

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Южно-Уральский государственный аграрный университет»

На правах рукописи

Баннов Дмитрий Владимирович

**РАЗРАБОТКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СПОСОБОВ ПОВЫШЕНИЯ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ
НИЗКОПАТОГЕННОГО ГРИППА ПТИЦ (H₉N₂) В УСЛОВИЯХ
ПРОМЫШЛЕННОГО ПТИЦЕВОДСТВА**

4.2.3. Инфекционные болезни и иммунология животных
4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и
токсикология

Диссертация
на соискание учёной степени кандидата ветеринарных наук

Научные руководители:
Журавель Нина Александровна,
доктор ветеринарных наук, доцент,
Мифтахутдинов Алевтин Викторович,
доктор биологических наук, профессор

Троицк, 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	13
1 Обзор литературы и источников	13
1.1 Проблема гриппа птиц. Целесообразность вакцинации от низкопатогенных штаммов гриппа птиц	13
1.2 Значение филогенетического анализа в системе мер борьбы с гриппом птиц.....	20
1.3 Клиническое проявление и патологоанатомические признаки гриппа птиц, профилактика.....	34
1.4 Применение СПАО-комплекса для повышения эффективности иммунизации против вирусных болезней птиц	37
2 Результаты собственных исследований и их обсуждение.....	43
2.1 Материалы и методы исследований.....	43
2.2 Анализ вспышки низкопатогенного гриппа птиц.....	52
2.3 Повышение эффективности вакцинации против низкопатогенного гриппа птиц (H9N2) в условиях промышленного птицеводства	67
2.3.1 Оценка иммунного ответа и продуктивности кур на фоне применения вакцин против гриппа птиц (H9N2)	67
2.3.2 Оценка способности вакцины против низкопатогенного гриппа птиц создавать трансовариальный иммунитет.....	84
2.3.3 Токсичность и переносимость цыплятами фармакологического комплекса СПАО и препарата Паратерм при сочетанном применении	88
2.3.3.1 Изучение токсичности фармакологического комплекса СПАО и препарата Паратерм при сочетанном применении цыплятам.....	88
2.3.3.2 Изучение переносимости фармакологического комплекса СПАО и препарата Паратерм при сочетанном применении цыплятам.....	96
2.3.4 Оценка иммунного ответа после применения вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, на фоне антистрессовой терапии.....	100

2.3.5 Филогенетический анализ изолятов вируса гриппа, выделенных в Челябинской области и вакцинных штаммов, применяемых для профилактики гриппа птиц H9N2	105
2.3.6 Оценка иммунного ответа при применении вакцин против гриппа птиц (H9N2), включающих штаммы A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like и A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like.....	110
2.3.7 Оценка иммунного ответа и продуктивности кур после применения вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like на фоне антистрессовой терапии	121
2.3.8 Оценка иммунного ответа после применения вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, в зависимости от половой принадлежности птиц.....	137
2.3.9 Экономическая эффективность результатов исследований	147
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	152
ВЫВОДЫ.....	166
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	169
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	171
<i>ПРИЛОЖЕНИЕ А</i>	198
<i>ПРИЛОЖЕНИЕ Б</i>	199
<i>ПРИЛОЖЕНИЕ В</i>	200
<i>ПРИЛОЖЕНИЕ Г</i>	202
<i>ПРИЛОЖЕНИЕ Д</i>	203
<i>ПРИЛОЖЕНИЕ Е</i>	205
<i>ПРИЛОЖЕНИЕ Ж</i>	206
<i>ПРИЛОЖЕНИЕ И</i>	207

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Проблема распространения вируса гриппа птиц носит глобальный характер. Грипп птиц, вызываемый вирусом подтипа H9N2 типа «А», составляет значительную проблему не только для птицеводства, но и для человечества в общемировом масштабе. Вирус гриппа типа «А» характеризуется высокой изменчивостью, что обусловлено двумя особенностями генома - первое свойство, фрагментарность генома вируса, обеспечивает возможность обмена генами между двумя вирусами одного типа, а также антигенный шифт. Второе свойство вирусов гриппа – изменчивость их гликопротеидов – гемагглютинина (НА) и нейраминидазы (НА) в результате мутаций [126; 148]. В настоящее время известно 16 подтипов гемагглютинина и 9 подтипов нейраминидазы [7].

Согласно кодексу Всемирной организации здравоохранения животных, грипп птиц, подлежащий обязательной международной нотификации, разделяют на высокопатогенный грипп птиц и низкопатогенный грипп птиц [65; 66; 109]. Высокопатогенный грипп птиц обязательной декларации вызывают вирусы подтипов H5 и H7 любого уровня патогенности. Для предприятий птицеводческой отрасли вирус представляет непосредственную угрозу, так как в случае возникновения очага заболевания высокопатогенным штаммом вся птица подлежит уничтожению и на предприятие накладывается карантин [15]. Помимо вирусов гриппа птиц, подлежащих обязательной нотификации, в мире выявляют вирусы гриппа, не требующего уведомления Международного эпизоотического бюро. К таковым относят вирусы подтипов H3, H4, H6, H9 и других, не являющихся высоковирулентными. Важным значением для предотвращения развития пандемии и нормального функционирования промышленного птицеводства имеют также низкопатогенные штаммы вируса [7; 16; 19; 21; 142].

Из-за экономического ущерба, нанесенного энзоотическим

низкопатогенным вирусом H9N2, многие страны, включая Китай, Израиль, Южную Корею, Марокко, Пакистан, Египет, Иран и ОАЭ, приняли вакцинацию на национальном или местном уровне в качестве ключевого подхода к профилактике заболевания. В условиях крупного промышленного производства птицеводческой продукции важным аспектом является то, что специфический инфекционный фон и система вакцинаций вирусных заболеваний птиц могут оказать влияние на эффективность вакцинации от птичьего гриппа, поэтому приоритет при выборе вакцины и решение о целесообразности вакцинации целого региона может быть получено только путем натурных испытаний и экспериментальной проверкой с оценкой патоморфологических изменений в организме, которые могут вызвать вакцинные штаммы возбудителя [105].

В Российской Федерации на 01.12.2023 г. зарегистрировано 8 препаратов, разрешенных к применению с целью профилактики гриппа птиц. Из них для предупреждения высокопатогенного гриппа птиц применяются две вакцины, включающие штамм «Ямал» [54] и «Новосибирский» [57]. С целью недопущения низкопатогенного гриппа птиц на птицефабриках и в личных подсобных хозяйствах граждан в зоне высокого риска на территории нашей страны применяют вакцину против гриппа птиц инактивированную эмульгированную, изготовленную Армавирской биофабрикой, ФГБУ «ВНИИЗЖ», и вакцину «ГриппарМ», которые содержат штамм H9N2 [55; 58, 60], а также ряд поливалентных биопрепаратов: «Авивак-НБ-ГП-Н9» [52] и «Авивак-НБ-ГП-Н9-ПНЕВМО» [53], содержащие штамм A/chicken/Syberia/03/2018 (H9N2) линии G1-like, Вирсин 276, включающий штамм «215» [59], предназначенные для применения в птицеводческих хозяйствах различного направления выращивания, а также для вынужденной вакцинации в неблагополучных и угрожаемых хозяйствах с целью купирования инфекции. Вакцина ассоциированная против гриппа птиц (H9N2) и ньюкаслской болезни птиц инактивированная эмульсионная, содержащая штамм «A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like» и

штамм «Челябинск-20», используется на птицефабриках и в личных подсобных хозяйствах граждан в зонах высокого риска [56]. Учитывая свойства возбудителя болезни, не всегда удается достичь желаемого уровня иммунного ответа при проведении вакцинации [38; 40; 51; 99].

Несмотря на большой ассортимент средств для профилактики гриппа птиц высокая антигенная вариабельность, постоянные мутации вызывают необходимость изыскания не только эффективных биопрепаратов [6; 27; 38; 40; 49; 50; 51; 91; 92; 99; 111; 158; 162], но также способов повышения эффективности иммунизации птицы против этой вирусной болезни [1; 3; 34; 35; 36; 78; 81; 98], обуславливая актуальность текущего исследования. Мировое научное сообщество продолжает работать над контролем и предотвращением распространения гриппа птиц, с целью минимизации риска заболевания как у людей, так и у животных.

Степень разработанности темы исследования. Ряд выдающихся отечественных: А. В. Варкентин, М. С. Волков, В. Н. Ирза, Э. Д. Джавадов и другие [7, 8, 10, 17, 18, 19, 20, 25, 26, 61, 64] и зарубежных ученых: D. E. Swayne et al. [123], T. Peacock et al. [124], C. Hautefeuille et al. [136], E. Spackman et al. [146], E. Spackman, M. J. Pantin-Jackwood [155] успешно занимались и продолжают заниматься решением проблемы гриппа птиц. Вопросы специфической профилактики гриппа, в том числе гриппа птиц, включая клинические испытания биопрепаратов, являлись актуальными с начала XXI века [8; 9; 10; 11; 12]. На основании ряда исследований динамики иммунного ответа у птиц после введения экспериментальных образцов вакцин против гриппа птиц была установлена наибольшая антигенная активность ряда биопрепаратов, что имело огромное практическое значение [47]. Другими, более современными исследованиями доказана целесообразность использования разных антигенных компонентов в составе инактивированных вакцин против низкопатогенного гриппа птиц [48; 112]. Изучены вопросы влияния специфических материнских антител на формирование активного иммунитета у суточных цыплят, привитых

инактивированной эмульсионной вакциной против гриппа птиц низкопатогенного штамма [41].

Развитие неспецифических адаптационных реакций и стресса негативно влияют на поствакцинальную сероконверсию и уровень напряженности иммунитета. Данные аспекты и иммуносупрессивные механизмы описаны в работах отечественных и зарубежных ученых: А.Ш. Кавтарашвили, Т.Н. Колокольникова [63]; В.И. Фисинин, П. Сурай [117]; Э.Д. Джавадов [31]; В.И. Фисинин, А.В. Мифтахутдинов, В.В. Пономаренко, Д.Е. Аносов [4]; S. Puvadolpirod, J. P. Thaxton [153], C. Hautefeuille et al. [136] и др. Учитывая особенности содержания птицы, на поствакцинальный стресс накладываются другие стресс-факторы, в конечном итоге усугубляющие снижение уровня формирования иммунного ответа [70; 82; 90; 95; 110; 144; 164].

Основным профилактическим инструментом для повышения эффективности вакцинаций в птицеводстве за счет профилактики стрессов является применение витаминов, аминокислот и антиоксидантов. Разработки методов повышения эффективности вакцин против гриппа птиц ориентированы на применение различных препаратов, существенно повышающих иммунный ответ и защитную эффективность не только к гомологичным, но и дрейфовым вариантам вирусов [107].

В.И. Фисинин с соавторами [4], А.В. Мифтахутдинов с соавторами [3; 82; 94; 95] доказали адаптационные свойства фармакологического комплекса СПАО. Способность СПАО-комплекса регулировать баланс факторов, обеспечивающих формирование так называемой «комфортной зоны» для птицы, позволило получить положительные результаты исследований при изучении его влияния на серологический статус птиц на фоне вакцинации против ряда вирусных болезней [1; 81; 98], в том числе против Ньюкаслской болезни [34; 36; 37; 78], реовирусной инфекции [80], которые продемонстрировали также экономическую эффективность [35]. Вместе с тем данные по влиянию фармакологического комплекса СПАО на

формирование иммунного ответа при вакцинации птицы против низкопатогенного гриппа птиц отсутствуют.

Цель исследований – разработка способов повышения эффективности вакцинации против низкопатогенного гриппа птиц (H9N2) в условиях промышленного птицеводства путем научно-обоснованного подбора иммунобиологических и антистрессовых фармакологических средств.

Задачи исследований:

- изучить особенности возникновения низкопатогенного гриппа птиц H9N2 на крупной птицефабрике Челябинской области, установить кинетику антител в крови зараженной птицы, клинические, патологоанатомические проявления болезни и производственные показатели;

- определить иммунный ответ и продуктивность кур на фоне применения вакцин против гриппа птиц (H9N2);

- установить способность вакцины против низкопатогенного гриппа птиц создавать трансвариальный иммунитет;

- изучить токсичность и переносимость СПАО-комплекс и ацетилсалициловой кислоты при сочетанном применении в однократных, трех, пяти и десятикратных терапевтических дозах;

- оценить иммунный ответ после применения вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, на фоне антистрессовой терапии;

- изучить молекулярно-генетическую структуру изолятов вируса и экономические потери в связи с распространением заболевания;

- провести сравнительную оценку иммунного ответа при применении разных вакцин против гриппа птиц (H9N2);

- разработать метод повышения эффективности вакцинации после применения вакцины против гриппа птиц (H9N2) путем применения антистрессовых фармакологических средств и дать экономическую оценку целесообразности их применения;

- изучить особенности иммунного ответа в зависимости от половой

принадлежности птиц и установить особенности формирования поствакцинального иммунитета.

Научная новизна. Впервые для повышения сероконверсии поствакцинальных антител в организме кур к вирусу гриппа птиц (H9N2) использовано фармакологическое средство, обладающее антистрессовым и антиоксидантным действием. В сравнительном аспекте изучена эффективность средств разных фармакологических групп для повышения эффективности вакцинации от низкопатогенного гриппа птиц. Молекулярно-генетическими исследованиями доказано, что в Челябинской области помимо сублинии Y280-like штамма вируса H9N2 циркулирует и вызывает заболевание линия вируса G1-like. Проведен анализ вспышки заболевания с экономической оценкой и экспериментальным путем доказано, что для повышения эффективности вакцинации необходимо в вакцины включать все варианты вируса G1, Y280, Y439 штамма H9N2, циркулирующие на территории Российской Федерации. Впервые дано обоснование влияние половой принадлежности на формирование поствакцинального иммунного ответа против низкопатогенного гриппа птиц. Впервые экспериментально доказано, что сочетанное применение СПАО-комплекс и ацетилсалициловой кислоты не приводит к повышению токсичности и хорошо переносится цыплятами даже при применении в пятикратных и десятикратных дозах. Научная новизна исследований подтверждена патентами на изобретение «Способ повышения эффективности вакцинации птиц против вируса гриппа» № RU 2805265 C1 (приложение А), «Способ повышения эффективности промышленного выращивания цыплят-бройлеров» № RU 2785659 C1 (приложение Б).

Практическая значимость работы. В условиях племенного репродуктора промышленного типа описаны клиническая и патологоанатомическая картина проявления вспышки низкопатогенного гриппа птиц, подтверждаемая результатами серологических исследований и продуктивностью птицы. Получены данные об индексах вакцинации,

коэффициентах вариации и особенностях нарастания титров антител против гриппа птиц, что позволило определить иммуногенные свойства различных вакцин в конкретных производственных условиях предприятий Челябинской области. Установлена степень влияния антистрессовых фармакологических средств на активность иммунной системы, иммунобиологическое действие вакцин, доказана их безопасность и хорошая переносимость в терапевтических дозах. В условиях крупного промышленного птицеводческого предприятия по результатам исследований решен вопрос о целесообразности вакцинации кур от гриппа птиц и дан прогноз возможных последствий применения изученных иммунобиологических препаратов.

Представленный инновационный подход предполагает использование стресс-протектора целенаправленного действия, который обеспечивает подавление стрессовой реакции на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и специфического антиоксидантного действия для подавления развития оксидативного стресса в организме.

Результаты исследований внедрены в производственные условия птицеводческого комплекса (приложения В, Г), представлены в виде монографии (приложение Д).

Отдельные положения, полученные при выполнении диссертационной работы, внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГАУ», ФГБОУ ВО «ГАУ Северного Зауралья».

Методология исследования. Методологически диссертационная работа основана на применении эпизоотических, фармакологических, токсикологических, серологических, иммунологических, молекулярно-генетических, клинических и патоморфологических методов исследования, применении фармакологических средств, обладающих антистрессовым действием и изучение их влияния на процесс формирования иммунитета. Экономическую оценку проводили согласно общепринятой методике [77] с учетом адаптированных для птицеводства рекомендаций [42; 43; 44; 45]. Достоверность результатов исследований оценивали математическими

методами с использованием статистических процедур программ для ПК «Microsoft Excel» и «Statistica 12».

Основные положения, выносимые на защиту:

- низкопатогенный грипп птиц с преимущественным выделением штамма H9N2 сублиний G1 и Y280 обуславливает высокие экономические потери в промышленном птицеводстве;

- фармакологические средства СПАО-комплекс и Астравит не обладают токсичностью, безопасны, в схеме иммунизации против гриппа птиц H9N2 за счет стресс-протекторного действия способствуют более интенсивной выработке антител и повышению однородности иммунитета и сохранности птиц;

- вакцина для профилактической иммунизации против гриппа птиц H9N2 должна включать все варианты вируса G1, Y280, Y439, при несоответствии вакцинных и циркулирующих линий стресс-протекторы не позволяют добиться высоких результатов вакцинации;

- иммунный ответ при вакцинации против гриппа птиц H9N2 зависит от половой принадлежности птицы.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследований, основных положений и научных выводов диссертации подтверждена большим объёмом проведённых научных исследований и применением комплекса методов, позволяющим получить объективные результаты и сформулировать логичные выводы по работе. Результаты исследований были представлены на Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы аграрной науки и пути их решения», посвящённая 85-летию со дня рождения профессора М.Н. Фисуна (Нальчик, 2023 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные решения актуальных вопросов биологической и токсикологической безопасности» (Казань, 2023 г.), Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные решения приоритетных задач

токсикологии и биотехнологии» (Казань, 2023 г.), Национальной (Всероссийской) научной конференции «Современная аграрная наука: теория и практика» (Троицк, 2023 г.).

Результаты диссертационных исследований включены в конкурсные проекты и отмечены дипломами I степени и золотыми медалями XXIV Всероссийской агропромышленной выставки «Золотая осень 2022» (г. Москва, приложение Е), X Межрегиональной агропромышленной выставки УРФО-2022 (г. Екатеринбург, приложение Ж), региональной выставки АГРО-2022 (г. Челябинск, приложение И).

Личный вклад соискателя. Представленная работа является результатом самостоятельных исследований соискателя, выполненных в период с 2017 по 2023 гг. Личное участие диссертанта заключается в выборе темы работы, обосновании и разработке методов исследований, алгоритмов исследований, непосредственном выполнении теоретических и экспериментальных исследований, интерпретации результатов и оформлении диссертации.

Публикация результатов исследований. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России, 1 – монография, 2 патента РФ на изобретение.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 207 страницах компьютерного текста. Структура диссертационной работы включает следующие разделы: «Введение», «Основная часть», «Заключение», «Список литературы», соответствует ГОСТ Р 7.0.11-2011 СИБИД. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления. Библиографический список включает 164 источника, из них 42 – на иностранном языке. Работа иллюстрирована 99 рисунками, 26 таблицами, содержит 8 приложений.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 Обзор литературы и источников

1.1 Проблема гриппа птиц. Целесообразность вакцинации от низкопатогенных штаммов гриппа птиц

Вирусы гриппа типа А выделяются от различных видов птиц и млекопитающих, включая человека. Природным резервуаром являются дикие водоплавающие птицы, в частности утки, особенно кряквы, и гуси. Вирусы гриппа птиц способны преодолевать межвидовые барьеры: от свиней выделяли его подтипы H1N7, H3N2, от лошадей H3N8, от норок H10N4, от тигра, леопарда и домашней кошки H5N1, от тюленей H7N7, H4N5, H4N6 и H3N3, от китов H13N2, H13N9 и от людей H1N1, H2N2, H3N2, H3N8, H5N1, H7N3, H7N7, H3N8 и H3N2 вызвали несколько вспышек в Соединенных Штатах Америки. Было обнаружено, что вирус H3N8 заражает людей, причем первый зарегистрированный случай заражения был зафиксирован в китайской провинции Хэнань в апреле 2022 года. В настоящее время появляются сообщения о все более возрастающей значимости реассортанта с гемагглютинином H3 и для отечественного птицеводства [101].

Проблема распространения вируса птичьего гриппа относится к числу глобальных угроз для мирового сообщества. По данным А. Tripathi [135] в ближайшие 10 лет имеется вероятность на уровне 85 % угрозы возникновения пандемии вируса птичьего гриппа у людей.

Эпизоотическая ситуация по гриппу птиц в мире в 2022 году приняла масштабы панзоотии (рисунок 1). Число очагов в странах Европы стало заметно высоким, достигая в нескольких случаях тысяч.

В США наблюдается крупнейшая за последние семь лет вспышка ВГП, уничтожено более 40 млн кур и индеек. В России эпизоотическая ситуация связанная с высокопатогенным гриппом птиц, при наличии подобных случаев за рубежом, была более контролируемой. За 8 месяцев 2022 года зарегистрирована 51 вспышка в 15 субъектах страны [62, 75, 89, 103].



Рисунок 1 – Очаги гриппа птиц в мире в 2022 г. (ситуация на 01.08.2022 г по данным ВОЗЖ [75])

В нашей стране совокупность мер, позволяющих эффективно предотвращать и контролировать грипп птиц, включает соблюдение правил содержания птиц, такие как контроль за перемещением животных, а также систематическая вакцинация в соответствии со статусом регионализации. Вакцинация должна проводиться в соответствии с рекомендациями ветеринарных органов и специалистов, чтобы обеспечить максимальную эффективность и безопасность процедуры [50].

Низкий уровень популяционного иммунитета, вызванный низкой эффективностью вакцинации, может способствовать распространению инфекции без видимых признаков или с очень мягкими симптомами. Это называется «тихим» распространением. Ассоциированное течение болезни может приводить к смертности до 60 %, особенно среди птиц тяжелых кроссов. В таких случаях, птица является носителем вируса и источником инфекции. Кроме того, низкий уровень популяционного иммунитета также может способствовать изменчивости вируса. Вирусы постоянно мутируют, и некоторые мутации могут способствовать их выживанию и распространению в условиях недостаточного иммунного ответа. Это может привести к

возникновению новых штаммов вируса, которые могут быть более заразными или сопротивляться иммунному ответу, вызванному вакцинацией. Поэтому крайне важно, чтобы вакцинация была эффективной и достигла достаточного уровня популяционного иммунитета, чтобы предотвратить распространение инфекции и снизить возможность возникновения новых вариантов вируса [21].



