Su J. Q., Zhu Y. G., Smalla K., Jechalke S. Manure and Doxycycline Affect the Bacterial Community and Its Resistome in Lettuce Rhizosphere and Bulk Soil. *Frontiers in microbiology*. 2019. Vol. 10. P. 725.

121. Bolan N. S., Szogi A. A., Chuasavathi T., Seshadri B., Rothrock M. J., Panneerselvam P. Uses and management of poultry litter. *World's Poultry Science Journal*. 2010. Vol. 66. P. 673–698.

122. Braschi I., Blasioli S., Fellet C., Lorenzini R., Garelli A., Pori M., et al. Persistence and degradation of new β -lactam antibiotics in the soil and water environment. *Chemosphere*. 2013. Vol. 93. P. 152–159.

123. Brisbin J. T., Gong J., Sharif S. Interactions between commensal bacteria and the gut-associated immune system of the chicken. *Anim Health Res Rev.* 2008. Vol. 9(1). P. 101–110.

124. Butaye P., Devriese L. A., Haesebrouck F. Antimicrobial Growth Promoters Used in Animal Feed: Effects of Less Well Known Antibiotics on Gram-Positive Bacteria. *Clinical Microbiology Reviews.* 2003. Vol. 16(2) P. 175–188.

125. Campagnolo E. R., Johnson K. R., Karpatis A., Rubin C. S., Kolpin D. W., Meyer M. T., Estabrook E., Currier R. W., Smith K., Thu K. M., McGeehin M. Antimicrobial residues in animal waste and water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations. *Science of the Total Environment.* 2001. Vol. 299. P. 89–95.

126. Cha K. Y., Van Zwieten L., Meszaros L., Downie A., Joseph S. Using poultry litter biochars as soil amendments. *Australian Journal of Soil Research.* 2008. Vol. 46. P. 437–444.

127. Chapman H. D., Jeffers T. K. Vaccination of Chickens Against Coccidiosis Ameliorates Drug Resistance in Commercial Poultry Production. *International Journal of Parasitology: Drugs and Drug Resistance.* 2014. Vol. 4. P. 214–217.

128. Chastain J. P., James J. Camberato J. J., Skewes P. Poultry Manure Production and Nutrient Content. 1999. 17 p. Режим доступу до статті: https://www.clemson.edu/extension/camm/manuals/poultry/pch3b_00.pdf.

129. Chee-Stanford J. C., Aminov R. I., Krapac I. J., Garrigues-Jeanjean N., Mackie R. I. 2001. Occurrence and diversity of tetracycline resistance genes in lagoon and groundwater under two swine production facilities. *Appl. Environ. Microbiol.* 2001. Vol. 67. P. 1494–1502.

130. Chitescu C. L., Nicolau A. I., Stolker A. A. Uptake of oxytetracycline, sulfamethoxazole and ketoconazole from fertilised soils by plants. *Food Addit. Contam. Part A.* 2013. Vol. 30. P. 1138–1146.

131. Choi J. H., Kim G. B., Cha C. J. Spatial heterogeneity and stability of bacterial community in the gastrointestinal tracts of broiler chickens. *Poult Sci.* 2014. Vol. 93(8). P. 1942–1950.

132. Chopra I., Roberts M. Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2001. Vol. 65. P. 232–260.

133. Chowdhury F., Langenkämper G., Grote M. Studies on uptake and distribution of antibiotics in red cabbage. *J. Verbr. Lebensm.* 2016. Vol. 11. P. 61–69.

134. Chowdhury R., Haque M. N., Islam K. M. S., Khaleduzzaman A. B. M. A review on Antibiotics in an Animal Feed. *Bangladesh Journal of Animal Science.* 2009. Vol. 38. P. 22–32.

135. Chung H., Pamp S. J., Hill J. A., Surana N. K., Edelman S. M., et al. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell.* 2012. Vol. 149(7). P. 1578–1593.

136. Cimitile M. Worried about Antibiotics in Your Beef? Vegetables May Be No Better. *Scientific american.* 2009. Режим доступу до статті: <https://www.scientificamerican.com/article/vegetables-contain-antibiotics/>.

137. Cook K. L., Rothrock M. J., Warren J. G., Sistani K. R., Moore P. A. Effect of alum treatment on the concentration of total and ureolytic microorganisms in poultry litter. *Journal of Environmental Quality.* 2008. Vol. 37: P. 2360–2367.

138. Cowles I. Antibiotics Discovered in Crops Treated with Manure. *Finding Dulcinea.* 2009. Режим доступу до статті: <http://www.findingdulcinea.com/news/science/2009/jan/Antibiotics-Discovered-in-Crops-Treated-with-Manure-.html>.

139. Crhanova M., Hradecka H., Faldynova M., Matulova M, Havlickova H, et al. Immune response of chicken gut to natural colonization by gut microflora and to *Salmonella enterica* serovar enteritidis infection. *Infection and immunity.* 2011. Vol. 79(7). P. 2755–2763.

140. Crisol-M. E., Stanley D., Geier M. S., Hughes R. J., Moore R. J. Understanding the mechanisms of zinc bacitracin and avilamycin on animal

production: linking gut microbiota and growth performance in chickens. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2017. Vol. 101(11). P. 4547–4559.

141. Cunha B. A. Antibiotics Side Effects. *Medical Clinics of North America*. 2001. Vol. 85. P. 149–185.

142. Cycoń M., Mrozik A., Piotrowska-Seget Z. Antibiotics in the Soil Environment-Degradation and Their Impact on Microbial Activity and Diversity. *Frontiers in microbiology*. 2019. Vol. 10. P. 338.

143. Danaher M., Campbell K., O’Keeffe M., Capurro E., Kennedy G., Elliott C.T. Survey of the Anticoccidial Feed Additive Nicarbazin (as Dinitrocarbanilide Residues) in Poultry and Eggs. *Food Additives and Contaminants*. 2008. Vol. 25(1). P. 32–40.

144. Danhorn T., Fuqua C. Biofilm formation by plant-associated bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* 2007. Vol. 61. P. 401–422.

145. Dayalan S. A., Darwin P., Prakash S. Comparative study on production, purification of penicillin by *Penicillium chrysogenum* isolated from soil and citrus samples. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*. 2011. Vol. 1(1). P. 15–19.

146. Deusch S., Tilocca B., Camarinha-S. A., Seifert J. News in livestock research-use of Omics-technologies to study the microbiota in the gastrointestinal tract of farm animals. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2015. Vol. 13. P. 55–63.

147. Diarra M. S., Malouin F. Antibiotics in Canadian Poultry Productions and Anticipated Alternatives. *Frontiers Microbiology*. 2014. Vol. 5. P. 1–15.

148. Diaz D. A. R., Sawyer J. E., Mallarino A. P. Poultry manure supply of potentially available nitrogen with soil. *Agronomy journal*. 2008. Vol. 100. P. 1310–1317.

149. Dibner J. J., Richards J. D. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poult sci*. 2005. Vol. 84(4). P. 634–643.

150. Dipeolu M. A. Problems and Prospects of Antibiotics Residues in Meat Products in Nigeria. *Vom Journal of Veterinary Sciences*. 2004. Vol. 1(1). P. 63–67.

151. Dolliver H., Kumar K., Gupta S. Sulfamethazine uptake by plants from manure-amended soil. *J. Environ. Qual.* 2007. Vol 36. P. 1224–1230.
152. Doxycycline. DRUGBANK. Режим доступу до статті: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00254>.
153. El-Kholy H., Kemppainen B. W. Levamisole Residues in Chicken Tissues and Eggs. *Poultry Sciences*. 2004. Vol. 84. P. 9–13.
154. Enticknap J. J., Nonogaki H., Place A. R., Hill R. T. Microbial diversity associated with odor modification for production of fertilizers from chicken litter. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006. Vol. 72. P. 4105–4114.
155. Er B., Onurdağ F. K., Demirhan B., Özgacar S. Ö., Öktem A. B., Abbasoğlu U. Screening of Quinolone Antibiotic Residues in Chicken Meat and Beef Sold in the Markets of Ankara, Turkey. *Poultry Sciences*. 2013. Vol. 92. P. 2212–2215.
156. Eslayed M., Elkomy A., Aboubakr M., Morad M. Tissue Residues, Hematological and Biochemical Effects of Tilmicosin in Broiler Chicken. *Veterinary Medicine International*. 2014. Vol. 2014. P. 1–6.
157. Filazi A., Sireli U. T., Pehlivanlar-Onen S., Cadirci O., Aksoy A. Comparative Pharmacokinetics of Gentamicin in Laying Hens. *Kafkas University Veterinary Fak Derg.* 2013. Vol. 19(3). P. 495–498.
158. Fontenot J. P., Webb Jr K. E. Health aspects of recycling animal wastes by feeding. *Journal of Animal Science*. 1975. Vol. 40. P. 1267–1277.
159. Franklin A. M., Williams C. F., Andrews D. M., Woodward E. E., Watson J. E. Uptake of three antibiotics and an antiepileptic drug by wheat crops spray irrigated with wastewater treatment plant effluent. *J. Environ. Qual.* 2015. Vol. 45 P. 546.
160. Gabriel I., Lessire M., Mallet S., Guillot J. F. Microflora of the digestive tract: critical factors and consequences for poultry. *Worlds Poultry Science Journal*. 2006. Vol. 62(3). P. 499–511.

161. Gaskins H. R., Croix J. A., Nakamura N., Nava G. M. Impact of the intestinal microbiota on the development of mucosal defense. *Clinical infectious diseases*. 2008. Vol. 46(Supplement_2). P. 80–86.

162. Gerber P., Opio C., Steinfeld H. Poultry production and the environment – a review. Animal Production and Health Division, Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Poultry in the 21st Century*. 2007. P. 379–407.
Режим доступу до статті: <http://www.fao.org/3/a-i0323e.pdf>.

163. Goetting V., Lee K. A., Tell L. A. Pharmacokinetics of Veterinary Drugs in Laying Hens and Residues in Eggs: A Review of the Literature. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2011. Vol. 34. P. 521–556.

164. Gong J., Yin F., Hou Y., Yin Y. Chinese herbs as alternatives to antibiotics in feed for swine and poultry production: Potential and challenges in application. *Canadian Journal of Animal Science*. 2013. Vol. 94(2). P. 223–241.

165. Gong J., Yu H., Liu T., Gill J. J., Chambers J. R., et al. Effects of zinc bacitracin, bird age and access to range on bacterial microbiota in the ileum and caeca of broiler chickens. *J Appl Microbiol*. 2008. Vol. 104(5). P. 1372–1382.

166. Gullberg E., Cao S., Berg O. G., Ilbäck C., Sandegren L., Hughes D., Andersson D. I. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog*. 2011. Vol 7:e1002158.

167. Guo M., Song W. Nutrient value of alum-treated poultry litter for land application. *Poultry science*. 2009. Vol. 88. P. 1782–1792.

168. Hakem A., Titouche Y., Houali K., Yabrir B., Malki O., Chenouf N., Yahiaoui S., Labiad M., Ghenim H., Kechih-Bounar S., Chirilă F., Lapusan A., Fiț N. I. Screening of Antibiotics Residues in Poultry Meat by Microbiological Methods. *Bull. University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine, Veterinary Medicine*. 2013. Vol. 70(1). P. 77–82.