Рисунок 2 – Вспышки гриппа птиц на территории Российской Федерации

По данным Международного эпизоотического бюро в Челябинской области в 2021 году зарегистрировано 5 населенных пунктов с вспышками птичьего гриппа – это самый высокий показатель в стране при этом на территории Челябинской области функционируют крупные промышленные птицеводческие предприятия, обеспечивая Челябинской области шестое место в Российской Федерации по уровню производства птицеводческой продукции.

В научном сообществе мнения по поводу целесообразности вакцинации от штаммов вируса гриппа птиц H9N2 фактически разделились. Ведущие отечественные ученые, эксперты в области инфекционных заболеваний и гриппа высказывают разное мнение относительно вакцинации птицы против низкопатогенного гриппа птиц [26].

В зарубежной литературе данные о целесообразности вакцинаций так же не однозначны. Например, вакцинация против птичьего гриппа в настоящее время не разрешена во Франции, хотя ее потенциальные преимущества обсуждались во время вспышек заболевания. Вакцинации в инкубаторе и на фермах обеспечивают уровень защитного иммунитета для борьбы с гриппом птичьего гриппа [136].

В США изучено пять вакцин, включая четыре инактивированные цельновирусные вакцины с адьювантом коммерческую нереплицирующуюся векторную РНК вакцину [146].

На Ближнем Востоке циркуляция низкопатогенного вируса птичьего гриппа H9N2 связана с серьезными экономическими потерями в стадах цыплят-бройлеров. Для профилактики использованы два разных типа вакцин, которые производятся на месте из циркулирующих изолятов H9N2 в Египте и странах Ближнего Востока. S. Talat et al. [132] провели сравнительное изучение эффективности этих вакцин. По результатам, полученным в исследовании, авторы сделали вывод, что использование вакцины, приготовленной из недавно циркулирующего вируса H9N2, показало значительно более высокую защиту и больше подходило для вакцинации птиц на Ближнем Востоке. В Китае группа ученых работает над поиском оптимальных вариантов профилактики птичьего гриппа и разрабатывают стратегию и тактику борьбы с этим заболеванием [134].

В целом необходимо отметить, что большинство исследователей поддерживают вакцинацию птиц в условиях птицефабрик от низкопатогенных штаммов птичьего гриппа. Многочисленные исследования по всему миру свидетельствуют о масштабе проблемы и ее многогранности

[123].

Учеными ФГБУ «ВНИИЗЖ» разработана вакцина против гриппа птиц (H9N2), в которой антиген представлен вирусом низкопатогенного гриппа птиц – штамм A/chicken/ Amursky/03/12 H9N2. Ее применение позволяет выработать гуморальный иммунитет. Уровень клеточного иммунного ответа не позволяет осуществить блокировку инфицирования, но на фоне прививок уменьшается тяжесть заболевания, сокращается заболеваемость и смертность [50; 56].

«Относительно влияния вакцинации против низкопатогенного гриппа птиц на экспортный потенциал регионов - все требования, предъявляемые страной - импортером к продукции птицеводства, указаны в Кодексе наземных животных (МЭБ), согласно которым грипп птиц определяется как инфекция домашней птицы, вызываемая любым подтипом высокопатогенного вируса гриппа типа А с индексом внутривенной патогенности (IVPI) выше 1,2 (≥ 75 % гибели зараженных 4-8 нед. цыплят) или низкопатогенными вирусами подтипов H5 и H7 любого уровня патогенности. На основании этого, выявление других низкопатогенных вирусов, в частности, H9, или вакцинация против низкопатогенного гриппа не влечет никаких ограничений на экспорт птицеводческой продукции» [21].

Преобладающее большинство отечественных и зарубежных ученых и практикующих специалистов поддерживают вакцинацию против низкопатогенного гриппа птиц. Несмотря на отдельные вышеперечисленные потенциальные проблемы, которые может создавать вакцинация против низкопатогенных штаммов гриппа птиц при развитии инфекционного процесса и при активной циркуляции полевых штаммов вируса единственным способом, позволяющим контролировать эпизоотический процесс, является вакцинация.

До середины 90-х годов прошлого века биопрепараты для активной профилактики гриппа в птицеводстве использовались редко, практически отсутствуют, за редким исключением, результаты исследований,

отражающие их качество и эффективность. В начале второго тысячелетия стали активно производить противогриппозные вакцины изменилась и производство гриппозных вакцин существенно выросло – количество производителей разных стран увеличилось в 17 раз [159]. Вакцинация против высокопатогенного гриппа птиц H5N1 является сложным и многоаспектным процессом, который подразумевает различные стратегии в разных странах. Некоторые страны применяют политику непринятия вакцин и стараются контролировать распространение вируса путем других мер, таких как карантин и уничтожение зараженных птиц. Это связано с определенными рисками: возможность создания вакцинного штамма вируса и трудности в диагностике зараженных птиц. Ряд других стран применяют стратегию массовой вакцинации, стараясь достичь 100% поголовья. В таких случаях основное внимание обращается на выбор правильной вакцины и ее эффективное введение в птицефабрике. Это обычно требует тщательного постоянного мониторинга [100] и адаптации стратегии иммунопрофилактики в соответствии с изменяющимися условиями. Так или иначе, разнообразие подходов к вакцинации ориентировано на предотвращение распространения высокопатогенного гриппа птиц и минимизация его воздействия на птицеводство и общественное здоровье. Общей целью является создание устойчивой и безопасной птицеводческой промышленности и поддержание продовольственной безопасности [124; 143].

Вакцины против гриппа птиц в настоящее время подразделяются на типы согласно технологии производства препаратов [97, 152]. В птицеводстве используются два основных типа вакцин против гриппа птиц: инактивированные цельновирионные вакцины и живые векторные вакцины. Инактивированные цельновирионные вакцины содержат вирусы гриппа птиц, которые были убиты или инактивированы таким образом, чтобы они больше не могли вызывать болезнь. Вакцина содержит полную структуру вируса, включая его поверхностные белки, такие как гемагглютинин и нейроминидаза. После введения в организм птицы, вокруг вирусов

формируются антитела, которые помогают защитить птиц от инфекции, если они столкнутся с живыми вирусами гриппа птиц. Инактивированные вакцины обычно требуют нескольких приемов для достижения надлежащего уровня иммунитета. Живые векторные вакцины, с другой стороны, используют векторные вирусы, которые были изменены таким образом, чтобы они могли вырабатывать гемагглютинин вируса гриппа птиц. Эти измененные вирусы вводятся в птичий организм и начинают вырабатывать гемагглютинин. Это стимулирует иммунную систему птицы, что приводит к формированию антител и развитию иммунитета перед возможной инфекцией гриппом птиц. Живые векторные вакцины часто требуют только одного приема для достижения эффективного иммунного ответа. Вакцины должны быть разработаны с учетом специфических особенностей каждого подтипа вируса гриппа и должны охватывать все известные подтипы. Это позволит создать массовый иммунитет и снизить риск распространения вируса [22, 26, 27].

Общеизвестно, что основным резервуаром низкопатогенных штаммов исторически являлись водоплавающие птицы [13, 38, 39]. Однако после циркуляции вируса в популяции домашних кур произошла мутация вируса, в результате которой возникла высокопатогенная форма с уровнем смертности, приближающимся к 100% [40]. В 2018 г. в России складывалась неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по высокопатогенному гриппу птиц. Это связано с распространением вирусов клады 2.3.4.4, которые продолжили вызывать множественные вспышки гриппа среди сельскохозяйственной птицы в европейской части России [86]. В 2019 г. в мире отмечена циркуляция различных вариантов вируса, имеющих важное эпизоотологическое и эпидемиологическое значение. Зарегистрированы вспышки среди диких и домашних птиц, а также случаи заражения человека вирусами гриппа подтипов A/H5Nx, A/H7N9 и A/H9N2 [87].

В 2020 г. в мире отмечена циркуляция разнообразных вариантов вируса, имеющих важное эпизоотологическое и эпидемиологическое

значение. Вспышки инфекционных заболеваний, вызванные высокопатогенными вирусами гриппа, зарегистрированы более чем в 30 странах. Помимо этого, зафиксированы случаи инфицирования людей вирусами гриппа подтипов А/Н5Nx и А/Н9N2. В России в 2020 г. зарегистрирована масштабная эпизоотия, которая затронула более десяти регионов. Вспышки заболевания среди диких и домашних птиц были вызваны высокопатогенным вариантом вируса гриппа А/Н5N8 клады 2.3.4.4b. В результате эпизоотии погибло или было уничтожено более 1,5 млн. голов сельскохозяйственной птицы погибли или уничтожены в результате принятых противоэпизоотических мер миллионы голов сельскохозяйственной птицы – кур, уток, индюков [88]. Значительные затраты связаны с ликвидацией очагов гриппа птиц [121].

Опасность распространения новых реассортантов вируса гриппа среди птицеводческих хозяйств является серьезной проблемой. Реассортанты возникают, когда разные штаммы вирусов гриппа смешиваются в одной клетке и образуют новый штамм вируса с комбинированными генетическими характеристиками. Способность вируса гриппа к обнаружению вирулентных свойств путем случайных мутаций является одной из причин его высокой адаптивности и быстрой эволюции. Это делает его сложным противника, так как он может быстро изменяться и адаптироваться к новым условиям. На данный момент, главной угрозой для птицеводов является вирус гриппа подтипа Н5. Однако, различные подтипы вируса гриппа, такие как Н1, Н3, Н7 и т.д., также представляют риск и должны быть внимательно отслеживаемы. Разработка профилактических мер и вакцин, специфических для каждого из подтипов, является важной задачей [101].

1.2 Значение филогенетического анализа в системе мер борьбы с гриппом птиц

Вирусы гриппа А относятся к семейству *Orthomyxoviridae* и содержат сегментированный геном РНК, кодирующий 10 основных белков и разное

количество вспомогательных белков.

Разделение вирусов гриппа типа А на субтипы основано на различиях в свойствах наружного антигенного комплекса вирионов V-антигена, состоящего из двух поверхностных гликопротеидов: гемагглютинина Н (*haemagglutinin* – HA) и фермента нейраминидазы N (*neuraminidase* – NA). В настоящее время установлены 16 подтипов субтипа Н (Н1 – Н16) и 9 подтипов субтипа N (N1 – N9); также от летучих мышей, обитающих в Гватемале, получены новые подтипы – Н17 и Н18. На сегодняшний день существующие в природе высокопатогенные вирусы гриппа типа А, приводящие к острым клиническим заболеваниям у кур, индеек и птиц других видов, имеющих экономическое значение, связаны только с подтипами Н5 и Н7 [25; 26].

Дикие водоплавающие птицы, такие как утки, гуси, чайки, а также морские птицы являются естественными резервуарами для почти всех подтипов вирусов гриппа. Эти птицы являются не только носителями вируса, но и источником его распространения. Они могут быть инфицированы различными штаммами вируса гриппа, у которых мутации происходят естественным образом. При этом птицы не проявляют ярких симптомов заболевания и могут быть переносчиками вируса на длительное время. Такие птицы часто перемещаются на большие расстояния во время миграций, что способствует глобальному распространению вируса гриппа. Они могут переносить вирус в новые регионы, где могут возникнуть новые эпидемии. Следует отметить, что летучие мыши также были обнаружены как носители необычных подтипов вируса гриппа, таких как Н17N10 и Н18N11. Однако, пока нет непосредственных доказательств того, что эти штаммы способны заразить человека.

Вирусы птичьего гриппа (AIV) можно разделить на две группы на основе их патогенности у кур и молекулярных маркеров. Высокопатогенные вирусы птичьего гриппа (HPAIV) вызывают высокую патогенность у кур, и это обычно оценивается при помощи индекса патогенности (IVPI). Эти

вирусы содержат определенные молекулярные маркеры, такие как многоосновные участки расщепления гемагглютинаина (НА), белка, который позволяет вирусу проникать в клетки организма. Наличие многоосновных участков расщепления НА означает, что вирус может быть расщеплен эндогенными фуриноподобными протеазами, которые присутствуют в клетках хозяина. Это способствует системной репликации вируса и его распространению в организме птиц. Они преимущественно являются патогенными для птиц. У вирусов птичьего гриппа с низкой патогенностью гемагглютинин содержит моно- или трехосновные участки расщепления, которые могут быть расщеплены только внеклеточными трипсиноподобными протеазами. Эти протеазы находятся в основном в дыхательной системе и желудочно-кишечном тракте, что ограничивает репликацию вируса и его распространение в организме птиц. H9N2 является подтипом, встречающимся во всем мире у диких птиц, и он эндемичен для домашней птицы во многих районах Евразии и Африки. По сравнению с вирусами H5 и H7 они в некоторой степени не имеет аналогов, однако пути эволюции вируса, предполагает, что они потенциально может играть важную роль в возникновении следующей пандемии [123].

Страны, где обнаружены только вирусы линии BJ94, на рисунке 3 показаны красным цветом, где только вирусы G1-W показаны синим цветом, где смеси вирусов BJ94 и G1-E показаны оранжевым цветом, где смеси вирусов BJ94 и G1-W показаны фиолетовым цветом, где только адаптированные к птице вирусы линии Y439 в светло-розовом цвете, серым цветом выделены страны, где H9N2 не был обнаружен.

Филогенетически ген гемагглютинаина вирусов H9N2 может быть разделен на две основные ветви: евразийскую ветвь и американскую. Филогенетические и географические подлинии вирусов H9N2, такие как «западная» и «восточная» подлинии линии G1, указывают на различные мутации и адаптации, которые произошли у вирусов, в зависимости от их географического расположения. Американские вирусы H9N2 в основном

встречаются у диких птиц, но, как было описано, заражают выращенных на фермах индеек, не циркулируя стабильно среди домашней птицы. Вирусы H9N2 являются распространенными и эндемичными в Китае, Вьетнаме и Южной Корее. Они также разделены на несколько линий в птицеводстве: A/quail/Hong Kong/G1/1997, A/chicken/Beijing/1/94 и A/chicken/Hong Kong/Y439/1997 (известный как G1), BJ94 – относится к линии Y280 или G9 и Y439 - также относится к корейской линии [133].



Рисунок 3 – Филогеографический диапазон линий H9N2 [123].

В Китае обнаружено более 70 % изолятов H9N2, поэтому Китай считается эпидемическим центром гриппа птиц. Анализ генетической эволюции показал, что подавляющее большинство генов H9 в Китае принадлежат к BJ/94-подобной линии, также известной как Y280-подобная линия. В настоящее время распространены несколько подлиний. При рассмотрении всех восьми генов H9N2 вирус гриппа птиц продолжал реассортироваться и эволюционировать, производя новые генотипы во время продолжающейся циркуляции. Генотип G57 H9N2 привлек внимание сообщества из-за своей способности вызывать широко распространенные эпидемии среди домашних птиц в Китае. Его высокий потенциал распространения среди птиц может создавать значительные проблемы в

птицеводстве. Мониторинг исследований на рынках живой птицы подтвердил, что уровень изоляции H9N2 в Китае у кур был устойчиво высоким в период с 2014 по 2019 годы, составляя около 11%. Более того, этот подтип H9N2 постепенно стал преобладающим, обгоняя другие подтипы и становясь наиболее распространенным в стадах кур, уток и голубей. Преобладание генотипа G57 H9N2 в птицеводстве является серьезной проблемой, поскольку он может вызывать заболевания у птиц, приводить к значительным экономическим потерям и представлять угрозу для общественного здоровья. Его способность передаваться на человека также вызывает беспокойство и требует постоянного мониторинга и контроля. [156].

Вирусы линии VJ94 распространены по всему Китаю, Вьетнаму, Камбодже, Мьянме и Индонезии. «Восточные» вирусы G1 также встречаются в Южном Китае, Вьетнаме и Камбодже, в основном заражая мелкие виды домашней птицы, такие как перепела. Вирусы линии Y439 были обнаружены у диких птиц по всей Евразии, но отдельная адаптированная к птице подгруппа эндемично циркулирует у домашней птицы в Южной Корее. Вакцинация домашней птицы является важной стратегией для контроля птичьего гриппа в различных регионах, в том числе в Китае и Южной Корее. Вакцины, специально разработанные против генотипа G57 H9N2 и других распространенных линий вируса, используются для предотвращения заболевания и снижения распространения вируса среди птиц [154].

Вирусы H9N2 являются эндемичными в некоторых регионах Южной Азии. В этих регионах наиболее распространены вирусы G1, которые являются «западными» вирусами. В настоящее время преобладают в этом регионе. Предполагается, что преобладание линии вирусов G1 в Южной Азии и Иране обусловлено процессом рекомбинации между циркулирующими вирусами H7N3 и H9N2. В результате этого процесса новые штаммы вирусов G1 заместили другие, ранее доминировавшие

местные клады [138, 123].

В Израиле была проведена массовая вакцинация домашней птицы с 2003 года, и она имела определенный успех в контроле эндемичности вируса. Однако, в процессе вакцинации была выявлена необходимость постоянного обновления вакцинного штамма из-за изменений в генетическом материале вируса, называемого антигенным дрейфом. Это означает, что вакцины должны периодически изменяться для обеспечения эффективной защиты от новых вариантов вируса. Похожие тенденции были выявлены и на Ближнем Востоке. Большинство вирусов H9N2, обнаруженных в этом регионе, относятся к "западной" подлинии G1, которая также была доминирующей в Южной Азии. При этом время от времени отмечается случайная изоляция вирусов линии Y439, предположительно, происходящих от прямого распространения от диких птиц [141].

В Африке он был выделен из домашней птицы в нескольких странах, таких как Египет, Ливия, Тунис. Впервые с 2016 года он был обнаружен в странах Северной и Западной Африки, включая Марокко, Буркина-Фасо, Гану и Алжир, а также в Восточной Африке в Уганде. Все вирусы, выделенные в Африке, принадлежат "западной" подлинии G1, которая также связана с вирусами, циркулирующими на Ближнем Востоке в странах, таких как Израиль, Иордания, Ливан, Саудовская Аравия и Объединенные Арабские Эмираты. В Европе преобладают линии Y439, а иногда могут встречаться случаи обнаружения подлинии G1. Эта информация подчеркивает глобальную характеристику вируса H9N2 и его способность распространяться на различные географические области [123].

Из-за антигенной изменчивости вируса H9N2, традиционные инактивированные вакцины могут быть менее эффективными против новых штаммов или вариантов вируса. Это связано с тем, что вакцины основаны на специфических антигенах, которые могут не совпадать с мутировавшими формами вируса [129; 140].

Несмотря на разработку вакцин против вируса H9N2, эффективность

их применения могут быть ограничены из-за потенциального антигенного дрейфа и мутаций в гемагглютинине и нейраминидазе вируса. Из-за этого существует риск замены клды и возникновения новых вариантов вируса, способных заражать уже вакцинированную птицу или даже людей [151]. Лучшее понимание молекулярных детерминант антигенности H9 может помочь нам разработать вакцины, которые смогут эффективно защищать от разных штаммов и антигенно дрейфующих вариантов вируса. Исследование антигенного дрейфа и его последствий для вирусной пригодности также позволит более точно прогнозировать и предотвращать развитие новых вариантов [123; 126].

Основаниями для проведения обязательной вакцинации в нашей стране являются несколько факторов. Во-первых, вакцинация помогает предотвратить распространение инфекции, особенно при наличии тенденции к дальнейшему распространению вируса. Во-вторых, она способствует защите ценной племенной продукции и редких видов птиц, которые могут быть более восприимчивыми к инфекции и нуждаются в дополнительной защите. В-третьих, проведение вакцинации позволяет создать защитную зону вокруг промышленных птицеферм, где все выгульные птицы подвергаются вакцинации. Это помогает предотвратить внесение инфекции на фермы и снизить риск заражения. Также важно отметить, что проведение вакцинации направлено на предотвращение возникновения стационарно неблагополучных точек по маршрутам миграции диких перелетных птиц. Птицы, мигрирующие на большие расстояния, могут быть носителями гриппа птиц и потенциально распространять инфекцию. Вакцинация помогает снизить риск внесения инфекции в новые территории и ограничить ее распространение [6].

Идеальная вакцина против гриппа птиц должна обладать двумя основными свойствами: способностью стимулировать протективный иммунный ответ и предотвращать инфицирование птицы. Вакцина должна содержать в себе компоненты, которые имитируют или представляют

определенные антигены гриппа птиц. Это может быть как живая, ослабленная форма вируса, так и его фрагменты или рекомбинантные белки, специфичные для гриппа птиц. После введения вакцины в организм птицы, эти компоненты должны активировать иммунную систему и стимулировать производство антител, лимфоцитов и других клеток иммунной системы, которые способны распознавать и уничтожать вирус гриппа птиц. Кроме того, идеальная вакцина должна предотвращать инфицирование птицы, что означает, что она должна создавать иммунитет не только против заболевания, но и против самого вируса. Это важно, потому что некоторые виды гриппа птиц могут быть носителями вируса, не проявляя признаков болезни. Таким образом, вакцина должна создавать препятствие для вируса, предотвращая его размножение и распространение в организме птицы. Идеальная вакцина также должна быть безопасной для птицы и эффективной в борьбе с различными штаммами гриппа птиц. Вирусы гриппа часто мутируют, поэтому вакцина должна быть способной защищать птиц от различных штаммов вируса или, по крайней мере, обеспечивать более широкий спектр защиты [159]. Разработка идеальной вакцины против гриппа птиц – задача сложная и требует дальнейших исследований и разработок. Современные технологии производства биопрепаратов позволяют производить вакцины четырех основных категорий: инактивированные цельновирионные вакцины; живые векторные вакцины; вакцины на основе белка НА (либо потенциально других белков вируса гриппа), полученного в системе экспрессии *in vitro*; вакцины на основе нуклеиновых кислот – преимущественно ДНК-вакцины [6].

В птицеводстве на данный момент используется два основных типа вакцин против гриппа птиц (инактивированные цельновирионные и живые векторные вакцины), протективная эффективность которых основана на продукции нейтрализующих антител к определенному подтипу гемагглютинаина вируса гриппа птиц. Большинство противогриппозных вакцин, применяемых в птицеводстве, являются инактивированными,

изготовленными с использованием вирусов гриппа птиц с подтипами HA H5, H7 и H9 [6; 92].

Выбор между гомологичными и гетерологичными вакцинами может зависеть от конкретной ситуации и целей вакцинации. Гомологичные вакцины, изготовленные на основе текущего циркулирующего вирусного штамма, обычно обеспечивают высокую степень защиты от заражения этим конкретным вирусом. Однако, в случае появления нового вирусного штамма или при изменении свойств циркулирующего вируса, которые снижают эффективность гомологичной вакцины, гетерологичная вакцина может предложить более широкий спектр защиты [92; 128].

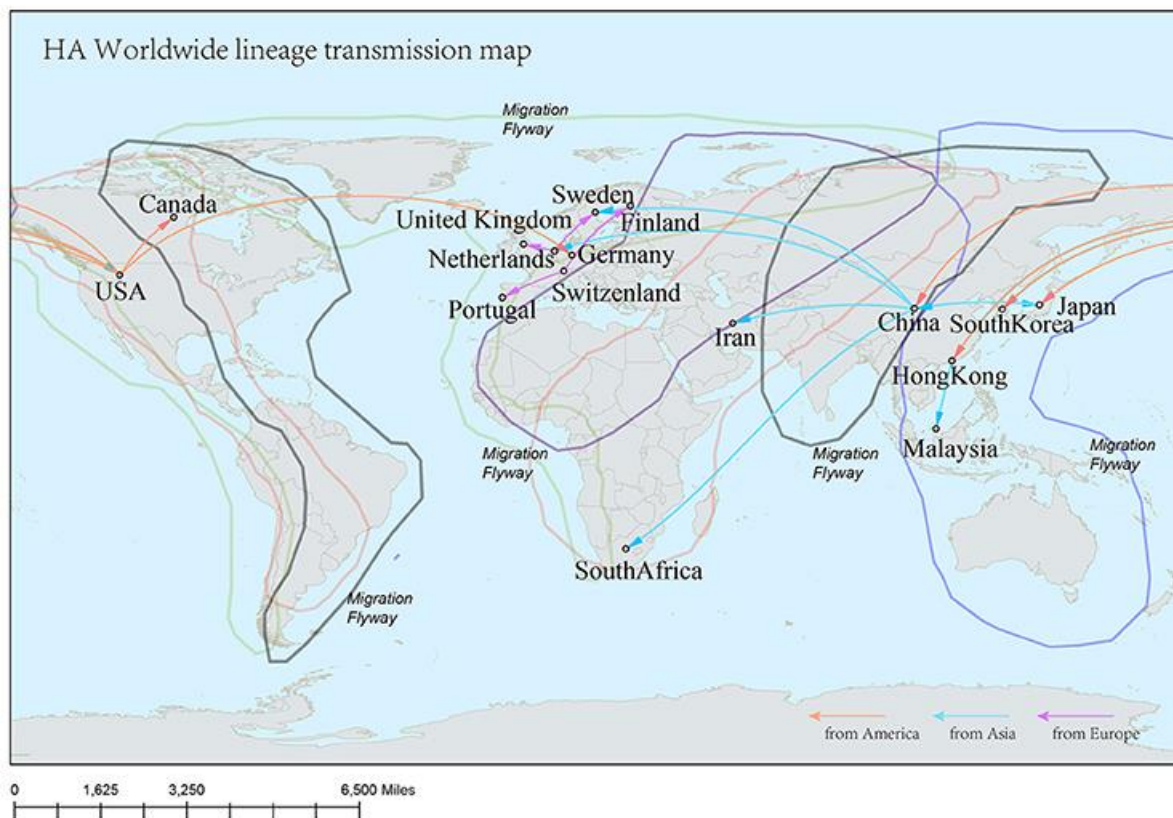


Рисунок 4 – Миграционная сеть географического распространения вируса H9N2 по всему миру [139]

Реконструкция путей передачи вируса H9N2 на основе байесовского филогеографического подхода позволила Hu M. et al. [139] получить панораму движения вируса H9N2 (рисунок 4).

Более высокая степень связи мест в сети передачи означает, что эти места могли быть эпицентрами распространения вируса. Из данных рисунка

4 следует, что Восточная Азия и Юго-Восточная Азия были активными регионами вируса из-за их центральной роли в передаче вируса. В этих районах недавно началось несколько вспышек птичьего гриппа А [139].

На рисунке 4 стрелки представляют направление движения, а цвет стрелок пропорционален начальной области. Миграция началась из Америки в Азию, а затем из Азии в Европу и Африку. Общее направление распространения было с востока на запад. Используя представленную модель, можно предположить, что распространение вируса началось из Китая в Иран, затем на территорию Российской Федерации и в Израиль. О способе передачи вируса и возникновения его на территории Челябинской области можно предположить, что анализ путей распространения вируса совпадает как с путями миграции перелетных птиц, так и с поставщиками ремонтного молодняка, частично располагающимися на территории Венгрии и Чехии, находящимися как раз на границе региона заноса вируса из Ирана.

Важно отметить, что антитела, которые обычно измеряют в крови для определения иммунного статуса птиц по отношению к гриппу, обеспечивают защиту на более поздней стадии инфекции. Эти антитела связываются с гемагглютинином и нейраминидазой, двумя ключевыми поверхностными белками вируса гриппа. Они могут блокировать проникновение вируса в клетки и предотвращать его распространение. Между уровнями антител и защитой от инфекции гриппом существует общая корреляция, но эта связь не всегда является абсолютной. Другие факторы, такие как иммунный статус и изменчивость вируса, также могут влиять на развитие инфекции и ее течение. В целом, как клеточно-опосредованный, так и антителами обусловленный иммунитет играют важную роль в контроле инфекции гриппом, и укрепление обеих составляющих иммунной системы может способствовать более эффективной защите от гриппа. [147]. Наличие иммунных реакций слизистой оболочки в дыхательных путях или легких особенно важно, поскольку большинство тяжелых симптомов гриппа обусловлены инфекцией легких [149].

Инактивированная вакцина против H9N2 птичьего гриппа действительно была введена в обращение в Китае в 1998 году, чтобы сдержать распространение этого вируса в промышленных птицеводческих хозяйствах. Использование вакцины позволило снизить заболеваемость вирусом H9N2 и сопутствующую экономическую потерю в птицеводческой промышленности. Активное применение инактивированных вакцин против H9N2 позволило контролировать распространение вируса среди птиц. Это имело ряд экономических преимуществ, таких как снижение смертности и заболеваемости птиц, а также улучшение производительности и эффективности птицеводческой промышленности. Однако большинство штаммов H9N2, выделенных в 1997-2002 гг., показали антигенный дрейф от репрезентативного вакцинного штамма *SD/6/96* [137].

Низкопатогенный грипп птиц (H9N2), проявляет непрерывные антигенные изменения, что усложняет эффективность вакцинации. Антигены вируса гриппа птиц могут подвергаться мутациям и рекомбинации, что приводит к возникновению новых вариантов вируса. Обновление вакцинных штаммов, чтобы соответствовать изменяющемуся вирусу, является важной задачей. Однако этот процесс может быть достаточно медленным и затратным. Проведение исследований, выделение новых штаммов вируса, разработка и производство новых вакцин – это требует времени и ресурсов. Процесс разработки и внедрения новых вакцинных штаммов может занимать около 5 лет. Это связано с необходимостью проведения клинических испытаний новых вакцин, а также с обеспечением их безопасности и эффективности. Важно, чтобы новые вакцины были хорошо протестированы и соответствовали потребностям вакцинации птиц с учетом изменений вируса [156].

Живые аттенуированные вакцины против гриппа птиц обеспечивают перекрестную защиту от различных вирусов гриппа. В дополнении к индуцированию сильного гуморального иммунитета, они также обеспечивают устойчивый клеточный иммунитет и иммунитет слизистых

оболочек. Поэтому живая аттенуированная вакцина имеет больше преимуществ, по сравнению с инактивированными вакцинами. Однако, применение живых вакцин рискованно в связи с возможными рекомбинациями между вакцинными штаммами и циркулирующими полевыми вирусами. Поскольку рекомбинантные белковые вакцины нерепликационные и не имеют каких-либо инфекционных компонентов, они являются более безопасным подходом, чем вакцины, полученные из живых вирусов.

Однако, в настоящее время имеются данные, что инактивированные вакцины против низкопатогенного гриппа птиц не смогли предотвратить повторное заражение иммунизированных цыплят в Китае, и в связи с этим многочисленные исследователи пытаются улучшить иммунную защиту инактивированных вакцин с нескольких сторон. Вирус, используемый для производства инактивированной вакцины, является основным фактором индуцирования вакцинного иммунитета. Вирус, используемый для приготовления вакцины, должен быть проверен, чтобы лучше соответствовать иммуногенности текущего эпидемического штамма, который обладает кросс-иммунными защитными характеристиками. Для производственных целей штаммы-кандидаты на вакцину должны эффективно реплицироваться в эмбриональных куриных яйцах [145].

В Российской Федерации в 2012, 2017 и 2018 гг. случаи заболевания птиц низкопатогенным гриппом птиц в промышленном птицеводстве вызывал вирус H9N2 линии Y280. В 2018 г. вирус низкопатогенного гриппа птиц H9N2 генетической линии G1 был впервые изолирован в Амурской области от диких птиц. В 2019-2020 гг. вирус низкопатогенного гриппа H9N2 линии G1 был выявлен у птиц, выращиваемых на промышленных птицеводческих предприятиях Уральского региона (Челябинская область и Пермский край), а также в хозяйствах европейской части страны [112].

ФГБУ «ВНИИЗЖ» разработана вакцина против низкопатогенного гриппа птиц H9N2, содержащая производственный штамм вируса H9N2

линии Y280, выделенного в 2012 г. от кур на птицефабрике в Амурской области, которая успешно применяется в промышленном птицеводстве нашей страны [56; 112].

В связи с генетическим разнообразием вирусов низкопатогенного гриппа птиц H9N2 актуально изучение иммуногенной активности вакцин против гриппа птиц H9N2 на основе антигенов разных сублиний вирусов, циркулирующих на территории РФ. В работе Н. Tavakkoli, К. Asasi [160] сравнивались две вакцины против птичьего гриппа H9N2 на репликацию и выделение вируса гриппа птиц у цыплят-бройлеров. Инактивированные масляные эмульсионные вакцины содержали изоляты H9N2 из ОАЭ, либо изолят H9N2 из Ирана, соответствующие вакцинам Boenger-Ingelheim и MSD. Результаты исследований экспериментального заражения показали, что частота выделения вируса и титры антител в целом были выше у не вакцинированных зараженных птиц. Статистически значимой разницы в репликации вируса в трахее и легких между цыплятами, привитыми вакцинами эмиратского и иранского типа обнаружено не было. Авторы сделали вывод, что обе вакцины против H9N2 могут эффективно снижать репликацию вируса и выделение вируса у цыплят-бройлеров, однако для достижения эффективного контроля над болезнью вакцинация должна сопровождаться другими профилактическими мерами, включая методы биобезопасности.

В исследованиях, проведенных С.В. Фроловым, Л.О. Щербаковой, Н.В. Мороз и др. [112], использовали антигены штаммов вируса A/chicken/Chelyabinsk/314-1/20 (генотип G1), обозначен как «Челябинск-20», и A/chicken/Amursky/03/12 (генотип Y280), обозначенный как «Амурский-12». Построение филогенетического дерева с использованием метода NJ (Neighbor Joining) в пакете программ MEGA 6.0 на основе выравнивания нуклеотидной последовательности гена HA (гемагглютинин) гриппа птиц, подтип H9, представленное на рисунке 5, позволяет провести анализ эволюции и классификации вирусов этого подтипа. Филогенетическое древо является инструментом для визуализации родственных связей между

различными штаммами вируса Н9 и помогает понять историю распространения и эволюции этого вируса. Процесс построения филогенетического дерева начинается с выравнивания нуклеотидных последовательностей гена НА Н9N2 из различных штаммов гриппа птиц. Затем выполняется подсчет генетических расстояний между парами последовательностей, основанных на различиях в нуклеотидных заменах. После этого применяется метод NJ, который строит дерево путем итеративного объединения ближайших соседей. В результате получается филогенетическое дерево, которое иллюстрирует генетические отношения между штаммами вируса Н9. Филогенетическое дерево может быть представлено в виде графического изображения, где каждый узел представляет собой штамм вируса Н9, а ветви указывают на генетические связи между ними.

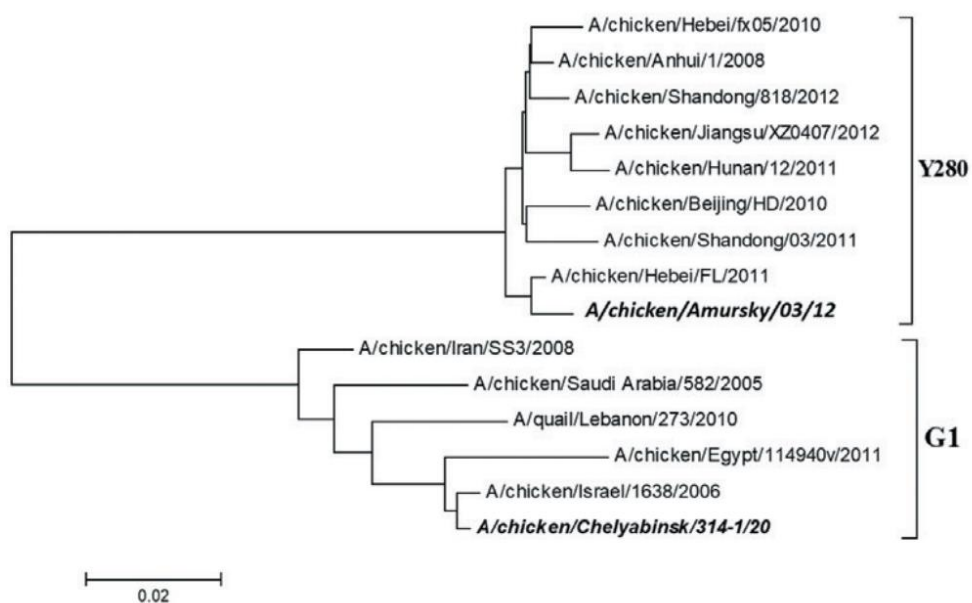


Рисунок 5 – Филогенетическое дерево [112]

Результаты острых опытов показали, что соответствие типа гемагглютинирина вакцинному антигену гемагглютинирина полевого вируса играет важную роль в обеспечении защитных свойств вакцин. Гемагглютинин является ключевым белком вируса гриппа, который обеспечивает его способность проникать в клетки организма и вызывать

иммунный ответ. Концентрация гемагглютинина в составе вакцины также имеет значение. Высокая концентрация гемагглютинина позволяет достичь более сильного и эффективного иммунного ответа, что приводит к более надежной защите от вируса гриппа [49, 112].

1.3 Клиническое проявление и патологоанатомические признаки гриппа птиц, профилактика

Несмотря на свою низкую вирулентность, вирус представляет определенную угрозу для птицеводства, так как способен вызывать клиническую болезнь, снижение яичной продуктивности и повышение отхода поголовья при наличии стрессовых ситуаций. Кроме того, комбинированная инфекция с гриппом H9N2 и ньюкаслской болезнью может вызвать более выраженные клинические проявления, увеличение смертности, характерные патологоанатомические и гистологические изменения, а также снижение массы тела и подавление иммунного ответа [7; 20; 25].

Предварительный диагноз на грипп птицы устанавливают на основании клинических, патологоанатомических и эпизоотологических данных [157; 161].

Низкопатогенный птичий грипп может проявляться слабыми или незаметными симптомами у птиц, такими как взъерошенные перья и снижение яйценоскости. В некоторых случаях инфекция низкопатогенными штаммами вируса гриппа птиц может протекать в атипичной форме или иметь стертые проявления. Также возможно хроническое течение болезни без видимых симптомов, которое может продолжаться от 10 до 25 дней. Низкопатогенный птичий грипп может, в редких случаях, проявляться различными клиническими признаками, включая респираторные симптомы, диарею, атаксию, судороги, некрозы, манежные движения, а также уменьшение яйценоскости. Ветеринар хозяйства должен быть внимателен к показателям продуктивности и сохранности птиц. Низкопатогенный грипп может протекать бессимптомно у молодняка и иногда может проявляться

конъюнктивитом. Повышенное количество желточных перитонитов в структуре падежа (яйца с желтым содержимым) и появление в стаде "спящей" птицы могут быть признаками возможного наличия инфекции, включая возможность низкопатогенного птичьего гриппа [25].

Описан случай проявления инфекционного процесса при низкопатогенном гриппе птиц H9N2 на птицефабрике яичного направления. Заболевание продолжалось около 9 суток и сопровождалось существенным снижением яичной продуктивности – на 20-30 % при незначительном повышении отхода поголовья [64].

Необходимо дифференцировать грипп птиц в зависимости от вирулентности. В случае высокопатогенного гриппа птицы могут проявлять сильные клинические признаки, такие как высокий падеж, потеря аппетита, жидкий помет, и изменения активности. В таких случаях, быстрое обнаружение и принятие мер по контролю распространения вируса являются критически важными. Однако, низкопатогенный грипп птиц может представлять более трудную задачу в диагностике и контроле. Птица может не проявлять ярких клинических симптомов или иметь только легкие проявления заболевания, так что его наличие может быть незаметным без регулярного мониторинга. Тем не менее, при наличии дополнительных усугубляющих условий или сопутствующих инфекций, низкопатогенный грипп птицы может вызывать более серьезные клинические признаки, сходные с высокопатогенным вирусом. [25; 29].

Гистологическое исследование является важным инструментом для подтверждения или исключения диагноза низкопатогенного гриппа птиц. Оно позволяет проанализировать микроскопическую структуру органов, что может выявить специфические изменения, связанные с гриппом птиц.

Гистологические изменения являются характерными для низкопатогенного гриппа птиц и помогают в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями птиц. Например, мукоидное и фибриноидное набухание стенок кровеносных сосудов и гиалиновые микротромбы могут

наблюдаться при дифтерийном трахеобронхите и других инфекционных заболеваниях. Кровоизлияния в различных органах также могут быть характерными для других геморрагических инфекций птиц. Однако, в сочетании с другими гистологическими изменениями и клиническим контекстом, они могут указывать на грипп птиц. Делимфатизация пейеровых бляшек и слепкишечных миндалин, воспалительная гиперемия и лимфоидно-макрофагальная инфильтрация брыжейки свидетельствуют о вовлечении кишечной системы при низкопатогенном гриппе птиц. Острый некротический панкреатит может быть одним из проявлений системной инфекции. Альтеративный миокардит и лимфоцитарный менингоэнцефалит указывают на поражение сердечно-сосудистой и нервной систем. [23; 24; 28; 72; 104; 113].

Важно проводить дифференциальную диагностику низкопатогенного гриппа птиц от не менее опасной и очень похожей на грипп птиц Ньюкаслской болезни. Как известно, при остром течении гриппа развиваются яркие патологоанатомические и гистологические изменения, характеризующиеся картиной септицемии, поражением сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, нервной и иммунной систем. Однако на практике поставить предположительный диагноз на грипп часто очень сложно, поскольку при Ньюкаслской болезни развиваются сходные патоморфологические изменения. При этом в последние годы в Евразии 7-й генотип вируса Ньюкаслской болезни постепенно начинает доминировать среди полевых штаммов этого этиологического агента. Это приводит к тому, что сложившийся в последние десятилетия смазанный патоморфоз возвращается к классическому проявлению, что, естественно, еще больше затрудняет дифференциальную патоморфологическую диагностику гриппа и Ньюкаслской болезни. Тем не менее грамотный анализ патологоанатомической и гистологической картины обеих болезней позволяет дифференцировать грипп и Ньюкаслскую болезнь [30].

Окончательный диагноз устанавливают по результатам лабораторных

исследований проб [7].

Для постановки диагноза на грипп птиц МЭБ рекомендует проведение вирусыведения и определения индекса внутривенной патогенности [69; 125; 161].

Если борьба с высокопатогенным гриппом птиц предусматривает принятие радикальных мер, то контроль низкопатогенного гриппа и НБ можно успешно осуществлять путем применения вакцинации, а ключевым звеном в предупреждении инфекций в промышленном птицеводстве является обеспечение биобезопасности [61]. Выполняя рекомендации ветеринарных специалистов, улучшая систему биологической защиты предприятий и условия содержания бройлеров и несушек, можно минимизировать риск их заражения высоко- и низкопатогенным гриппом и тем самым избежать больших экономических потерь [17; 18].

1.4 Применение СПАО-комплекса для повышения эффективности иммунизации против вирусных болезней птиц

В настоящее время для повышения эффективности вакцинации против отдельных вирусных болезней птиц внедряются в практику различные фармакологические средства и способы.

Доказана эффективность хитозана как адъюванта для инактивированных вакцин против вирусов гриппа птиц [119]. Было выделено несколько адъювантов на основе хитозана, в наибольшей степени повышающих иммуногенность при добавлении к инактивированной вакцине против вируса гриппа птиц [11]. Получены положительные результаты исследований по созданию универсальной антигенной детерминанты против вируса гриппа птиц [108].