169. Hao Zhang, Xunan Li, Qingxiang Yang, Linlin Sun, Xinxin Yang, Mingming Zhou, Rongzhen Deng, Linqian Bi. Plant Growth, Antibiotic Uptake, and Prevalence of Antibiotic Resistance in an Endophytic System of Pakchoi under Antibiotic Exposure. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017. Vol. 14(11). P. 1336.

170. Hassa M. A., Heikal G. I., Gad-Ghada A. Determination of Some Antibacterial Residues in Chicken Giblets. *Benha Veterinary Medical Journal*. 2014. Vol. 26(2). P. 213–218.

171. Herklotz P. A., Gurung P., Vanden H. B., Kinney C. A. Uptake of human pharmaceuticals by plants grown under hydroponic conditions. *Chemosphere*. 2010. Vol. 78. P. 1416–1421.

172. Heuer H., Solehati Q., Zimmerling U., Kleinedam K., Schlöter M., Müller T., Focks A., Thiele-Bruhn S., Smalla K. Accumulation of sulfonamide resistance genes in arable soils due to repeated application of manure containing sulfadiazine. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011. Vol. 77. P. 2527–2530.

173. Hiergeist A., Reischl U., Gessner A. Multicenter quality assessment of 16S ribosomal DNA-sequencing for microbiome analyses reveals high inter-center variability. *International Journal of Medical Microbiology*. 2016. Vol. 306(5). P. 334–342.

174. Hind E. A., Adil S. M., El-Rade S. A. Screening of Antibiotic Residues in Poultry Liver, Kidney and Muscle in Khartoum State, Sudan. *Journal of Applied and Industrial Sciences*. 2014. Vol. 2(3). P. 116–122.

175. Hou J., Wan W. N., Mao D. Q., Wang C., Mu Q. H., Qin S. Y., Luo Y. Occurrence and distribution of sulfonamides, tetracyclines, quinolones, macrolides, and nitrofurans in livestock manure and amended soils of Northern China. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2015. Vol. 22. P. 4545–4554.

176. Hu X. G., Zhou Q. X., Luo Y. Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China. *Environ. Pollut.* 2010. Vol. 158. P. 2992–2998.

177. Hultman J., Vasara T., Partanen P., Kurola J., Kontro M., Paulin L. Determination of fungal succession during municipal solid waste composting using a cloning-based analysis. *J Appl Microbiol.* 2009. Vol. 108. P. 472–487.

178. Hussain S., Naeem M., Chaudhry M. N., Iqbal M. A. Accumulation of residual antibiotics in the vegetables irrigated by pharmaceutical wastewater. *Expo. Health*. 2016. Vol. 8. P. 107–115.

179. Hussein M. A., Khalil S. Screening of Some Antibiotics and Anabolic Steroids Residues in Broiler Fillet Marketed in El-Sharkia Governorate. *Life Science Journal*. 2013. Vol. 10(1). P. 2111–2118.

180. Idowu F., Junaid K., Paul A., Gabriel O., Paul A., Sati N., Maryam M., Jarlath U. Antimicrobial Screening of Commercial Eggs and Determination of Tetracycline Residue Using Two Microbiological Methods. *International Journal of Poultry Sciences*. 2010. Vol. 9(10). P. 959–962.

181. ISO 4831:2006. Microbiology of food and animal feeding stuffs — Horizontal method for the detection and enumeration of coliforms — Most probable number technique. 2006. 11 p.

182. ISO 4832:2006. Microbiology of food and animal feeding stuffs — Horizontal method for the enumeration of coliforms — Colony-count technique. 2006. 6 p.

183. ISO 6579-1:2017. Microbiology of foodchain – Horizontal method for the detection, enumeration and serotyping of *Salmonella*. Part 1. Detection of *Salmonella* spp. 2017. 50 p.

184. ISO 6887-5:2010. Microbiology of food and animal feeding stuffs — Preparation of test samples, initial suspension and decimal dilutions for microbiological examination. 2010. 13 p.

185. Joakim Larsson D. G. Antibiotics in the environment. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2014. Vol. 119(2). P. 108-112.

186. Kabir J., Umoh V. J., Audu-okoh E., Umoh J. U., Kwaga J. K. P. Veterinary Drug Use in Poultry Farms and Determination of Antimicrobial Drug Residues in Commercial Eggs and Slaughtered Chicken in Kaduna State, Nigeria. *Food Control*. 2004. Vol. 15. P. 99–105.

187. Kan C. A., Petz M. Residues of Veterinary Drugs in Eggs and Their Distribution Between Yolk and White. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2000. Vol. 48. P. 6397–6403.

188. Kang D. H., Gupta S., Rosen C., Fritz V., Singh A., Chander Y., Murray H., Rohwer C. Antibiotic uptake by vegetable crops from manure-applied soils. *J. Agric. Food Chem.* 2013. Vol. 61. P. 9992–10001.

189. Karmi M. Detection and Presumptive Identification of Antibiotic Residues in Poultry Meat by Using FPT. *Global Journal of Pharmacology.* 2014. Vol. 8(2). P. 160–165.

190. Karpunina L. V., Mel'nikova U. Y., Konnova S. A. Biological role of lectins from the nitrogen-fixing *Paenibacillus polymyxa* strain 1460 during bacterial-plant-root interactions. *Curr Microbiol.* 2003. Vol. 47 (5). P. 376–8.