Исследованиями А.В. Мифтахутдинова с соавторами [80] установлено, что применение кормовой добавки СПАО-КД в составе комбикорма и фармакологической композиции СПАО-комплекс с водой увеличивало уровень поствакцинальных антител в 1,6 и 2,6 раза, индекс вакцинации - в 1,6

и 3,5 раза соответственно. СПАО-комплекс способствовал снижению коэффициента вариабельности поствакцинальных антител на 25,7 %. Проведение антистрессовой терапии во время иммунологической нагрузки увеличило сохранность птицы на 0,79...3,50 %, выход суточных цыплят - на 0,55...4,22 %, живую массу птицы – на 0,88...6,44 %.

В.В. Пономаренко [98] обосновал, что фармакологический комплекс СПАО проявляет более яркое иммунокорректирующее действие на организм кур в сравнении с цитратом лития при активации стресс-реализующих механизмов.

Исследованиями И. Н. Дихтярука, А. В. Мифтахутдинова [34; 35; 36;] выявлено, что профилактика Ньюкаслской болезни кур яичного направления продуктивности с использованием фармакологического комплекса СПАО в сочетании с профилактикой стрессов имеет положительный эффект на выработку антител. В опытной группе, которой был предоставлен фармакологический комплекс СПАО через систему поения в дозе 185 мг/кг массы тела за два дня до вакцинации, в день вакцинации и в течение двух суток после неё, было отмечено более однородное распределение титров антител по всему стаду. Титры в опытной группе составляли от 9,40 до 13,40 \log_2 , в то время как в контрольной группе они варьировались более сильно.

Использование СПАО-комплекса в сочетании с вакцинацией имеет положительное влияние на птиц в условиях промышленных стрессов. Этот комплекс помогает снизить иммуносупрессивное влияние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая участвует в регуляции адаптационных реакций у птиц. Использование антистрессовой терапии в опытной группе, по сравнению с контрольной группой, привело к повышенному уровню продуктивности. Например, яйценоскость была на 2,04% выше в опытной группе. Также отмечается более высокая сохранность поголовья в опытной группе, которая составила 99,72% в период с 105 по 250 сутки жизни кур, в то время как в контрольной группе она была чуть ниже - 99,44 % [78].

Применение кормовой добавки СПАО-КД и фармакологического комплекса СПАО-комплекс имеет положительные эффекты при профилактике вакцинального стресса у птицы при иммунизации против реовирусного теносиновита. Применение СПАО-комплекса и СПАО-КД позволяет сократить сроки формирования защитного уровня антител на 7 дней и увеличивает титры антител. Коэффициент вариации к сроку контроля напряженности иммунитета также снижается. Индекс вакцинации, показывающий эффективность проведенной вакцинации, значительно выше на фоне использования СПАО-комплекса и СПАО-КД, чем на фоне основного рациона. Сохранность кур и живая масса птицы также улучшаются при применении данных комплексов. Кроме этого, наблюдается значительная экономическая эффективность использования СПАО-КД и СПАО-комплекса. Затраты на один рубль составляют 180,09 руб. для СПАО-КД и 435,86 руб. для СПАО-комплекса [122; 150].

А. В. Мифтахутдинов, Э. М. Аминова [81] установили, что уровень выработки антител в ответ на вакцинацию у птицы разного возраста зависит от скорости выработки иммунного ответа и типа вакцины. Для профилактики стрессов у кур в период вакцинации разработанное фармакологическое средство СПАО-комплекс применяли его в дозе 185 мг/кг массы тела по схеме за двое суток до вакцинации, в день вакцинации и в течение двух дней после нее. Применение СПАО-комплекса при вакцинации позволило повысить активность специфического звена иммунной системы, оказало омолаживающее действие на иммунные клетки и обеспечило однородный и высокий уровень антител. Кроме того, использование СПАО-комплекса способствовало снижению коэффициента вариабельности на 1,3-7,2%, что указывает на более стабильный и предсказуемый иммунный ответ у птиц, получавших антистрессовую терапию. В целом, ваши исследования подтверждают эффективность применения СПАО-комплекса в профилактике стрессов и повышении иммунного ответа у птицы при вакцинации.

Д. Е. Аносов, В. В. Пономаренко, А. В. Мифтахутдинов [3] разработали

антистрессовый фармакологический комплекс для промышленного птицеводства, изучили его антистрессовую активность на курах родительского стада мясного направления продуктивности в период перевода кур из цеха выращивания ремонтного молодняка в цех взрослого стада на фоне вакцинации. Доказано, что этот технологический прием сопровождается активацией адаптационных механизмов и развитием формированием стрессовой реакции. Применение фармакологической профилактики стрессов с использованием СПАО-комплекса оказало положительное влияние на экономические показатели птицефабрики. Улучшение сохранности на 2,25% говорит о снижении падежа кур, что является важным фактором, влияющим на производительность стада. Более высокая яйценоскость на 2,11% свидетельствует о повышенной продуктивности и увеличении количества яиц, произведенных каждой курой. Увеличение вывода цыплят на 4,11% является важным показателем, говорящим о высокой оплодотворенности яиц и успешности инкубации. Это позволяет получить больше здоровых цыплят для племенного разведения или животноводственного производства. Экономическая эффективность в размере 13,83 рубля на один рубль затрат является значительной, показывая высокий возврат на инвестиции в использование СПАО-комплекса.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система играет важную роль в регуляции стрессовых ответов, и снижение ее иммуносупрессивного влияния может быть благоприятным для развития адаптационных реакций. Антистрессовые средства, обладающие антиоксидантной активностью, могут быть полезными при снижении влияния стресса на иммунную систему птиц. В условиях вакцинальных и других промышленных стрессов, повышение уровня антиоксидантной активности может помочь защитить клетки от повреждений, вызванных свободными радикалами и оксидативным стрессом. Это может снизить разрушительные эффекты, связанные с стрессом, на иммунную систему птиц. Повышение уровня антител и их однородности может улучшить эффективность вакцинопрофилактики инфекционных

заболеваний. Антистрессовые средства могут помочь укрепить иммунную систему птиц, повысить их способность продуцировать антитела и эффективно бороться с возбудителями инфекций. Это может привести к улучшению сохранности и продуктивности птиц разного возраста и направлений продуктивности.

Эти результаты подтверждают значимость использования СПАО-комплекса в качестве иммунокорректирующего средства, способного снизить стрессовое влияние и повысить иммунную защиту птицы, его значительное влияние на экономику и производительность птицефабрики.

Заключение по обзору литературы.

Низкопатогенный грипп подтипа H9N2 в условиях промышленного птицеводства обладает относительно высокой патогенностью. В сочетании с другими респираторными инфекционными болезнями данный вирус обуславливает гибель до 40-60% поголовья цыплят-бройлеров. Для эффективного контроля распространения вируса и предотвращения его возможных пандемий необходимо проводить систематический мониторинг гриппа птиц. Мониторинг гриппа птиц позволяет изучать генетические и антигенные свойства новых изолятов вируса, а также определять их чувствительность к доступным вакцинам. Это помогает вовремя обновлять вакцинные штаммы и разрабатывать эффективные способы профилактики. Проведение мониторинга включает в себя сбор проб из птиц и их окружающей среды, последующее изоляцию и идентификацию вирусов. Затем проводится секвенирование и генетический анализ изолятов, чтобы определить их генетическую структуру и антигенные свойства. Эти данные позволяют ученым оценить эпидемиологическую ситуацию и дать рекомендации по обновлению вакцинных штаммов. Кроме того, мониторинг также помогает выявлять новые варианты вируса, которые могут быть более агрессивными или иметь повышенную способность передаваться человеку. Это позволяет быстро реагировать на появление новых угроз и принимать соответствующие меры контроля и профилактики. Таким образом,

проведение мониторинга гриппа птиц является критически важным для обновления вакцинных штаммов и разработки эффективных мер профилактики, что поможет в борьбе с этой опасной болезнью [15; 100].

Вместе с тем, глобальный эпизоотический мониторинг ситуации по субтипу H9N2 затруднен, так как случаи низкопатогенного гриппа птиц не подлежат обязательной нотификации, данный вирус не передается человеку. Во многих странах мира с ограниченным экономическим и административным ресурсами эпизоотический надзор проводится нерегулярно или вообще не проводится.

Для постановки диагноза на грипп птиц необходимо использовать современные методы лабораторных исследований с вирусовыделением и определением индекса внутривенной патогенности

С целью изучения генетических и антигенных свойств вновь выявляемых изолятов для своевременного обновления вакцинных штаммов, используемых при создании средств специфической профилактики, необходимо проведение мониторинга гриппа птиц.

Использование антистрессовых средств с антиоксидантной активностью является эффективным подходом для снижения иммуносупрессии, вызванной воздействием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у птицы в период адаптации к стрессовым ситуациям, таким как вакцинация или другие промышленные стрессы. Такие антистрессовые средства помогают уменьшить отрицательное влияние стрессов на иммунную систему птицы, что в свою очередь способствует улучшению эффективности вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний. Повышение уровня антител и их однородности после применения антистрессовых средств способствует более эффективной защите птицы от инфекций. Кроме того, использование таких средств позволяет повысить сохранность и продуктивность птицы разного возраста и направлений продуктивности. Они способствуют снижению негативного влияния стрессов на организм птицы, улучшают ее общее состояние и

повышают продуктивность, что важно для достижения оптимальных результатов в птицеводстве. Таким образом, использование разработанных антистрессовых средств с антиоксидантной активностью является важным инструментом для организации успешного птицеводческого хозяйства. Они способствуют улучшению иммунной системы птицы, эффективности вакцинопрофилактики и общей продуктивности птицы, что приводит к повышению качества и выхода продукции.

2 Результаты собственных исследований и их обсуждение

2.1 Материалы и методы исследований

Диссертационное исследование выполнено на кафедрах Морфологии, физиологии и фармакологии и Инфекционных болезней и ветеринарно-санитарной экспертизы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный аграрный университет» в период с 2017 по 2023 гг. Часть исследований выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Изучение адаптивного иммунного ответа к вирусу гриппа птиц на фоне развития вакцинальных стрессов и разработка методов повышения эффективности иммунизации в условиях промышленного птицеводства» по заказу Министерства сельского хозяйства Российской Федерации в 2022 г. (номер Государственного учета ЕГИСУ НИОКТР 122031400767-1).

Теоретические исследования проводили путем изучения литературных источников, отражающих современное состояние научных направлений по реализуемым задачам.

Основным объектом экспериментальной части исследований явилось крупное промышленное птицеводческое предприятие, входящее в агрохолдинг «СИТНО» – ООО «Нагайбакский птицеводческий комплекс» (23 промышленных цеха). Часть исследований была проведена в условиях 10 производственных участков ООО «Чебаркульская птица». Предметом

исследований были показатели, отражающие влияние фармакологических способов на эффективность вакцинации против низкопатогенного гриппа птиц (H9N2) в условиях промышленного птицеводства. Они включали несколько блоков (рисунок 6).



Рисунок 6 – Схема исследований

Первый блок исследований (рисунок 7) включал анализ вспышки низкопатогенного гриппа птиц.

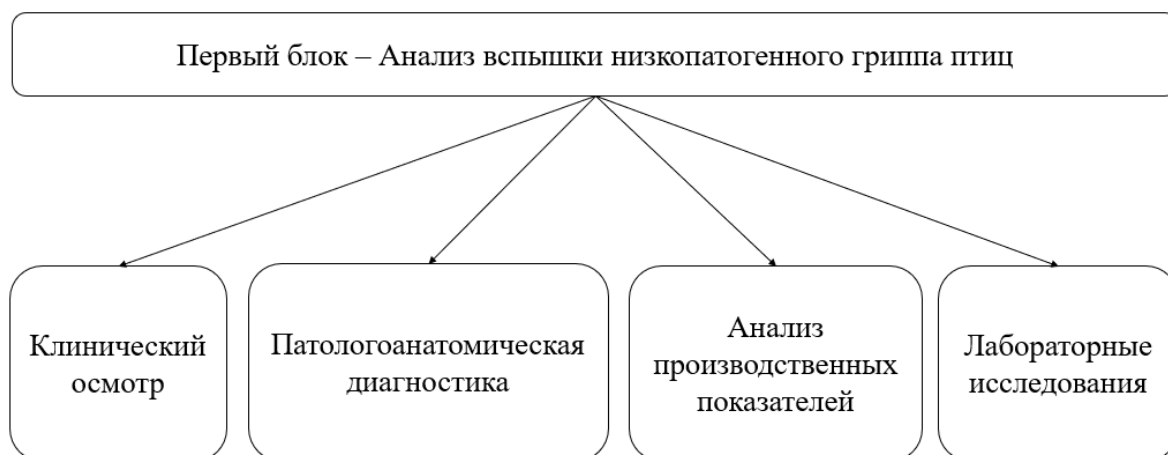


Рисунок 7 – Первый блок исследований

Для проведения анализа инфекции, ее клинических признаков, патологоанатомического исследования использовали цыплят-бройлеров, ремонтный молодняк кросса ROSS – 308 с 14 до 38 и с 40 до 120 суточного возраста соответственно. Вскрытие трупов, отбор проб и транспортировку патологических материалов проводили в соответствии с действующими требованиями ветеринарной безопасности [14; 15].

При клиническом осмотре больных птиц оценивали их общее

состояние, состояние снесенных яиц (наличие скорлупы, ее дефекты, цвет, прозрачность).

Перед вскрытием павшей птицы проводили наружный осмотр трупа (упитанность, положение трупа, телосложение, форму грудобрюшной полости, трупные изменения, внешние покровы (кожу, ее кровенаполнение, роговые производные), глаза, ротовую полость, носовую полость, клоаку, подкожную клетчатку, мышцы, кости и суставы, фасции и сухожилия. При проведении внутреннего осмотра оценивали патологоанатомические изменения органов ротовой полости и шеи (полости рта, глотки и пищевода, зоба, гортани и трахеи, воздухоносных мешков), органов грудобрюшной полости (легких, сердца, селезенки, печени, железистого и мышечного желудков, поджелудочной железы, тонкого и толстого кишечника, почек, надпочечников, мочеточников, половых органов), органы лимфообращения (миндалины кишечника, фабрициеву сумку). Результаты клинического осмотра и патологоанатомического исследования регистрировали в протоколе [5; 71; 76].

У птицы также отбирали кровь для диагностики вируса гриппа птиц и проводили анализ развития инфекции по результатам серологических исследований.

На этом этапе исследований был установлен экономический ущерб, нанесенный предприятию в результате вспышки низкопатогенного гриппа птиц.

Второй блок (рисунок 8) исследований заключался в повышении эффективности иммунного ответа. Он состоял из нескольких этапов.

На первом этапе провели оценку напряженности иммунитета на фоне применения вакцин против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, а также против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Syberia/03/2018 (H9N2) линии G1-like.

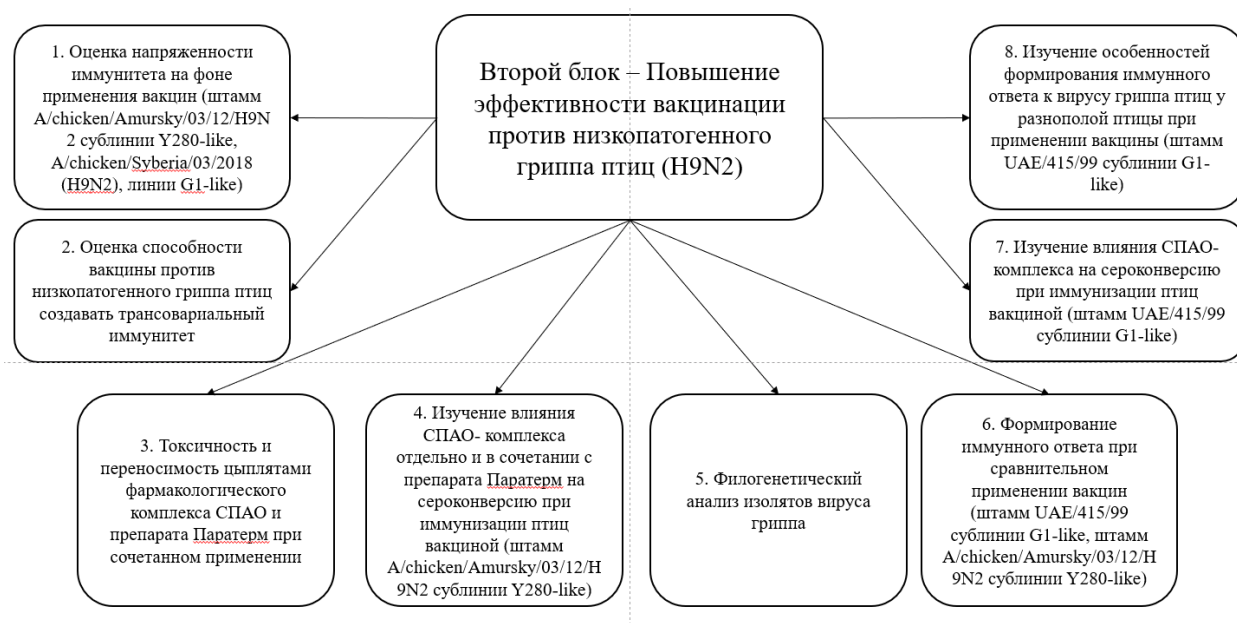


Рисунок 8 – Второй блок исследований

Исследования проведены в условиях 12 цехов производственного участка 3 агрохолдинга «СИТНО» (штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like) и на 10 партиях кур родительского стада ООО «Чебаркульская птица» (A/chicken/Syberia/03/2018 (H9N2) линии G1-like). Птицу вакцинировали в возрасте 50 дней, до введения вакцины и через 28 дней после её применения проводили контроль напряженности иммунитета. Для этого у птицы в количестве 25 голов была взята кровь. Методом иммуноферментного анализа определяли титры антител. Вакцину применяли внутримышечно в область грудной большой мышцы в дозе 0,5 см³. Перед применением вакцину выдерживали в течение 6-9 часов при температуре от 20⁰ С до 25⁰ С. Биопрепарат вводили с помощью автоматических дозаторов, перед вакцинацией шприцы и иглы стерилизовали кипячением в течение 15-20 минут [52; 56].

В программе иммунизации кур родительского стада предусмотрена специфическая профилактика гриппа птиц в возрасте двух и 35 дней вакциной, содержащей штамм A/chicken/Syberia/03/2018 (H9N2) линии G1-like с последующей ревакцинацией в возрасте 60 и 120 дней. Период формирования антител составляет 28 суток и сохраняется около 9 месяцев,

оценку напряженности иммунитета проводили в возрасте 30, 63, 88 и 148 суток.

Второй этап – мониторинг низкопатогенных штаммов вируса гриппа H9N2 после вакцинации с оценкой способности вакцины создавать трансовариальный иммунитет проводили на начальном этапе выращивания птицы – при рождении (0 дней) в условиях трех птичников – цех 7, цех 8 и цех 9 производственного участка 1 (ПУ 1 цех 7, ПУ 1 цех 8, ПУ 1 цех 9), занимающегося производством инкубационного яйца, в условиях одного птичника – цех 7 производственного участка 2 (ПУ 2 цех 7) – производством мяса бройлеров. Мониторинг проводили на начальном этапе выращивания ремонтного молодняка кросса Ross 308. У птицы в количестве 25 голов в возрасте 0 дней была взята кровь.

В связи с положительным результатом профилактики тепловых стрессов и учитывая общий характер развития неспецифических адаптационных реакций, проведено изучение влияния СПАО-комплекса отдельно и в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (в виде препарата Паратерм) на сероконверсию при иммунизации птиц вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like.

Перед проведением производственного эксперимента была проведена оценка токсичности и переносимости сочетанного применения СПАО-комплекса и ацетилсалициловой кислоты (третий этап исследований). Для оценки токсического действия были сформированы 4 группы цыплят в возрасте 10 суток кросса Ross 308 в условиях клеточного содержания по 30 голов в каждой группе. Цыплята первой группы получали индивидуально с водой однократную терапевтическую дозу СПАО-комплекса 185 мг/кг массы тела и препарат Паратерм в дозе 70 мг/кг массы тела. Цыплята второй и третьей опытных групп получали пятикратную и десятикратную терапевтическую дозу, что соответствует 925 мг/кг СПАО-комплекса и 350 мг/кг Паратерм и 1850 и 700 мг/кг соответственно. Цыплята четвертой

группы служили контролем и вместо препаратов получали аналогичное количество воды. Наблюдение за цыплятами осуществляли в течение 14 суток, в 10, 11, 14 и 21 суточном возрасте проводили взвешивание цыплят групповым способом. Взятие крови для проведения биохимического анализа осуществляли в 14 суточном возрасте.

Для оценки переносимости СПАО-комплекса в сочетании с препаратом Паратерм были сформированы 4 группы цыплят возрастом 10 суток кросса Ross 308 в условиях клеточного содержания по 30 голов в каждой группе. Цыплята первой группы получали индивидуально с водой один раз в день в течение пяти суток терапевтическую дозу СПАО-комплекса 185 мг/кг массы тела и препарат Паратерм в дозе 70 мг/кг массы тела. Цыплята второй и третьей опытных групп получали трехкратную и пятикратную терапевтическую дозу один раз в день в течение пяти суток, что соответствует однократной дозе - 555 мг/кг СПАО-комплекс и 210 мг/кг Паратерм и 925 и 350 мг/кг соответственно. Цыплята четвертой группы служили контролем и вместо СПАО-комплекса и Паратерма получали аналогичное количество воды. Наблюдение за цыплятами осуществляли в течение 10 суток, в 10, 11, 14 и 21 суточном возрасте проводили взвешивание цыплят групповым способом. Взятие крови для проведения биохимического анализа осуществляли у цыплят 2, 3 и 4 групп через 10 суток после последнего введения фармакологических средств.