191. Kawata K., Nissato K., Shiota N., Hori T., Oikawa K. Variation in pesticide concentrations during composting of food waste and fowl droppings. *Bulletin of environmental contamination and toxicology.* 2006. Vol. 77. P. 391–398.

192. Kelley T. R., Pancorbo O. C., Merka W. C., Thomason S. A., Cabrera M. L., Brnhat H. M. Elemental concentrations of stored whole and fractionated broiler litter. *Journal of Applied Poultry Research.* 1996. Vol. 5. P. 276–281.

193. Khan G. J., Khan R. A., Majeed I., Siddiqui F. A., Khan S. Ciprofloxacin: The Frequent Use in Poultry and Its Consequences on Human Health. *The Professional Medical Journal.* 2015. Vol. 22(1). P. 1–5.

194. Khattab W. O., Elderea H. B., Salem E. G., Gomaa N. F. Transmission of Administered Amoxicillin Drug Residues from Laying Chicken to Their Commercial Eggs. *Journal of Egypt Public Health Association.* 2010. Vol. 85(5). P. 297–317.

195. Kohanski M. A., De Pristo M. A., Collins J. J. Sublethal antibiotic treatment leads to multidrug resistance via radical-induced mutagenesis. *Molecular Cell.* 2010. Vol. 37(3). P. 311–320.

196. Kohanski M. A., Dwyer D. J., Collins J. J. How Antibiotics Kill Bacteria: From Targets to Networks. *Nature Reviews Microbiology.* 2010. Vol. 8(6) P. 423–435.

197. Kolaczek A., Fusiarz I., Lawecka J., Branowska D. Biological Activity and Synthesis of Sulfonamide Derivatives: A Brief Review. CHEMIK. 2014. Vol. 68(7). P. 620–628.

198. Larney F. J. 1, Buckley K. E., Hao X., McCaughey W. P. Fresh, stockpiled, and composted beef cattle feedlot manure: nutrient levels and mass balance estimates in Alberta and Manitoba. Journal of Environmental Quality. 2006. Vol. 35(5)/ 1844–54. Режим доступу до статті: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16899756/>.

199. Lawal J. R., Jajere S. M., Geidam Y. A., Bello A. M., Wakil Y., Mustapha M. Antibiotic Residues in Edible Poultry Tissues and Products in Nigeria: A Potential Public Health Hazard. International Journal of Animal and Veterinary Advances. 2015. Vol. 7(3). P. 55–61.

200. Lee J., Shin S. G., Jang H. M., Kim Y. B., Lee J., Kim Y. M. Characterization of antibiotic resistance genes in representative organic solid wastes: Food waste-recycling wastewater, manure, and sewage sludge. Sci. Total Environ. 2017. Vol. 579. P. 1692–1698.

201. Li C., Chen J. Y., Wang J. H., Ma Z. H., Han P., Luan Y. X., Lu A. X. Occurrence of antibiotics in soils and manures from greenhouse vegetable production bases of Beijing, China and an associated risk assessment. Sci. Total Environ. 2015. Vol. 521–522. P. 101–107.

202. Li W. H., Shi Y. L., Gao L. H., Liu J. M., Cai Y. Q. Occurrence of antibiotics in water, sediments, aquatic plants, and animals from Baiyangdian Lake in North China. Chemosphere. 2012. Vol. 89. P. 1307–1315.

203. Li Y. W., Wu X. L., Mo C. H., Tai Y. P., Huang X. P., Xiang L. Investigation of sulfonamide, tetracycline, and quinolone antibiotics in vegetable farmland soil in the Pearl River Delta area, southern China. J. Agric. Food Chem. 2011. Vol. 59. P. 7268–7276.

204. Line J. E. Campylobacter and Salmonella populations associated with chickens raised on acidified litter. Poultry Science. 2002. Vol. 81. P. 1473–1477.

205. Lu J., Idris U., Harmon B., Hofacre C., Maurer J. J., et al. Diversity and succession of the intestinal bacterial community of the maturing broiler chicken. *Appl Environ Microbiol.* 2003. Vol. 69(11). P. 6816–6824.
206. Luo Y. H., Peng H. W., Wright A. D. G., Bai S. P., Ding X. M., et al. Broilers fed dietary vitamins harbor higher diversity of cecal bacteria and higher ratio of *Clostridium*, *Faecalibacterium*, and *Lactobacillus* than broilers with no dietary vitamins revealed by 16S rRNA gene clone libraries. *Poult sci.* 2013. Vol. 92(9). P. 2358–2366.
207. Ma T., Pan X., Chen L., Liu W., Christie P., Luo Y., et al. Effects of different concentrations and application frequencies of oxytetracycline on soil enzyme activities and microbial community diversity. *Eur. J. Soil Biol.* 2016. Vol. 76. P. 53–60.
208. Maeda K., Hanajima D., Toyoda S., Yoshida N., Morioka R., Osada T. Microbiology of nitrogen cycle in animal manure compost. *Microbial biotechnology.* 2011. Vol. 4(6). P. 700–709.
209. Marshall B. M., Levy S. B. Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health. *Clinical Microbiology Reviews.* 2011. Vol. 24(4). P. 718–733.
210. Martínez J. L. Natural antibiotic resistance and contamination by antibiotic resistance determinants: the two ages in the evolution of resistance to antimicrobials. *Frontiers in Microbiology.* 2012. Vol. 3. P 1.
211. McCaskey T. A., Anthony W. B. Human and animal health aspects of feeding live stock excreta. *Journal of Animal Science.* 1979 Vol. 48. P. 163–177.
212. McCaskey T. A., Martin Jr J. B. Evaluation of process for improved quality and microbiological safety of broiler litter. *Biological Wastes.* 1988. Vol. 25. P. 209–218.
213. Mead G. C. Prospects for ‘competitive exclusion’ treatment to control salmonellas and other foodborne pathogens in poultry. *Vet J.* 2000. Vol. 159(2). P. 111–123.
214. Mehdizadeh S., Kazerani H. R., Jamshidi A. Screening of Chloramphenicol Residues in Broiler Chickens Slaughtered in an Industrial Poultry

Abattoir in Mashhad, Iran. Iranian Journal of Veterinary Science and Technology. 2010. Vol. 2(1). P. 25–32.

215. Mehtabuddin A. A. M., Ahmad T., Nadeem S., Tanveer Z. I., Arshad J. Sulfonamide Residues Determination in Commercial Poultry Meat and Eggs. Journal of Animal and Plant Sciences. 2012. Vol. 22(2). P. 473–478.

216. Millner P. D. Bioaerosols associated with animal production systems. Bioresource Technology. 2009. Vol. 100. P. 5379 – 5385.

217. Morshdy A. E., El-Atabany A., Hussein M. A., Abdelaziz S., Ahmed A. M. Antibiotic Residues in Poultry Edible Offal. 2nd Conference of Food Safety, Suez Canal University, Faculty of Veterinary Medicine. 2015. Vol. 1. P. 188–195.

218. Mountzouris K. C., Palamidi I., Tsirtsikos P., Mohnl M., Schatzmayr, et al. Effect of dietary inclusion level of a multi-species probiotic on broiler performance and two biomarkers of their caecal ecology. Animal Production Science. 2015. Vol. 55(4). P. 484–493.

219. Muhammad F., Akhtar M., Zia-ur-Rahman, Javed I., Anwar M. I. Role of Veterinarians in Providing Residue-Free Animal Food. Pakistan Veterinary Journal. 2009. Vol. 29(1). P. 42–46.

220. Mulder I. E., Schmidt B., Lewis M., Delday M., Stokes C. R., Bailey M., Aminov R. I., Gill B. P., Pluske J. R., Mayer C. D., Kelly D. Restricting microbial exposure in early life negates the immune benefits associated with gut colonization in environments of high microbial diversity. PLoS One. 2011. Vol. 6(12): e28279.
Режим доступу до статті: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22216092>.

221. Mumtaz A., Awan J. A., Athar M. Rational Use of Drugs in Broiler Meat Production. International Journal of Agriculture and Biology. 2000. Vol. 2(3). P. 269–272.

222. Mund M. D., Khan U. H., Tahir U., Bahar-E-Mustafa, Fayyaz A. Antimicrobial drug residues in poultry products and implicationson public health: A review. International Journal of Food Properties. 2017. Vol. 20 (7). P. 1433–1446.

223. Nalidixic acid. DRUGBANK. Режим доступу до статті: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00779>.

224. Nauta A. J., Amor K. B., Knol J., Garssen J., Van der B. E. M. Relevance of pre-and postnatal nutrition to development and interplay between the microbiota and metabolic and immune systems. *Am J Clin Nutr*. 2013. Vol. 98(2). P. 586–593.

225. Neumann A. P., Suen G. Differences in major bacterial populations in the intestines of mature broilers after feeding virginiamycin or bacitracin methylene disalicylate. *J Appl Microbiol*. 2015. Vol. 119(6) P. 1515–1526.

226. Nisha A. R. Antibiotic Residues — A Global Health Hazard. *Veterinary World*. 2008. Vol. 1(12). P. 375–377.

227. Novais B., Comas I., Baquero F., Cantón R., Coque T. M., Moya A., González-Candelas F., Galán J. C. Evolutionary Trajectories of Beta-Lactamase CTX-M-1 Cluster Enzymes: Predicting Antibiotic Resistance. *PLoS Pathogens*. 2010. Vol. 6(1). Режим доступу до статті: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1000735>.

228. O’Keeffe M., Capurro E., Danaher M., Campbell K., Elliott C. T. Investigation of the Causes for the Occurrence of Residues of the Anticoccidial Feed Additive Nicarbazin in Commercial Poultry. *Food Additives and Contaminants*. 2007. Vol. 9. P. 923–934.

229. Ohimain E. I., Ofongo R. T. The effect of probiotic and prebiotic feed supplementation on chicken health and gut microflora: a review. *International Journal of Animal and Veterinary Advances*. 2012. Vol. 4(2). P. 135–143.

230. Paganini F. Alternatives to Drugs in Poultry Feed and Their Impact on Food Safety. XIth European Symposium on the Quality of Eggs and Egg Products Doorwerth. (May 23–26 2005). The Netherlands. 2005. P. 333–335.

231. Paige J. C., Tollefson L., Miller M. Public Health Impact on Drug Residues in Animal Tissues. *Veterinary and Human Toxicology*. 1997. Vol. 9. P. 1–27.

232. Pal A., Paul A. K. Bacterial endophytes of the medicinal herb *Hygrophila spinose* T. Anders and their antimicrobial activity. Br. J. Pharm. Res. 2013. Vol. 3. P. 795–806.

233. Palmieri M. D., Cerbo A. D., Laurino C. Antibiotic Treatments in Zootechnology and Effects Induced on the Food Chain of Domestic Species and Comparatively, the Human Species. Nutricion Hospitalaria. 2014. Vol. 29. P. 1427–1433.

234. Pan M., Wong C. K. C., Chu L. M. Distribution of antibiotics in wastewater-irrigated soils and their accumulation in vegetable crops in the Pearl River Delta, Southern China. J. Agric. Food Chem. 2014. Vol. 62. P. 11062–11069.