С целью оценки иммунного ответа после применения вакцины против гриппа (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, на фоне антистрессовой терапии (четвертый этап исследований), в условиях производственного участка 1 были сформированы три группы птиц. Птицу вакцинировали в возрасте 50 дней. На фоне иммунизации против гриппа птиц курам цеха № 8 применяли СПАО комплекс (первая опытная группа), цеха № 9 – СПАО-комплекс в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (вторая опытная группа). Куры цеха № 7 служили контролем. СПАО-комплекс выпаивали через систему медикаторов

в дозе 185 мг/кг массы тела перед инъекцией биопрепарата за три дня до вакцинации, в день вакцинации и в течение одного дня после её проведения. Ацетилсалициловую кислоту вводили в виде препарата Паратерм с водой в дозе 300 г на 1 тонну воды. У птицы была взята кровь через 28 дней после введения биопрепарата.

Так как были получены результаты, свидетельствующие о недостаточном уровне поствакцинального иммунитета после применения вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, на пятом этапе проведен филогенетический анализ изолятов вируса гриппа, выделенных в Челябинской области и сопоставления их с известными вакцинными штаммами, применяемыми для профилактики гриппа птиц H9N2.

Определение генетической линии гриппа птиц тип А субтипа H9 методом секвенирования проводили в ООО «Экспертная Лаборатория». Нуклеотидные последовательности локальных изолятов вируса гриппа птиц сравнивали с последовательностями, принадлежащими к основным линиям вируса гриппа птиц H9 основе длины 488 пар оснований (151-638) нуклеотидной последовательности гена вируса гриппа птиц H9.

Было проведено сопоставление фрагмента нуклеотидной последовательности генов выделенного изолята и сопоставление полученных результатов с имеющимися вакцинными штаммами, применяемых при производстве вакцин против гриппа птиц, включая биопрепараты, изготавливаемые ФГБУ «ВНИИЗЖ», ООО «Интервет», Boenger-ingelheim, ABIC ISRAIL. Всего для сравнения было использовано 92 штамма H9N2 ранее выделенных по всему миру вирусов.

Шестой этап исследований заключался в изучении формирования иммунного ответа при применении вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм UAE/415/99 сублинии G1-like, и вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like. Исследования проводили в условиях четырёх цехов

производственного участка 3. Птице цехов №№ 5, 6, 8 применяли вакцину против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, цеха № 7 – вакцину против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм UAE/415/99 сублинии G1-like. У птицы была взята кровь через 28 дней после введения биопрепарата.

Вакцины вводили в возрасте 50 дней, внутримышечно в область грудной большой мышцы в дозе 0,5 мл. Перед применением вакцину выдерживали для достижения температуры от 20⁰С до 25⁰С. Биопрепарат вводили с помощью автоматических дозаторов, перед вакцинацией шприцы и иглы стерилизовали кипячением в течение 15-20 минут. Через 28 дней после её применения проводили контроль напряженности иммунитета. Для этого у птицы в количестве 25 голов была взята кровь.

На этом этапе провели сравнительную экономическую оценку применения вакцин, содержащих разные штаммы вируса гриппа птиц (H9N2).

Седьмой этап исследований включал изучение влияния СПАО-комплекса на сероконверсию при иммунизации птиц вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм UAE/415/99 сублинии G1-like. Для изучения адаптивного иммунного ответа к гриппу птиц на фоне развития вакцинальных стрессов в условиях производственного участка 1 было сформировано две группы курочек. Птица контрольной (цех № 3) и опытной (цех № 2) групп в возрасте 54 дней были иммунизированы указанной вакциной. В опытной группе птице перед инъекцией биопрепарата за три дня до вакцинации, в день вакцинации и в течение одного дня после её проведения выпаивали СПАО-комплекс в дозе 185 мг/кг массы тела. В контрольной группе для повышения эффективности вакцинации и нормализации состояния животных в поствакцинальный период применяли кормовую добавку Астравит™. Астравит™ содержит в 1000 г в качестве действующих веществ: полисахариды астрагала – 500 г, витамин В₁ – 2 г, витамин В₂ – 2,5 г, витамин С – 80 г, ксилоолигосахариды – 50 г. Данная

схема применяется на предприятии и вошла в схему технологического цикла в связи со своей эффективностью и экономической обоснованностью. Кормовую добавку Астравит применяют для повышения естественной резистентности сельскохозяйственных животных, в том числе птиц, их сохранности и продуктивности при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды и стрессах. Кормовую добавку применяли с водой через систему поения в течение 5 дней в дозе 200,0 г на тонну воды в день вакцинации и в течение 4 суток после вакцинации. Данная схема принята на предприятии для профилактики вакцинальных стрессов и использована в качестве базовой технологии выращивания птицы.

Кормление, содержание и профилактические мероприятия во всех группах были идентичными и соответствовали требованиям кросса и программы, принятой на птицефабрике. Оценку эффективности вакцинации проводили через 26 дней после иммунизации, а также в более долгосрочный период – через 50, 65 и 119 дней.

Проведена экономическая оценка результатов, полученных на данном этапе исследований.

На восьмом этапе исследований были изучены особенности формирования иммунного ответа к вирусу гриппа птиц у разнополой птицы при применении вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм UAE/415/99 сублинии G1-like. Для этого в условиях производственного участка 1 было сформировано две группы птиц. Курочки (цех № 3) и петушки (цех № 1) в возрасте 54 дней были иммунизированы указанной вакциной. Оценку эффективности вакцинации проводили через 26 дней после иммунизации (возраст птицы был 70 дней), а также в более долгосрочный период – через 50, 65 и 119 дней, возраст птиц был 104, 119 и 173 дня соответственно.

Для оценки напряженности специфического звена иммунной системы из каждой группы было отобрано 25 проб сыворотки крови. Оценка выработки антител осуществлялась с использованием теста IDEXX MultiS-

Screen. Считывание результатов производили с помощью спектрофотометра Tecan (Австрия). Было проведено количественное определение уровня антител. Результат считали положительным при титре 1:1280 и выше. Вакцинацию считали успешной, если не менее чем у 80 % привитых птиц титр антител был выше защитного уровня.

Интерпретацию результатов вакцинации проводили путём оценки основных компонентов гуморального ответа после введения вакцины: интенсивность формирования антител, однородность титров и индекс вакцинации.

Экономический анализ проводили по общепринятой методике [77] с учётом рекомендаций И.Н. Никитина, 2022 и авторской методики, адаптированной к птицеводству [42; 43; 44; 45; 46; 79; 84; 106; 115; 116,].

Полученные в эксперименте данные обрабатывали статистически на персональном компьютере с помощью программы STATISTICA 12.

2.2 Анализ вспышки низкопатогенного гриппа птиц

При анализе вспышки гриппа птиц H9N2 было установлено снижение поголовья птицы. Общее поголовье кур составляло 42077 особей. Из них петушков 3642 и 38435 курочек. К окончанию наблюдений общее поголовье составило 36424 голов, сохранность составила 86,6 % в том числе сохранность петушков 76,2 % и курочек 87,5 %. К 52 неделе жизни поголовье курочек было сокращено более чем в 2 раза до 16664 голов и к 54 недели жизни родительского поголовья было снято с производственного цикла, на 10 недель раньше планируемого производственного цикла.

Смертность птиц достигла пика в 27 недельном возрасте. Но основные потери были связаны с выбраковкой поголовья. Отмечали плавный уровень смертности и выбраковки в течение всего периода содержания кур родительского стада.

Воспроизводительные качества кур также были снижены из-за

циркуляции вируса в стаде. Начиная с 29 недели жизни происходило отставание уровня яйценоскости от нормативных значений для кросса.

Относительная яйценоскость на начальную несушку, несмотря на высокий уровень смертности и выбраковки, соответствовала нормативному значению (критерий Краскела-Уоллиса $P=0,1132$). Медиана нормативного значения находится на уровне 62,5 %, полученный показатель выше на 4,0 % и соответствует значению 66,5 %.

Показатель по количеству инкубационных яиц в течение всего периода содержания кур находился ниже нормативного значения.

Медианное значение показателя находилось на уровне 61,7 шт., при норме 78,6 шт. яиц, что ниже в среднем на 21,5 %, при этом статистических отличий показателей не обнаружено (критерий Краскела-Уоллиса $P=0,1655$).

Важнейший производственный показатель, характеризующий итог работы с родительским стадом кур – вывод цыплят из яиц в течение всего периода содержания кур был ниже нормативных значений и имел тенденцию к падению в течение всего периода содержания куриц и петухов.

Прямое сравнение показателя относительного вывода цыплят из яиц показывает существенное, статистически выраженное ($P \leq 0,001$) снижение показателя относительно нормативного значения, которое находилось на уровне 85,5 %, при фактическом значении 74,0 %.

В расчете на 1 условную несушку получено в среднем 44,5 цыплят, при норме в 66,1. Показатель имел статистически выраженные отличия ($P=0,0259$).

Масса яиц в течение всего периода выращивания была ниже нормативных значений, однако начиная с 42 недели жизни кур, выравнивалась с нормативным значением, однако, не достигая его.

При сравнении средних значений массы яиц, отмечали статистическую тенденцию отличий на уровне $P=0,0914$. Среднее нормативное значение 63,50 г, выше на 3,44 г фактически полученного показателя, находящегося на уровне 60,06.



Рисунок 9 – Скученность цыплят-бройлеров

При проведении клинического осмотра у птиц отмечали угнетение, скученность, непродолжительный отказ от корма, перьевой покров неравномерный, взъерошенный, бесперьевые участки имеют синюшное окрашивание (рисунок 9), синюшное окрашивание наблюдали и на видимых слизистых оболочках, конъюнктиве. Они влажные, отечные, с катарально-гнойными выделениями, кровоизлияний нет.

В области цевки цианоз суставов. Зоб отвисший, объем грудобрюшной полости не изменен, болезненности нет, каловые массы жидкие зеленоватого цвета. Со стороны органов дыхания наблюдаются нарушения частоты, глубины и ритма дыхания – чихание, хрипы, дыхание с открытым клювом, из носовых отверстий катаральные выделения (рисунок 10). Яйца, снесенные до падежа деформированы, измененной формы, без скорлупы (рисунок 11). Нарушение координации движения, параличей, парезов, перекручивания шеи, тряски головой не наблюдалось.



Рисунок 10 – Дыхание с открытым клювом



Рисунок 11 – Деформированные яйца до начала падежа

При наружном осмотре павшей птицы было отмечено, что перья расположены неравномерно, тусклые, загрязнены в области клоаки; кожа с синеватым оттенком, упругая, кровеносные сосуды умеренно наполнены, гребень и сережки отечные, темно-красного цвета с синеватым оттенком; область вокруг глаз отечная, с синюшным оттенком (рисунок 12), в углах глаз и по краям век корочки от засохшего экссудата; ротовая полость без

содержимого, носовая полость – ноздри расширены, отечные; клоака закрыта, отечна, испачкана каловыми массами.



Рисунок 12 – Цианоз в области носовых отверстий, глаз, бородак

При внутреннем осмотре органов ротовой полости и шеи отмечали изменение цвета слизистой оболочки. Так, слизистая оболочка ротовой полости, языка и неба имела темно-красный цвет с переходом до синеватого оттенка. Она была гладкая, набухшая, влажная. В наличии была мутная слизь с катарально-фибринозными наложениями, цвет которых был серовато-белый. То есть наблюдали цианоз слизистой оболочки ротовой полости (рисунок 13). В глотке и пищеводе постороннего содержимого не было, цвет слизистой оболочки был бледно-розовый, поверхность – гладкой и влажной. Кровеносные сосуды наполнены. Выявлены признаки эзофагита. Было не выявлено нарушений целостности и проходимости осмотренных органов. Слизистая оболочка гортани и трахеи в разных местах менялся от бледно-розового до темно-красного цвета. Её поверхность была гладкая, влажная, утолщенная, наблюдали множество кровоизлияний (рисунки 14, 15, 16), на слизистой оболочке в верхней (рисунок 17) и средней части трахеи (рисунок 18) были рыхлые катарально-фибринозные наложения серо-белого цвета, а в нижней – в виде плотных наложений (рисунок 19). Воздухоносные мешки

были без изменений. Гиперемия (кровенаполнение сосудов), утолщение и кровоизлияния на слизистой оболочке – признаки воспалительного процесса. Наложения на слизистой оболочке трахеи могут вызвать образование загустений или отек на слизистой оболочке.



Рисунок 13 – Цианоз слизистой оболочки ротовой полости (на изображении катарально-фибринозные наложения на слизистой оболочке ротовой полости, гортани, трахеи)



Рисунок 14 – Эзофагит, ларинготрахеит (на изображении кровоизлияния на слизистой оболочке пищевода и трахее)

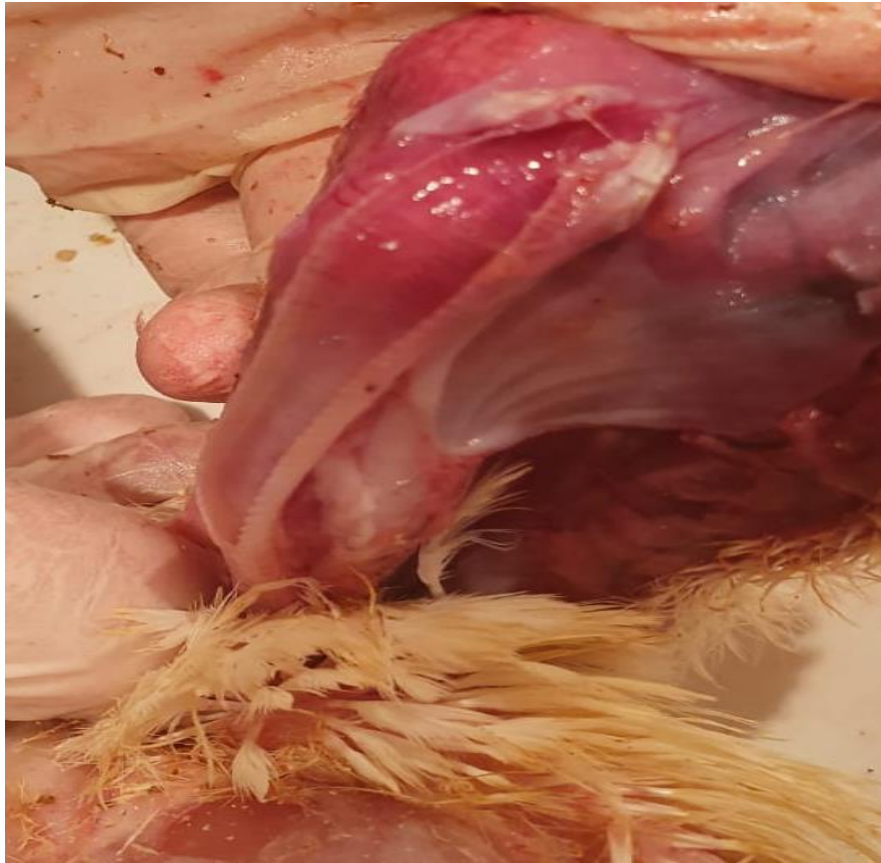


Рисунок 15 – Начальная часть трахеи, ларинготрахеит



Рисунок 16 - Средняя часть трахеи, явления геморрагического диатеза



Рисунок 17 – Начальная часть трахеи, ларинготрахеит (на изображении: катарально-фибринозные наложения в начальной части трахеи)



Рисунок 18 – Фибринозный ларинготрахеит (на изображении: фибринозные наложения в средней трети трахеи)



Рисунок 19 - Нижняя часть трахеи, казеозная пробка (на изображении: фибринозно-казеозные массы в нижней части трахеи)



Рисунок 20 – Полости сердца, заполненные сгустками крови

Проводя внутренний осмотр органов грудобрюшной полости, выявили следующие патологоанатомические изменения. Отмечены признаки отека легких (легкие неспавшиеся, плевра гладкая, поверхность разреза гладкая, темно-красного цвета с синюшным оттенком, множественные точечные и пятнистые кровоизлияния, с поверхности разреза стекает пенная кровянистая жидкость). Сердце конусовидной формы, полости расширены,

заполнены сгустками крови темно-красного цвета, перикард не поврежден (рисунок 20).



Рисунок 21 – Спленит, гепатоз (на изображении: селезенка; признаки жировой дистрофии печени)

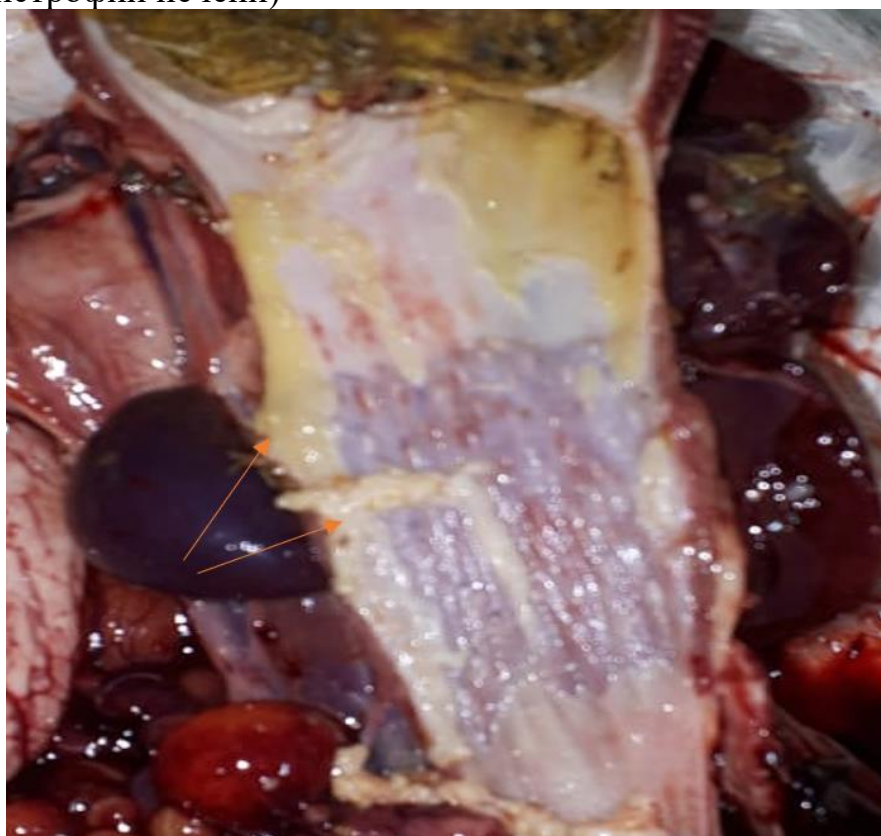


Рисунок 22 – Гастрит (на изображении: кровоизлияние на слизистой оболочке железистого желудка)

Селезенка незначительно увеличена в размере, поверхность гладкая, блестящая, упругой консистенции, темно-красного цвета, на разрезе рисунок

выражен. Печень не увеличена, края острые, дряблой консистенции, неоднородно окрашена, коричневато-красного цвета, с участками серовато-желтого цвета, поверхность гладкая, блестящая, на разрезе дольчатость хорошо выражена (рисунок 21). Слизистая оболочка железистого желудка бледно-розового цвета, набухшая с полосчатыми кровоизлияниями, умеренно влажная, целостность не нарушена (рисунок 22).

Поджелудочная железа незначительно увеличена в объеме, края острые, упругая, окрашена неоднородно, серовато-красного цвета, с хорошо выраженной дольчатостью, кровенаполнена, поверхность разреза влажная, блестящая (рисунок 23).

Слизистая оболочка тонкого и толстого кишечника покрасневшая, набухшая, отечная, несколько разрыхлена, покрыта полупрозрачным, густым слизистым содержимым, по складкам усеяна кровоизлияниями, серозная оболочка с выраженными кровенаполненными сосудами (рисунок 24, 25).



Рисунок 23 – Панкреатит (на изображении: кровоизлияния в поджелудочной железе)

В мышечном желудке наличие кормового содержимого, кутикула легко

снимается, с желтоватым оттенком, стенка мышечного желудка плотная, упругая, на разрезе четко видны слои, проходимость сохранена.

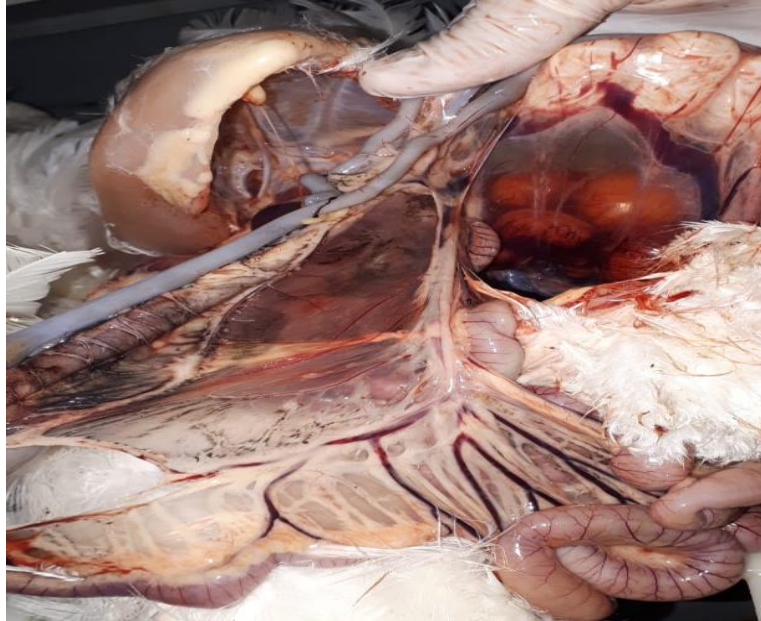


Рисунок 24 – Перитонит



Рисунок 25 – Катарально-геморрагический энтероколит (на изображении: точечные кровоизлияния в илеоцекальных миндалинах; в слизистой оболочке)

Почки в объеме увеличены, напряжены, капсула снимается легко, дряблые, поверхность окрашена неоднородно от светло-красного до темно-

красного цвета с кровоизлияниями, на разрезе влажные, стекает мутноватая жидкость (рисунок 26).



Рисунок 26 - Кровоизлияния под капсулой почек

Яйцевод отечный, содержит катарально-фибринозный экссудат, с кровоизлияниями, овулированные, деформированные фолликулы, часть из которых с разорванными оболочками, в оболочке кровоизлияния (рисунок 27).