235. Park S. B., Kim S. J., Kim S. C. Evaluating plant uptake of veterinary antibiotics with hydroponic method. Korean J. Soil Sci. Fertil. 2016. Vol. 49. P. 242–250.

236. Patterson P. H., Lorenz E. S., Weaver W. D. Jr. Litter Production and Nutrients from Commercial Broiler Chickens. Journal of Applied Poultry Research. 1998. № 7. P. 247–252.

237. Pfaller M. A. Flavophospholipol use in animals: Positive implications for antimicrobial resistance based on its microbiologic properties. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2006. Vol. 56(2). P. 115–121.

238. Piątkowska M., Jedziniak P., Żmudzki J. Residues of Veterinary Medicinal Products and Coccidiostats in Eggs: Causes, Control and Results of Surveillance Program in Poland. Polish Journal of Veterinary Sciences. 2012. Vol. 15 (4). P. 803–812.

239. Properties of Manure. Manitoba Agriculture. Food and Rural Development. 2015. 37 p. Режим доступу до статті: <https://www.gov.mb.ca/agriculture/environment/nutrient-anagement/pubs/properties-of-manure.pdf>.

240. Roberts T., Wilson J., Guthrie A., Cookson K., Vancraeynest D., Schaeffer J., Moody R., Clark S. New issues and science in broiler chicken intestinal

health: Emerging technology and alternative interventions. *Journal of Applied Poultry Research*. 2015. Vol. 24(2). P. 257–266.

241. Rokka M., Jestoi M., Peltonen K. Trace Level Determination of Polyether Ionophores In Feed. *BioMed Research International*. 2012. Vol. 2013. P. 1–12.

242. Rothrock M. J., Cooc K. L., Lovanh N., Warren J. G., Sistani K. Development of a quantitative real-time PCR assay to target a novel group of ammonia producing bacteria found in poultry litter. *Poultry science*. 2008. Vol. 87. P. 1058–1067.

243. Salehzadeh F., Madani R., Salehzadeh A., Rokni N., Golchinefar F. Oxytetracycline Residue in Chicken Tissues from Tehran Slaughterhouses in Iran. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2006. Vol. 5(4). P. 377–381.

244. Salehzadeh F., Salehzadeh A., Rokni N., Madani R., Golchinefar F. Enrofloxacin Residue in Chicken Tissues from Tehran Slaughterhouses in Iran. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2007. Vol. 6(4). P. 409–413.

245. Sarkozy G. Quinolones: A Class of Antimicrobial Agents. *Veterinary Med-Czech*. 2001. Vol. 46. P. 257–274.

246. Sattar S., Hassan M. M., Islam S. K. M. A., Alam M., Faruk M. S. A., Chowdhury S., Saifuddin A. K. M. Antibiotic Residues in Broiler and Layer Meat in Chittagong District of Bangladesh. *Veterinary World*. 2014. Vol. 7(9). P. 738–743.

247. Schokker D., Jansman A. J., Veninga G., De Bruin N., Vastenhouw S. A., et al. Perturbation of microbiota in one-day old broiler chickens with antibiotic for 24 hours negatively affects intestinal immune development. *BMC genomics*. 2017. Vol. 18(1). P. 241.

248. Schuijt T. J., Poll T., Vos W. M., Wiersinga W. J. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill. *Trends Microbiol*. 2013. Vol. 21. P. 221–229.

249. Seri H. I. Introduction to Veterinary Drug Residues: Hazards and Risks. Paper Presented at the Workshop: Veterinary Drug Residues in Food Derived from Animals (Our Goal of Protecting Consumers). The National Medicinal and Poisons

Board, Khartoum, Sudan. (May 26–27th 2013). Sudan. 2013. 7 p. Режим доступу до статті: http://www.sustech.edu/staff_publications/2013070315212363.pdf.

250. Shahid M. A., Siddique M., Abubakar M., Arshed M. J., Asif M., Ahmad A. Status of Oxytetracycline Residues in Chicken Meat in Rawalpindi, Islamabad Area of Pakistan. *Asian Journal of Poultry Sciences*. 2007. Vol. 1(1). P. 8–15.

251. Sharma M. C., Joshi C., Saxen N. Mineral toxicity in livestock: A review. *Indian journal of animal science*. 2005. Vol. 75. P. 753–764.

252. Shevchenko L. V., Dobrozhan Y. V., Mykhalska V. M., Osipova T. Y., Solomon V. V. Contamination of hen manure with nine antibiotics in poultry farms in Ukraine. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10 (4). P. 532–537.

253. Simon K., Verwoolde M. B., Zhang J., Smidt H., de Vries R., et al. Long-term effects of early life microbiota disturbance on adaptive immunity in laying hens. *Poultry science*. 2016. Vol. 95(7). P. 1543–1554.

254. Smirnov A., Perez R., Amit-R. E., Sklan D, Uni Z. Mucin dynamics and microbial populations in chicken small intestine are changed by dietary probiotic and antibiotic growth promoter supplementation. *J Nutr*. 2005. Vol. 135(2). P. 187–192.

255. Smirnov A., Tako E., Ferket P. R., Uni Z. Mucin gene expression and mucin content in the chicken intestinal goblet cells are affected by in ovo feeding of carbohydrates. *Poult Sc*. 2006. Vol. 85(4). P. 669–673.

256. Smith L. W., Fries G. F. Dehydrated poultry manure as a crude protein supplement for lactating cows. *Journal of Dairy Science*. 1973. Vol. 56. P. 668–672.

257. Soni K. Fluoroquinolones: Chemistry & Action: A Review. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012. Vol. 2(1). P. 43–53.

258. Steinfeld H., Gerber P., Wassenaar T., Castel V., Rosales M., de Haan C. FAO. 2006b. Livestock's long shadow: environmental issues and options. FAO. Rome. 2006. 390 p. Режим доступу до статті: <http://www.fao.org/3/a0701e/a0701e.pdf>.

259. Sulfanilamide. DRUGBANK. Режим доступу до статті: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00259>.

260. Sundlof S. F. Human Risks Associated with Drug Residues in Animal Derived Food. *Journal of Agromedicine*. 1994. Vol. 1. P. 5–22.

261. Tang K. L., Caffrey N. P., Nóbrega D. B., et al. Restriction in the use of antibiotics in food animals and antibiotic resistance in food animals and humans – a systematic review and meta-analysis (University of Calgary, Canada). In: *WHO Guidelines on Use of Medically Important Antimicrobials in Food-Producing Animals*. Geneva. World Health Organization. 2017. Режим доступу до статті: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487956/>

262. Teuber M. Veterinary Use and Antibiotic Resistance. *Current Opinion in Microbiology*. 2001. Vol. 4. P. 493–499.

263. Torok V. A., Allison G. E., Percy N. J., Ophel-K. K., Hughes R. J. Influence of antimicrobial feed additives on broiler commensal posthatch gut microbiota development and performance. *Appl Environ Microbiol*. 2011. Vol. 77(10). P. 3380–3390.

264. Torok V. A., Ophel-K. K., Hughes R. J., Forder R., Ali M. Environment and age: impact on poultry gut microflora. In *Proceedings of the 19th Australian Poultry Science Symposium*, Poultry Research Foundation, Sydney, New South Wales, Australia. 2007. P. 149–152.

265. Trimethoprim. DRUGBANK. Режим доступу до статті: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00440>.

266. Van L. P., Mouwen J. M. V. M., Van D. K. J. D., Verstegen M. W. A. Morphology of the small intestinal mucosal surface of broilers in relation to age, diet formulation, small intestinal microflora and performance. *Br Poult Sci*. 2004. Vol. 45(1). P. 41–48.

267. Wei R. C., Ge F., Zhang L. L., Hou X., Cao Y. N., Gong L., Chen M., Wang R., Bao E. D. Occurrence of 13 veterinary drugs in animal manure-amended soils in Eastern China. *Chemosphere*. 2016. Vol. 144. P. 2377–2383.

268. Wei S., Morrison M., Yu Z. Bacterial census of poultry intestinal microbiome. *Poult Sci*. 2013. Vol. 92(3). P. 671–683.

269. Williams C. M., Barker J. C., Sims J. T. Management and utilization of poultry wastes. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. 1999. Vol. 162. P. 687–692.

270. Wisselink H. J., Cornelissen J. B. W. J., Mevius D. J., Smits M. A., Smidt H., Rebel J. M. J. Antibiotics in 16-day-old broilers temporarily affect microbial and immune parameters in the gut. *Poult Sci*. 2017. Vol. 96(9). P. 3068–3078.

271. Xiao Y., Xiang Y., Zhou W., Chen J., Li K., Yang H. Microbial community mapping in intestinal tract of broiler chicken. *Poult Sci*. 2016. Vol. 96(5). P. 1387–1393.

272. Yang J. F., Ying G. G., Zhao J. L., Tao R., Su H. C., Chen F. Simultaneous determination of four classes of antibiotics in sediments of the Pearl Rivers using RRLC–MS/MS. *Sci. Total Environ*. 2010. Vol. 408. P. 3424–3432.

273. Yang Q. X., Ren S. W., Niu T. Q., Guo Y. H., Qi S. Y., Han X. K., Liu D., Pan F. Distribution of antibiotic-resistant bacteria in chicken manure and manure-fertilized vegetables. *Environ. Sci. Pollut. Res*. 2014. Vol. 21. P. 1231–1241.

274. Yang Q. X., Zhang H., Guo Y. H., Tian T. T. Influence of chicken manure fertilization on antibiotic-resistant bacteria in soil and the endophytic bacteria of pakchoi. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016. Vol. 13. P. 662.

275. Yeoman C. J., Chia N., Jeraldo P., Sipos M., Goldenfeld N. D., White B. A.. The microbiome of the chicken gastrointestinal tract. *Animal Health Research Reviews*. 2012. Vol. 13(1). P. 89–99.

276. Yeoman C. J., White B. A. Gastrointestinal tract microbiota and probiotics in production animals. *Annual Review of Animal Biosciences*. 2014. Vol. 2(1). P. 469–486.

277. Yunus A. W., Nasir M. K., Aziz T., Böhm J. Prevalence of Poultry Diseases in District Chakwal and Their Interaction with Mycotoxicosis. Effects of Season and Feed. *Journal of Animal and Plant Sciences*. 2009. Vol. 19 (1). P. 1–5.

278. Zakeri B., Wright G. D. Chemical Biology of Tetracycline Antibiotics. *Biochemistry and Cell Biology*. 2008. Vol. 86. P. 124–136.

279. Zhang H., Li X., Yang Q., Sun L., Yang X., Zhou M., Deng R., Bi L. Plant Growth, Antibiotic Uptake, and Prevalence of Antibiotic Resistance in an Endophytic System of Pakchoi under Antibiotic Exposure *Int J Environ Res Public Health*. 2017. Vol. 14(11). P. 1336.

280. Zhang H. B., Luo Y. M., Wu L. H., Huang Y. J., Christie P. Residues and potential ecological risks of veterinary antibiotics in manures and composts associated with protected vegetable farming. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2015. Vol. 22. P. 5908–5918.