Рисунок 27 – Овариит, желтковый перитонит (на изображении: разрыв желтковых фолликулов)

Вирус гриппа обладает эпителиотропностью и токсичностью, выделяет фермент нейраминидазу, гемагглютинин, другие патогенетические факторы, поражая слизеобразующие клетки мукоцилиарного аппарата. Вирионы проникают в эпителиоциты путем эндоцитоза, где происходит активная репродукция с последующим попаданием в кровеносную систему, адсорбцией на поверхности эритроцитов, распространением по всему организму с поражением различных органов и тканей. В связи с поражением органов иммунной системы возникает иммунный дефицит (лимфоцитопения), недостаточность местных и общих факторов защиты. Токсическое поражение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла и клеток центральной нервной системы приводит к развитию геморрагического и нервного синдромов и к гибели больных животных. При внедрении вируса угнетаются лимфоидные органы на фоне снижения иммунитета проявляется вирусемия и гемодинамические нарушения.

При проведении патологоанатомического вскрытия отметили преимущественное поражение верхних дыхательных путей – в носовой полости - ринит, гортани, трахеи - ларинготрахеиты, слизистая оболочка которых отечная, от бледно-розового до темно-красно цвета, с признаками застойной гиперемии, кровоизлияниями, геморрагического диатеза, с наличием катарально-фибринозного наложений, казеозных пробок, которые перекрывают пути проведения воздуха, что ведет к асфиксии.

Низкопатогенный грипп птиц может протекать подостро, хронически, субклинически, но несмотря на низкую вирулентность вируса, может встречаться ассоциированная форма течения болезни на фоне ко-инфицирования или применения живых вакцин, что сопровождается снижением продуктивности у цыплят-бройлеров, яйценоскости, повышением выбраковки, смертностью и приводит к серьезным экономическим потерям, особенно в условиях промышленного содержания птицы. В связи с этим, при патологоанатомическом вскрытии грудобрюшной полости отмечали следующие патологоанатомические изменения в органах: гидрперикардит;

сплениит – селезенка незначительно увеличена в объеме, дряблой консистенции, с обильным соскобом; гепатоз - печень не увеличена в объеме, дряблой консистенции, неоднородно окрашена, с участками серовато-желтого цвета, что может указывать на признаки жировой дистрофии; полосчатые кровоизлияния на слизистой оболочке железистого желудка; панкреатит - поджелудочная железа неоднородно окрашена, серовато-красного цвета, кровенаполнена; катарально-геморрагический энтероколит (слизистая оболочка тонкого и толстого кишечника отечная, гиперемирована, с точечными кровоизлияниями, сосуды серозной оболочки кровенаполнены; почки с кровоизлияниями под капсулой, на разрезе влажные, стекает мутноватая жидкость; в отдельных случаях наблюдали поражения яйцеводов и яичников – оварииты, сальпингиты, желтковый перитонит.

При регистрации клинических признаков и картины патологоанатомического вскрытия, указывающих на вероятное заражение птицы вирусом низкопатогенного гриппа птиц, было проведено исследование сыворотки крови кур 20 производственных участков.

На начальном этапе развития болезни было установлено достаточно низкое среднее значение титров антител, которое составляло $291,12 \pm 870,14$, но значения по отдельным пробам варьировали от 1 до 3757, что отразилось на коэффициенте вариации – 298,89 %. Это свидетельствует о том, что картина не однородная. Это можно объяснить тем, что организм каждой отдельно взятой птицы по-разному реагирует на зараженность. По мере развития болезни средний уровень антител значительно возрастал, значение его было $10809,04 \pm 2665,83$ при коэффициенте вариации 24,66 %.

Распределение титров антител по группам было следующим. Так, в начальный период вспышки низкопатогенного гриппа птиц титры антител в основном относились к группе 0 (92 %), незначительная часть – по 4 % исследуемых проб – к группе 2 и 3. По мере развития инфекции в условиях производственного участка, преобладающий уровень титров антител соответствовал группам 11 и 12 – 40 % и 36 % исследуемых проб крови

соответственно. Остальная часть распределилась равномерно, по 8 % проб соответственно.

По мере развития болезни титр антител к низкопатогенному гриппу птиц увеличился в 37,13 раза, коэффициент вариации, характеризующий однородность титров антител, снизился в 12,12 раза.

Таким образом, в условиях крупного птицеводческого комплекса при вскрытии павшей птицы были установлены признаки, характерные для гриппа птиц.

2.3 Повышение эффективности вакцинации против низкопатогенного гриппа птиц (H9N2) в условиях промышленного птицеводства

2.3.1 Оценка иммунного ответа и продуктивности кур на фоне применения вакцин против гриппа птиц (H9N2)

Стратегия борьбы с высокопатогенным гриппом птиц традиционно включает мероприятия по недопущению распространения инфекции и в случае возникновения вспышки полную депопуляцию больных и подозрительных по заболеванию птиц (стратегия «stamping-out»), выполнение строгих ветеринарно-санитарных мер по уничтожению вируса во внешней среде и предотвращению распространения его на соседние территории [15,22].

На этом этапе исследований применяли вакцину против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like. Результаты исследования показали, что перед вакцинацией в крови птиц трех птичников птиц производственного участка 3 из 12 (25 %) отсутствовали антитела к гриппу птиц.

У птицы остальных девяти птичников (75 %) присутствовали антитела. Так, из 25 исследованных проб крови кур в 8-40 % были выявлены антитела, титры которых были незначительны, их уровень колебался от 1 до 14

(таблица 1). Это, возможно, указывает на следы естественной элиминации [67].

Таблица 1 – Титры антител к вирусу гриппа в крови птицы до иммунизации вакциной, включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, $X \pm s_x$, n = 25

Птичник	Уровень антител			Средний уровень антител среди выявленных	Коэффициент вариации, %
	min	max	med		
Цех 9	0	0	0	0	0
Цех 10	4	14	2,72±4,47	7,52±3,74	164,25
Цех 11	1	7	1,72±2,49	4,30±2,06	144,88
Цех 12	4	9	0,92±2,71	7,67±3,21	294,22
Цех 13	6	7	0,52±1,81	6,50±0,71	347,22
Цех 14	0	0	0	0	0
Цех 15	0	0	0	0	0
Цех 16	4	9	1,08±2,64	6,75±2,22	244,8
Цех 17	2	12	1,72±3,35	6,14±3,63	194,66
Цех 18	2	6	0,64±1,60	4,0±1,63	250,65
Цех 19	3	7	0,84±2,06	5,25±1,71	244,65
Цех 20	3	6	1,04±1,95	4,33±1,03	187,19

Применение вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, способствовало формированию иммунитета.

Антитела к гриппу птиц обнаружены во всех исследованных пробах крови. Но их титр соответствовал положительному значению в 68-78 %, или в 17-19 пробах от общего количества исследованных.

Таблица 2 – Титры антител к вирусу гриппа в крови птицы после иммунизации вакциной, включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, $X \pm s_x$, n = 25

Птичник	Уровень антител			Коэффициент вариации
	min	max	med	
Цех 9	1120	5537	2313,64±1598,28	69,08
Цех 10	1041	5856	2115,84±1319,96	62,38
Цех 11	1095	6871	2452,32±1529,98	62,39
Цех 12	1124	6466	2990,64±1697,67	56,77
Цех 13	1120	4900	2446,64±1670,52	72,54
Цех 14	1244	5737	2167,76±1411,74	60,87
Цех 15	1086	7017	2781,16±1524,54	54,82
Цех 16	1002	6212	2365,72±1448,35	61,22

Птичник	Уровень антител			Коэффициент вариации
	min	max	med	
Цех 17	1176	5379	2062,88±1034,67	50,16
Цех 18	1130	4581	2195,88±1096,04	49,91
Цех 19	1106	5415	2243,12±1387,57	61,86
Цех 20	1039	5597	2376,52±1494,29	62,88

Так, из данных таблицы 2 следует, что минимальный уровень антител соответствовал значению 1002, максимальный был установлен на уровне 7017. Вместе с тем среднее значение титров антител по каждому птичнику варьировало от 2062,88 до 2990,64, разница составляла 44,98 %. Средние значения были выше положительного значения на 61,16-133,61 %.

Результаты одностороннего дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса при сравнении общего уровня антител показали уровень $p = 0,8068$, что свидетельствует об отсутствии статистически значимой разницы. Это указывает на то, что в 12 цехах данной производственной площадки не установлены различия в формировании поствакцинального иммунного ответа на фоне применения вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like. Другими словами, недостаточный уровень поствакцинального иммунитета характерен для птиц разных птичников, данная вакцина в условиях этого предприятия с определенной эпизоотической ситуацией слабо эффективна.

Однородность иммунного ответа достаточно слабая при использовании вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like. Коэффициент вариации составляет от 49,91 % до 72,54 %, разница – 45,34 %.

Так, в большинстве случаев (66,67 % птичников) значение коэффициента вариации соответствует уровню формирования иммунного ответа, который необходимо улучшить. Только в пробах крови птицы 33,33 % птичников, данный показатель соответствует хорошему уровню.

Распределение титров антител по группам имеет отличия, но можно выделить один общий признак – в большинстве случаев титры антител относились к группе 1 и 0: $7,15 \pm 3,6$ и $6,08 \pm 1,98$ проб, или 28,58 и 24,46 %

соответственно.

К 2, 3 и 4 группам титров антител относилось $3,31 \pm 2,02$, $3,15 \pm 2,41$ и $2,31 \pm 1,44$ проб, или 12,77, 11,88 и 8,11 % соответственно. Следует отметить, что пробы птиц из одного птичника не относились к 3 группе титров, из другого – к 4 группе титров.

К 5 группе титров антител относилось $1,69 \pm 1,38$ проб, или 5,34 %. При этом в двух птичниках в пробах крови не было установлено титров, относящихся к данной группе.

Титры антител, относящиеся к 6 группе, были установлены в пробах птицы шести птичников (50 %), в среднем количество таких проб составило $0,92 \pm 1,66$ проб, или 1,97 %.

Среднее количество проб, титр антител к гриппу птиц, в которых был отнесен к 7 группе, составило $0,62 \pm 1,94$, или 0,46 %. Фактически было это установлено только в пробах крови птиц только одного птичника.

Индекс вакцинации – новый параметр для оценки поствакцинального ответа, чем больше значение индекса вакцинации (соответственно высокое значение среднего титра при низком значении коэффициента вариации), тем лучше проведена иммунизация.

Данный показатель варьирует от 33,49 до 52,68, разница значений составляет 57,30 %

Следовательно, учитывая невысокую и недостаточно однородную сероконверсию, можно объяснить низкий иммунный ответ птицы при иммунизации вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like.

Недостаточно высокий профилактический эффект от вакцинации подтверждается производственными показателями, полученными в процессе содержания родительского стада кур.

Опытный цех включал 37570 курочек и 3249 петушков. Цех комплектовался птицами 18-недельного возраста, продуктивный период достигал 45 недель, до 64-недельного возраста кур. Масса тела курочек в

период содержания в цехе получения продукции варьировала от 2088 г до 4266 г, коэффициент вариации показателя (CV) не превышал 11%, в среднем был на уровне 9%, что указывает на хороший рост и развитие птиц и предпосылку для реализации высокой продуктивности. Масса тела петушков находилась в диапазоне 2723-4767 г, средний коэффициент вариации так же был на уровне 9 %, что указывает на оптимальный рост и развитие и перспективу хорошей оплодотворяемости. В течение всего периода содержания птиц с 18 до 64 недель осуществляли спайкинг, всего был подсажен дополнительно 951 петушок, соотношение курочек и петушков в течение всего периода выращивания находилось на уровне $8,26 \pm 0,41$ ед. (таблица 3).

Таблица 3 – Производственные показатели родительского стада кур, полученные на фоне применения вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like

Показатель	Среднее (Mean)	Мин. значение (Min)	Макс. значение (Max)	Стандартное отклонение (Std.Dev)
Поголовье курочек, голов	34081	29418	37570	2629
Поголовье петушков, голов	2815	2432	3249	243
Масса тела курочек, г	3765	2088	4266	544
CV массы тела курочек, %	9,0	7,9	11,0	1,0
Масса тела петушков, г	4198	2723	4767	483
CV массы тела петушков, %	9	5,85	11	1
Средняя яйценоскость в неделю, шт.	161452	558	222748	60839
Получено инкубационных яиц на начальную несушку, шт.	99	1,64	171	54
Пало курочек за одну неделю в среднем, голов	77	1	221	42
Пало петушков за одну неделю в среднем, гол	12	0	26	7
Средняя выбраковка курочек за одну неделю, голов	108	0	563	147
Средняя выбраковка петушков за одну неделю, голов	27	0	121	36
Получено инкубационных яиц всего в неделю, шт.	163288	3260	211596	47837
Всего инкубационных яиц, шт.	3683573	60925	6368213	2012122
Средняя оплодотворяемость яиц, %	94,0	87,6	98,0	3,0
Масса яйца, г	61,0	51,3	68,0	5,0
Выведено цыплят из яиц, %	82,0	66,8	90,0	7,0
Выведено цыплят на одну несушку, голов	82,0	1,4	142,0	45,0

Показатель	Среднее (Mean)	Мин. значение (Min)	Макс. значение (Max)	Стандартное отклонение (Std.Dev)
Подсадка петушков в среднем за 1 неделю, гол	20	0	431	86

Общая сохранность курочек составила 78,3 %. Динамика абсолютной сохранности курочек и петушков представлена на графиках (рисунки 28, 29).

Смертность птиц за период наблюдений была высокой, наблюдается выраженный пик в период 27-30 недель жизни. В данный период смертность курочек оказалась выше в 2-2,5 раза по сравнению со средними значениями за весь период содержания.

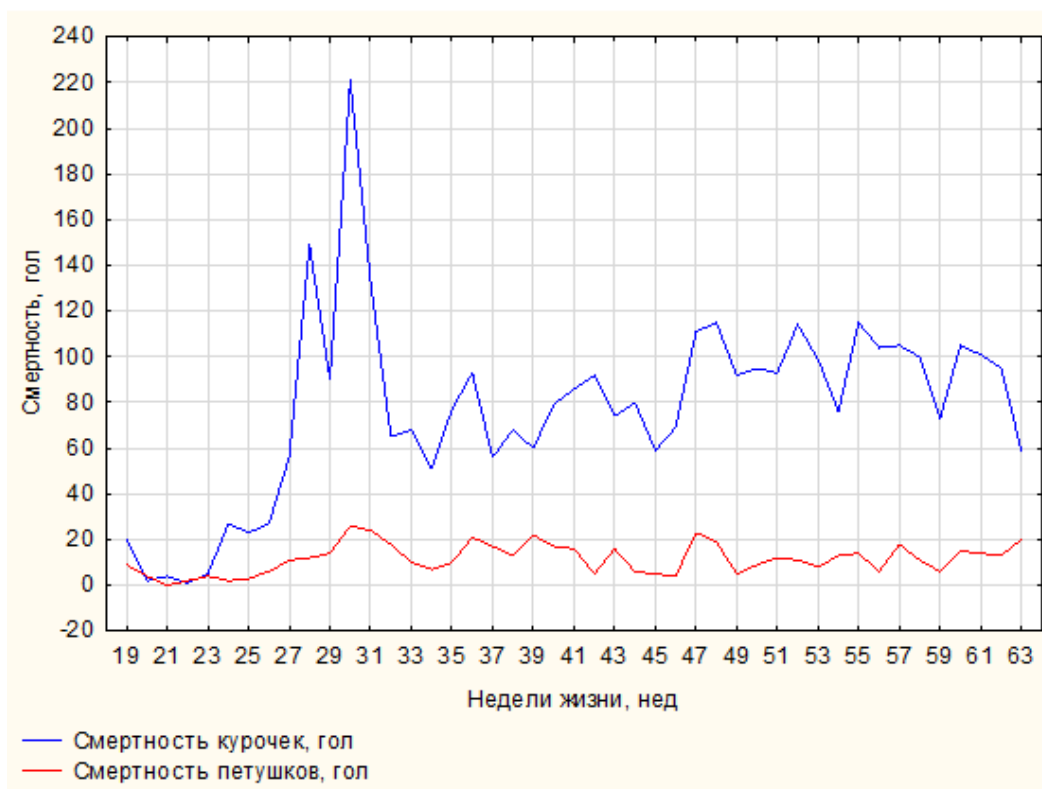


Рисунок 28 – Динамика абсолютной смертности кур, гол

Выбраковка птиц с нарастающим итогом в динамике представлена на рисунке 28. Несмотря на вакцинацию, выбраковка была в основном связана с развитием признаков гриппа птиц, связанных с поражением респираторного тракта, ларингитами, трахеитами, образованием казеозных пробок в нижней части трахеи и другим факторам, способствующими удушению птицы. Картина вскрытия павших птиц сопровождалась гидроперикардитом и

спленитом, отмечались полосчатые кровоизлияния на слизистой оболочке железистого желудка, катарально-геморрагический энтероколит, кровоизлияния в илиоцекальных железах, сальпингиты, желтковый перитонит.

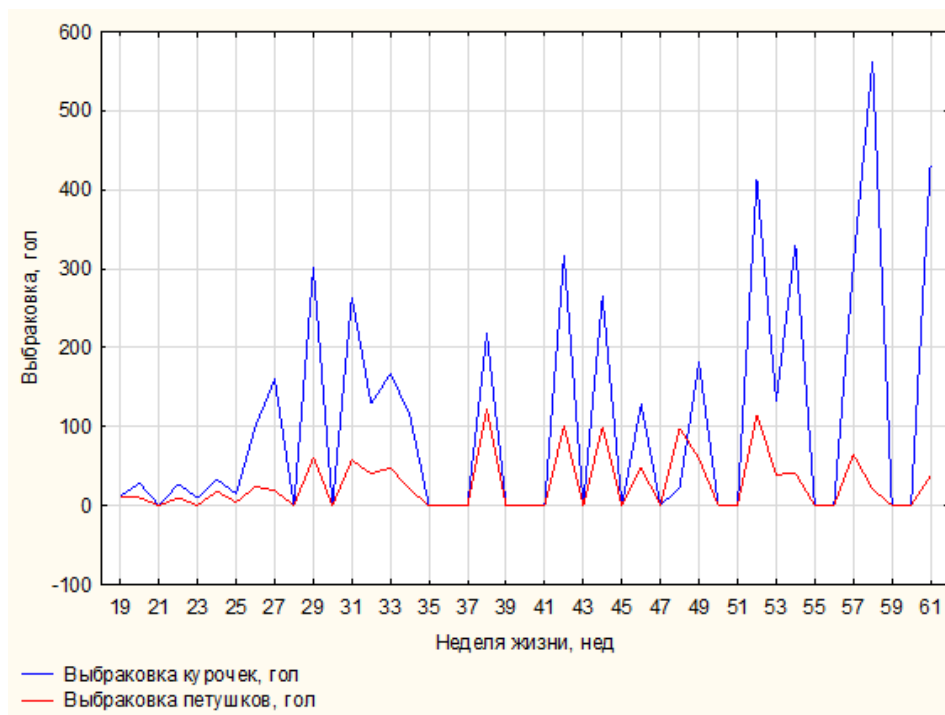


Рисунок 29 – Выбраковка поголовья кур в динамике, гол

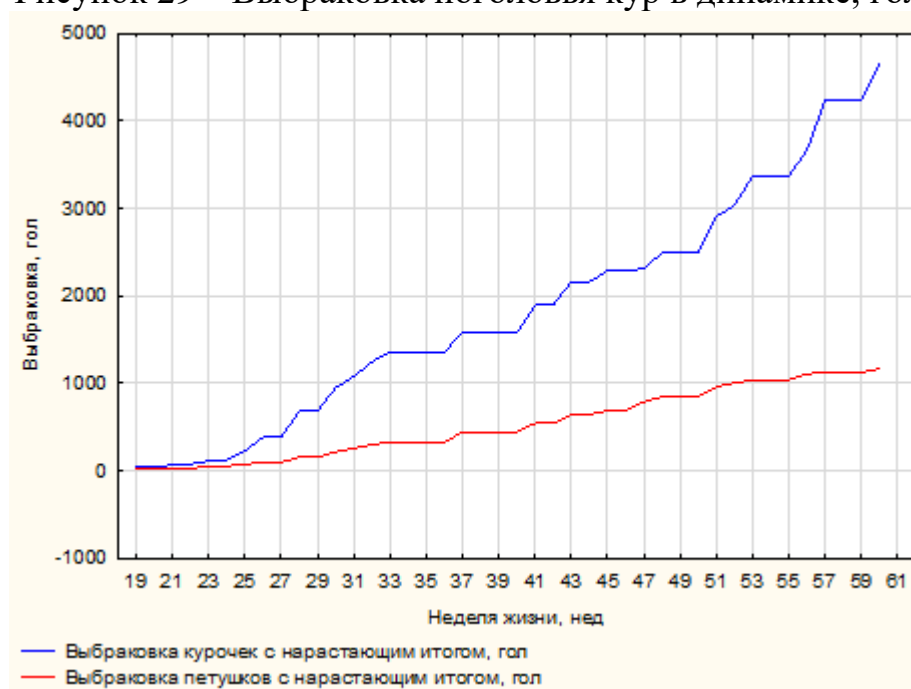


Рисунок 30 – Выбраковка птиц с нарастающим итогом, гол

В относительном выражении динамика выбраковки птиц представлена на рисунке 30.

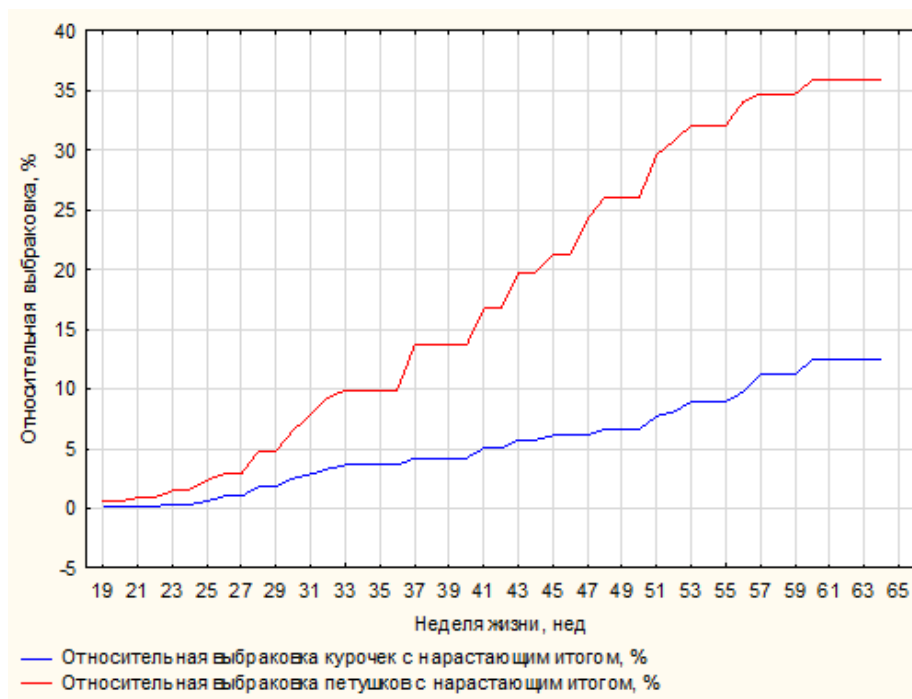


Рисунок 31 – Динамика выбраковки поголовья птиц в относительном выражении, %

В целом отмечается очень высокая смертность и выбраковка поголовья, общая сохранность составила 76,9 %.

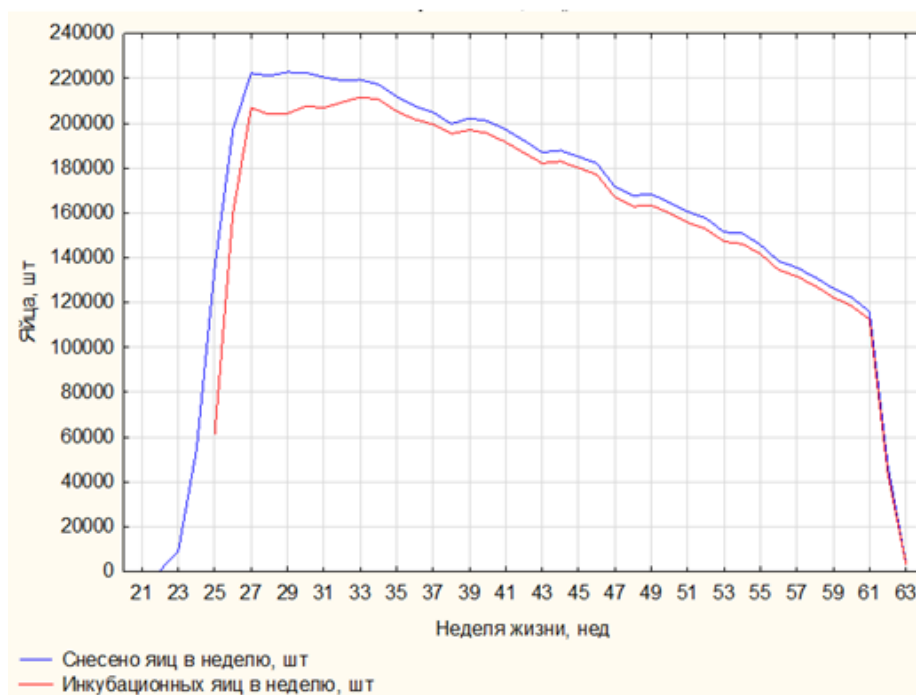


Рисунок 32 – Динамика яйценоскости, %

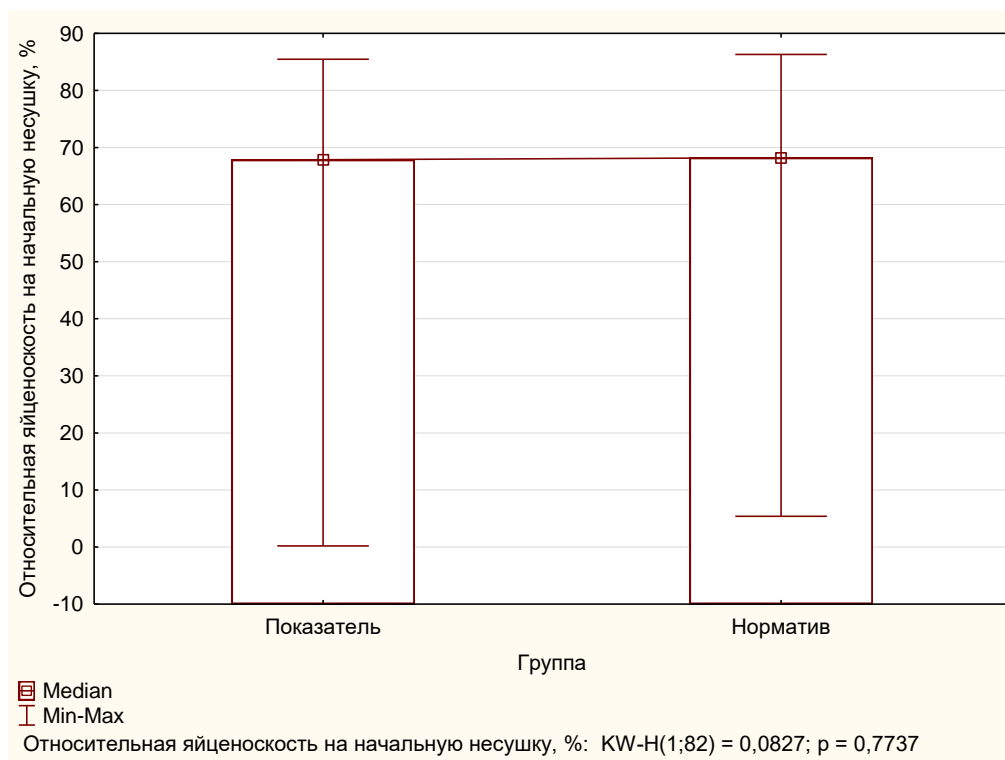


Рисунок 33 – Яйценоскость на начальную несушку, %

В течение периода содержания родительского стада кур, получены высокие показатели яйценоскости и оплодотворяемости. Динамика яйценоскости представлена на рисунке 31.

Средняя яйценоскость в неделю составила 161452 ± 60839 шт. При этом на начальную несушку получено в среднем $99,0 \pm 54,0$ инкубационных яиц. Вывод цыплят из яиц составил $82,0 \pm 7,0$ %.

Относительная яйценоскость на начальную несушку соответствует нормативному значению (рисунок 32).

Количество инкубационных яиц, полученных на одну несушку, соответствует нормативному значению.

Масса яиц, полученных от кур родительского стада, составляет $61,23 \pm 4,63$ г, что ниже нормативных значений на 2,15 г ($P=0,0334$).

Эффективность вакцины можно оценить путем прямого сравнения данных, полученных до применения вакцины и после. Ниже представлены сравнительные результаты (рисунки 33-35).

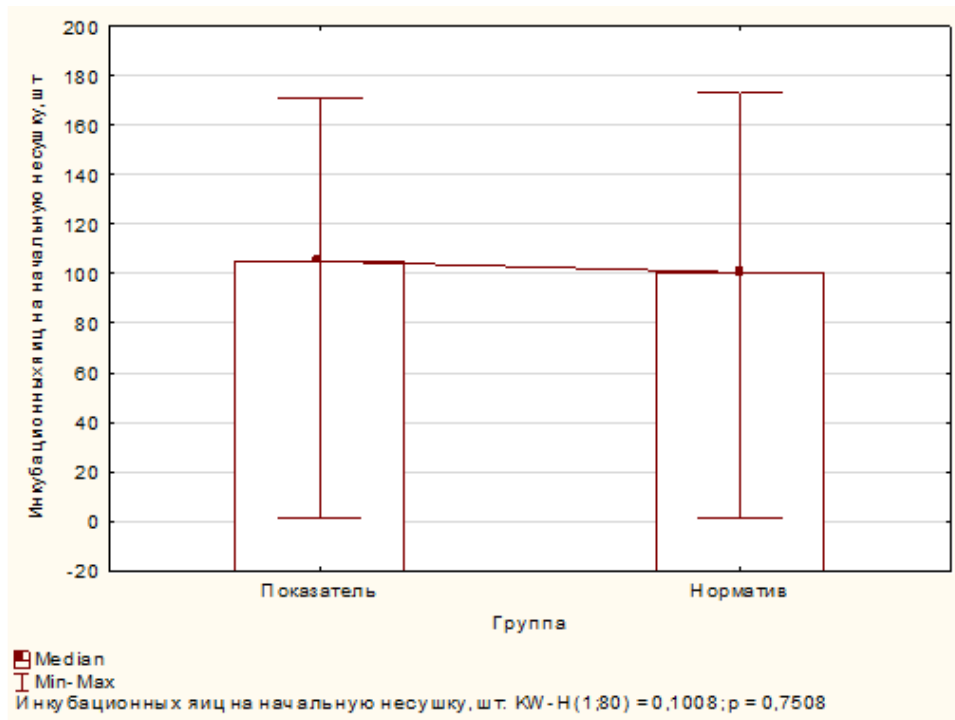


Рисунок 34 – Получено инкубационных яиц на начальную несушку, шт.

Вывод цыплят на одну несушку соответствует нормативным значениям.

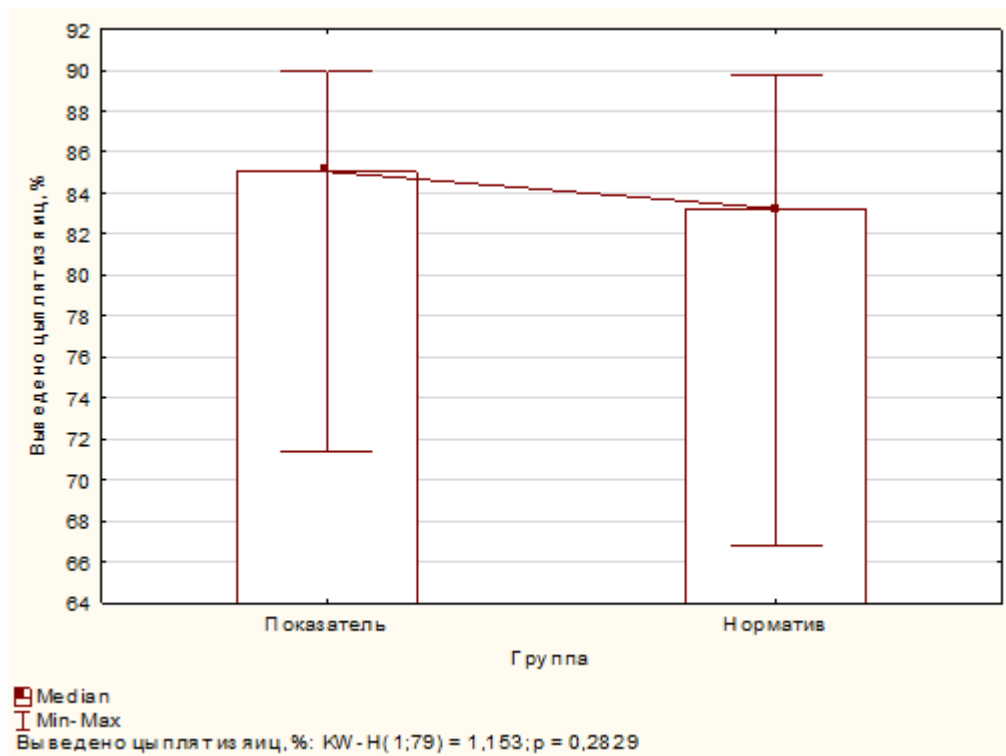


Рисунок 35 – Вывод цыплят из яиц, %

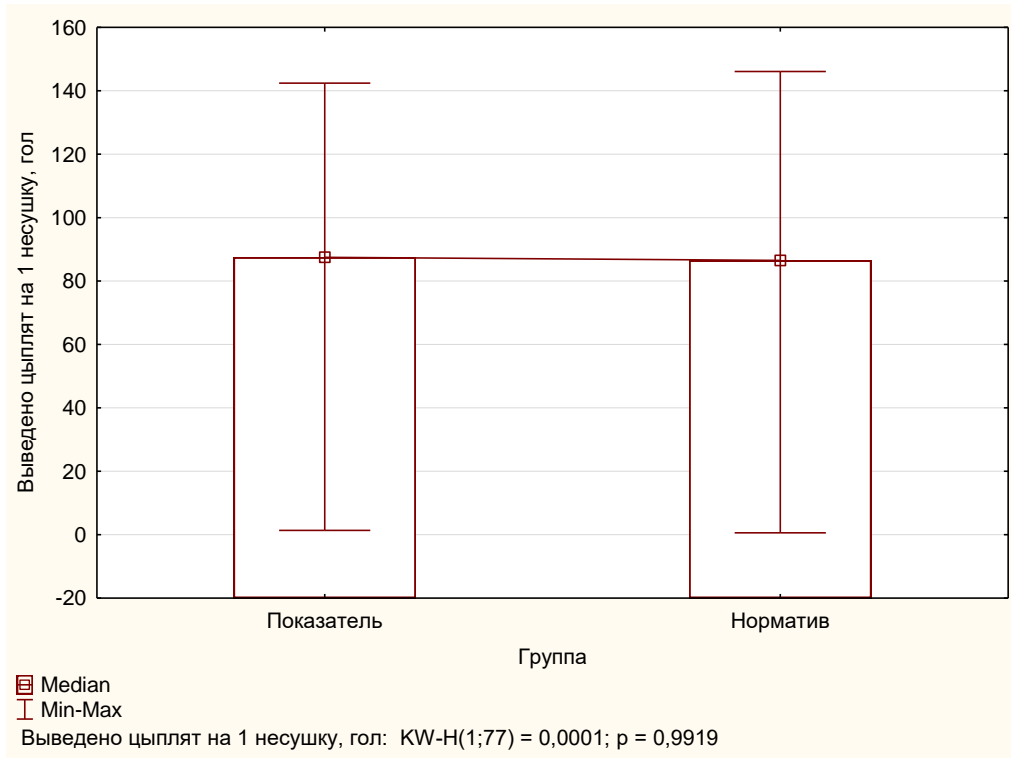


Рисунок 36 – Вывод цыплят на одну несушку, гол

В динамике показатель массы яиц представлен на рисунке 36.

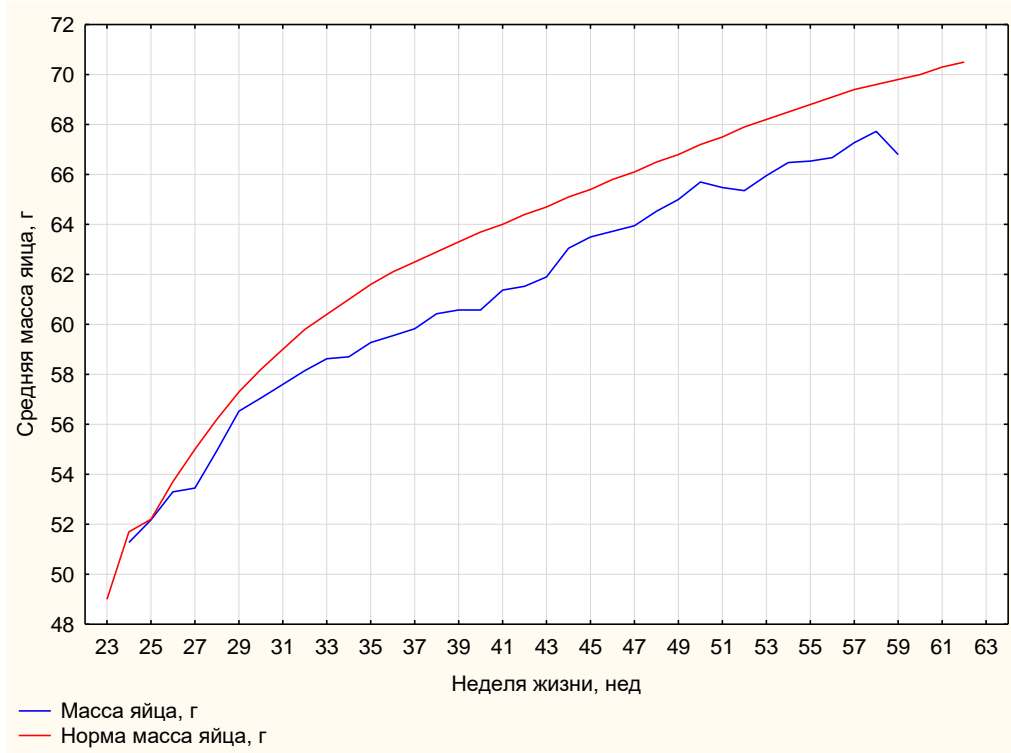


Рисунок 37 – Средняя масса яйца в динамике, г

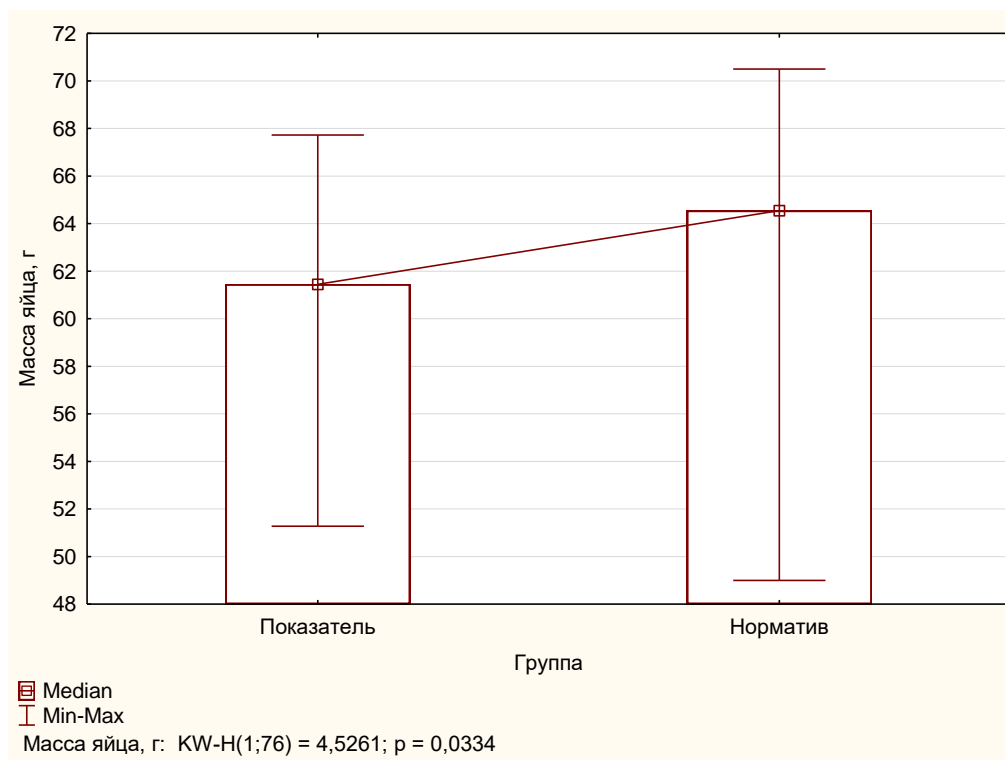


Рисунок 38 – Масса яйца, г

Поголовье птиц, посаженое в цех получения продукции статистически достоверно отличалось, в связи с этим сравнению могут быть предоставлены только показатели в относительных величинах (таблица 4).

Таблица 4 – Производственные показатели, полученные при содержании родительского стада кур

Показатель	До вакцинации		После вакцинации		P
	Среднее (Mean)	Стандартное отклонение (Std.Dev)	Среднее (Mean)	Стандартное отклонение (Std.Dev)	
Поголовье курочек, голов	36672	1437,9	34081	2629,4	≤0,0001
Поголовье петушков, голов	3229,4	282,5	2814,7	243,1	≤0,0001
Масса тела курочек, г	3685,1	532,8	3764,8	543,9	0,3185
Масса тела петушков, г	3997,9	375,8	4198,3	483,2	0,0023
Относительная смертность курочек, %	2,57	2,15	4,06	2,94	0,0154
Относительная выбраковка курочек, %	2,07	1,86	5,56	3,98	≤0,0001
Относительная выбраковка петушков, %	19,05	19,27	18,13	12,71	0,6369
Относительная яйценоскость на начальную несушку, %	59,18	20,18	61,94	23,34	0,2157
Инкубационных яиц на начальную несушку, шт.	60,48	37,82	98,93	54,04	0,0023
Оплодотворяемость яиц, %	91,58	2,78	94,30	3,08	0,0007
Выведено цыплят из яиц, %	74,31	4,94	83,31	5,67	≤0,0001
Выведено цыплят на 1 несушку, голов	44,51	29,08	81,76	44,57	0,0005
Масса яйца, г	60,67	4,45	61,24	4,63	0,4943

Масса тела курочек не отличалась в анализируемых цехах, а масса петушков была выше на 4,77 % в цехе, где проводили анализ после вакцинации. Несмотря на это масса птиц соответствовала стандарту кросса. Относительная смертность курочек после вакцинации была выше в 1,6 раз по сравнению с показателем, полученным до вакцинации, а выбраковка – выше в 2,7 раз.

Вакцинация не оказала влияния на выбраковку петушков, она и до, и после вакцинации была на очень высоком уровне, в среднем 19,05 % и 18,30 % соответственно.

Относительная яйценоскость на начальную несушку до и после вакцинации статистически соответствовала нормативному значению (рисунок 37).