281. Zhang H. B., Zhou Y., Huang Y. J., Wu L. H., Liu X. H., Luo Y. M. Residues and risks of veterinary antibiotics in protected vegetable soils following application of different manures. *Chemosphere*. 2016. Vol. 152. P. 229–237.

282. Zhou L. J., Ying G. G., Liu S., Zhao J. L., Chen F., Zhang R. Q., Peng F. Q., Zhang Q. Q. Simultaneous determination of human and veterinary antibiotics in various environmental matrices by rapid resolution liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2012. Vol. 1244. P. 123–138.

283. Zhou L. J., Ying G. G., Liu S., Zhao J. L., Yang B., Chen Z. F., Lai H. J. Occurrence and fate of eleven classes of antibiotics in two typical wastewater treatment plants in South China. *Sci. Total Environ.* 2013. Vol. 452–453. P. 365–376.

ДОДАТКИ

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Новожицька Ю. М., Іванова О. В., **Доброжан Ю. В.** Оцінка придатності підтверджуючих методів для визначення залишкових кількостей ветеринарних препаратів у продуктах тваринного походження. Науковий вісник ветеринарної медицини. Збірник наукових праць. 2015. № 2. С. 14–18. *(Здобувачем розроблено план досліджень, підготовлено зразки різних матриць та проведено дослідження відповідно до розробленого плану, здійснено обрахунки отриманих результатів та проведена аналітична робота з визначення придатності методу, оформлено отримані дані для статті)*
2. **Доброжан Ю. В.**, Шевченко Л. В. Вміст антибіотиків у посліді курей промислового стада за інтенсивної технології виробництва продукції птахівництва. Ветеринарна біотехнологія. 2018. Вип. 32 (2). С. 122–129. *(Здобувачем проведені дослідження курячого посліду на залишковий вміст ветеринарних протимікробних препаратів, оформлені результати та підготовлений матеріал до друку).*
3. **Доброжан Ю. В.**, Шевченко Л. В. Динаміка залишкового вмісту окситетрацикліну у посліді курей при зберіганні в мезофільному режимі. Сучасне птахівництво. 2018. № 7–8. С. 17–21. *(Здобувачем відібрані проби посліду у різних вікових груп курей та півнів, проведені дослідження з визначення залишкових кількостей антибіотиків, оформлені результати та підготовлений матеріал до друку).*
4. **Доброжан Ю. В.**, Шевченко Л. В. Залишковий вміст амоксикліну у посліді курей за мезофільного способу зберігання. Наукові доповіді НУБіП України. 2018. № 4 (74). *(Здобувачем відібрані проби посліду у різних вікових груп курей та півнів, проведені дослідження з визначення залишкових кількостей антибіотиків, оформлені результати та підготовлений матеріал до друку).*

5. **Доброжан Ю. В.**, Шевченко Л. В. Вміст колістину в посліді курей за мезофільного способу зберігання. Ветеринарна біотехнологія. 2019. Вип. 34. С. 14–20. *(Здобувачем відібрані проби посліду у різних вікових груп курей та півнів, проведені дослідження з визначення залишкових кількостей антибіотиків, оформлені результати та підготовлений матеріал до друку).*

6. **Доброжан Ю. В.**, Шевченко Л. В. Фізико-хімічний склад посліду курей при застосуванні доксицикліну в терапевтичних дозах. Сучасне птахівництво. 2019. Вип. 3–4 (196–197). С. 18–22. *(Здобувачем проведені дослідження курячого посліду на залишковий вміст доксицикліну, оформлені результати та підготовлений матеріал до друку).*

7. Shevchenko L. V., **Dobrozhan Y. V.**, Mykhalska V. M., Osipova T. Y., Solomon V. V. Contamination of hen manure with nine antibiotics in poultry farms in Ukraine. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2019. Vol. 10 (4). P. 532–537. *(Здобувачем поставлено дослід з визначення динаміки доксицикліну в посліді та яйцях курей та проведено дослідження посліду курей на залишковий вміст антибактеріальних препаратів).*

Тези наукових доповідей:

8. **Доброжан Ю. В.**, Новожицька Ю. М. Статистичні дані з визначення протимікробних препаратів у посліді курей: II Регіональний науковий симпозіум в рамках концепції «Єдине Здоров'я». Програми залучення до спільної біологічної діяльності, м. Київ, 24–28 квітня 2017 року: тези доповіді. К., 2017. С. 94. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і підготовці тез доповіді).*

9. **Доброжан Ю. В.**, Байєр О. В., Бондарець О. В. Статистичні дані з визначення залишків протимікробних препаратів у посліді курей. III щорічний регіональний науковий симпозіум в рамках концепції «Єдине Здоров'я». Програми залучення до спільної біологічної діяльності, м. Київ, 16 – 20 квітня 2018 року. К., 2018. С. 177. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і підготовці тез доповіді).*

10. **Доброжан Ю. В.,** Метеля Р. В., Шевченко Л. В. Залишковий вміст антибіотиків у посліді курей промислового стада. Міжнародна науково-практична конференція «Контроль безпечності харчових продуктів» Україна-ЄС: невирішені питання. Контроль безпечності харчових продуктів в ЄС, м. Київ, 19–20 квітня 2018 року. К., 2018. С.114. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і підготовці тез доповіді).*

11. **Доброжан Ю. В.,** Шевченко Л. В. Залишковий вміст сульфаніламідів у посліді курей промислового стада. Міжнародна науково-практична конференція «Контроль безпечності харчових продуктів» Україна-ЄС: невирішені питання. Контроль безпечності харчових продуктів в ЄС, м. Київ, 19–20 квітня 2018 р. К., 2018. С.116. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і підготовці тез доповіді).*