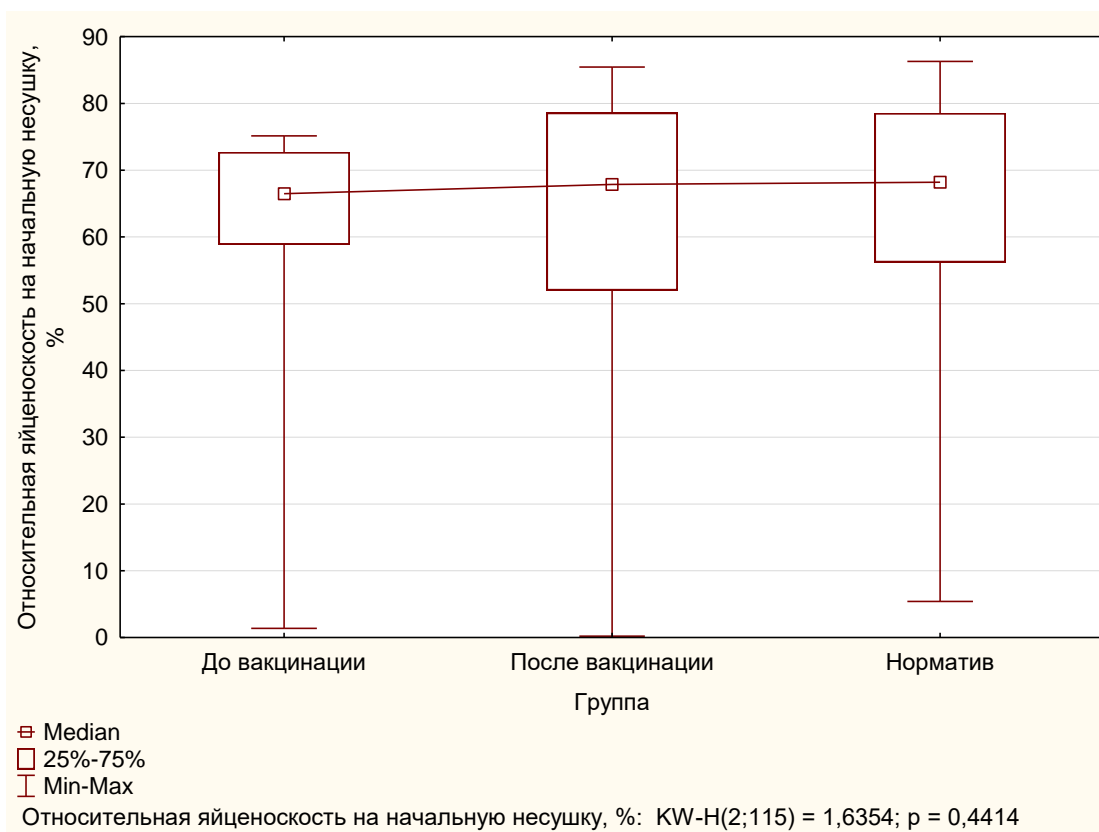


Рисунок 39 – Относительная яйценоскость на начальную несушку, %

Инкубационных яиц на начальную несушку (рисунок 38) получено больше в цехе, анализируемом после вакцинации, значение соответствует нормативному. В отличие от цеха, где проводили анализ до вакцинации.

Разница между показателями до и после вакцинации находится на уровне 38,9 % ($P=0,0023$) и в большей степени связана с более коротким продуктивным периодом групп, анализируемых до вакцинации, который оказался на 12 недель короче вследствие развития вируса гриппа и признаков. Вакцинация позволила использовать птиц согласно запланированному периоду, соответствующему их физиологическим возможностям.

Показатель, характеризующий вывод цыплят из яиц так же выше после вакцинации на 10,8 % ($P \leq 0,0001$). До вакцинации показатель был ниже нормативного значения, следовательно, вакцинация оказала выраженное влияние на этот важнейший экономический показатель (рисунок 39).

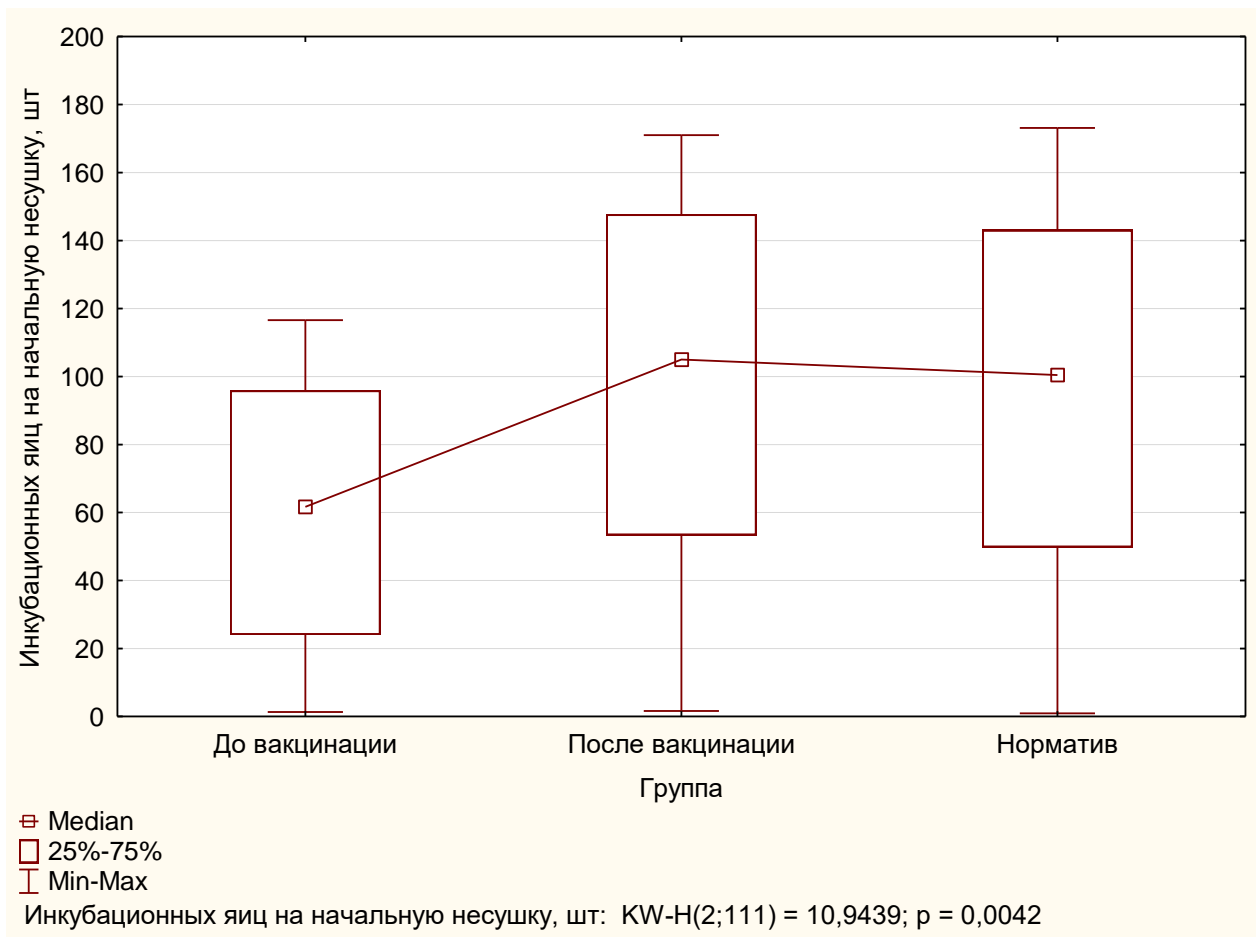


Рисунок 40 – Получено инкубационных яиц на начальную несушку, шт

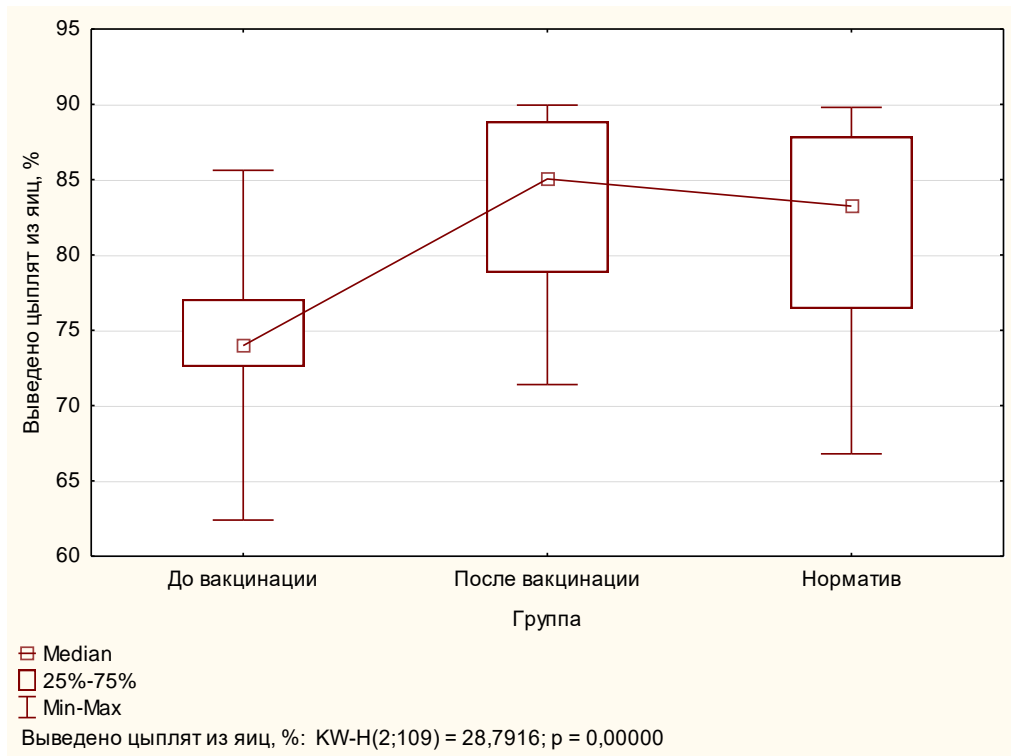


Рисунок 41 – Вывод цыплят из яиц, %

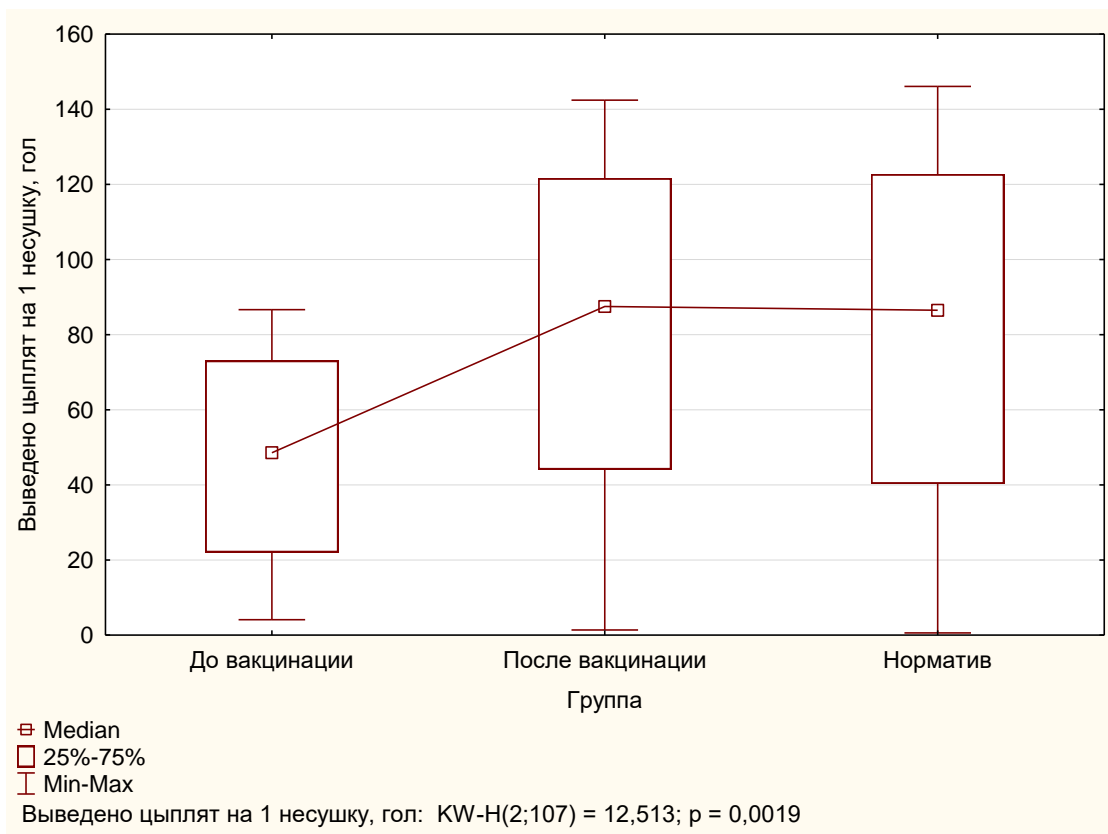


Рисунок 42 – Вывод цыплят на одну несушку, гол

Соответствующим образом вакцинация оказала влияние на показатель вывода цыплят на 1 несушку, который после вакцинации выше в 1,8 раз и

соответствует нормативному значению. Данный показатель главным образом повышен за счет существенного удлинения продуктивного периода кур под действие вакцины (рисунок 40).

Масса яиц несмотря на вакцинацию ниже нормативного значения и не зависит ($P=0,4943$) от вакцинации (рисунок 60). Необходимо отметить, что по-прежнему встречаются признаки деформации яиц, что является одним их характерных признаков ассоциированного течения низкопатогенного гриппа птиц.

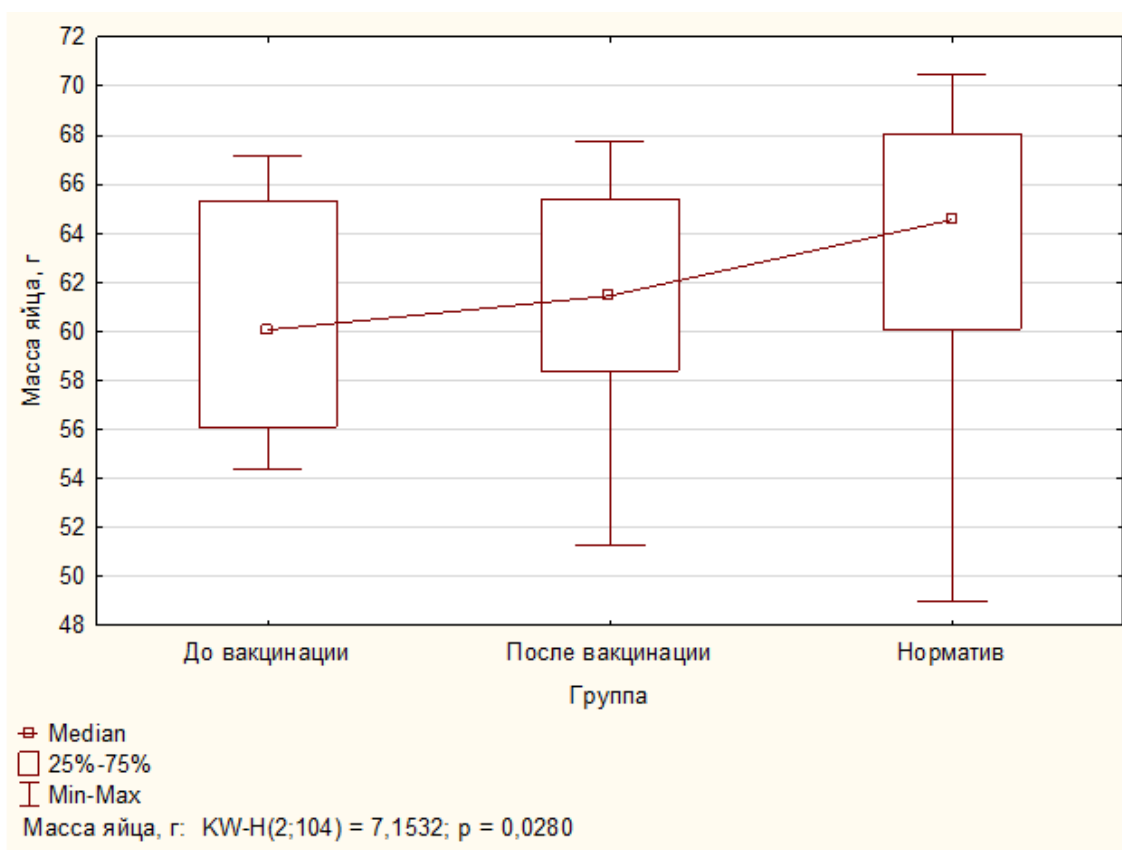


Рисунок 43 – Абсолютная масса яйца, г

Применение вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, обеспечивает иммунный ответ, характеризующийся выработкой антител, среднее значение титров которых варьировало от 2062,88 до 2990,64, титр соответствовал положительному значению в 68-78 % по группе птиц, однородность вакцинации была недостаточной высокой, коэффициент вариации составил от 49,91 % до 72,54 %.

В результате изучения иммунного ответа на фоне иммунизации птицы вакциной, включающей штамм A/chicken/Syberia/03/2018 (H9N2) линии G1-like, было установлено, что комплексное проведение иммунизации позволяет сформировать защитный уровень иммунитета (таблица 5).

После однократной вакцинации уровень антител, соответствующий положительному – 1280, был установлен в крови кур одной партии из 10 – 10 %.

Таблица 5 – Оценка иммунного ответа на фоне вакцинации птицы против низкопатогенного гриппа птиц ($X \pm s_x$, n= 25)

Показатель	Партия птицы									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
30 дней										
Средний титр	1328,8 ±350,43	1182,4 ±463,9	1170,5 ±413,4	1158,7 ±513,2	927,0 ±410,6	741,6 ±328,5	1129,8 ±297,9	1005,1 ±394,4	995,0 ±351,6	984,8 ±436,24
Коэффициент вариабельности, %	26,37	39,24	35,32	44,29	44,29	44,30	26,37	39,23	35,33	44,29
Индекс вакцинации	5039,0	3013,6	3314,3	2616,0	2092,9	1673,8	4284,4	2561,9	2815,9	2223,7
63 дня										
Средний титр	1766,0 ±654,6	1604,8 ±584,5	1581,1 ±520,1	1689,5 ±512,9	1383,5 ±406,2	1354,9 ±478,4	1571,3 ±365,1	1566,9 ±466,6	1513,2 ±443,2	1580,1 ±405,33
Коэффициент вариабельности, %	37,07	36,42	32,89	30,36	29,36	35,31	23,24	29,78	29,29	25,65
Индекс вакцинации	4764,3	4406,1	4806,6	5565,0	4711,6	3837,2	6762,5	5261,6	5166,1	6159,6
88 дней										
Средний титр	2692,8 ±842,5	2568,4 ±712,3	2526,2 ±610,8	2569,2 ±684,7	2234,9 ±656,3	2348,8 ±442,6	2578,2 ±532,0	2579,1 ±891,2	2524,5 ±696,2	2592,5 ±572,0
Коэффициент вариабельности, %	31,29	27,73	24,18	26,65	29,37	18,84	20,64	34,55	27,58	22,06%
Индекс вакцинации	8606,7	9261,1	10449,0	9639,9	7610,1	12466,6	12493,6	7464,1	9153,8	11750,7
148 дней										
Средний титр	2936,8 ±863,2	2633,8 ±802,2	2369,4 ±749,3	2674,7 ±770,0	2370,2 ±611,3	2381,2 ±558,7	2605,0 ±615,8	2726,2 ±1005,6	2543,2 ±712,8	2461,5 ±643,4
Коэффициент вариабельности, %	29,39	30,46	31,63	28,79	25,79	23,46	23,64	36,89	28,03	26,14
Индекс вакцинации	9991,5	8647,2	7491,9	9290,7	9189,2	10148,9	11020,4	7390,9	9074,4	9417,4

При дальнейших исследованиях, уровень антител всегда соответствовал положительному, иммунный ответ характеризовался постепенным нарастанием титров антител. Так, при исследовании крови кур в возрасте 63 дней, после второй иммунизации, отмечали увеличение роста

титра антител у кур всех 10 партий на 32,9-82,7 %. Максимальная интенсивность роста титров антител была установлена в крови кур при третьем исследовании – они были выше, чем при втором на 52,07-73,4 %. В дальнейшем, в возрасте 148 дней интенсивность роста титров антител была явно ниже, по отдельным партиям птицы в 80 % от общего количества партий этот показатель увеличился на 0,7-9,1 %, в 20 % - снизился на 5,0-6,2 %.

Величина коэффициента вариабельности на разных этапах исследования позволяет судить об однородности иммунитета по каждой партии птиц на уровне 18,84-44,29 %.

Величина индекса вакцинации достигла в целом своего максимального уровня после ревакцинации птицы, что указывает на ее эффективность.

Следовательно, схема иммунизации птиц с применением вакцины, содержащей штамм A/chicken/Syberia/03/2018 (H9N2) линии G1-like, в возрасте 2 и 35 дней с последующей ревакцинацией позволяет сформировать необходимый иммунный ответ у 80 % поголовья птицы и более. Для обеспечения эпизоотического благополучия по низкопатогенному гриппу птиц рекомендуется проведение вакцинации в возрасте 2 и 30-35 суток с последующей ревакцинацией.

2.3.2 Оценка способности вакцины против низкопатогенного гриппа птиц создавать трансвариальный иммунитет

Проведен мониторинг низкопатогенных штаммов вируса гриппа H9N2 на одном из крупных предприятий Челябинской области. При исследовании крови птицы сразу после рождения по каждому птичнику в 5-13 пробах крови были выявлены антитела.

Уровень выявляемости антител составил 52 % в цехе № 7 и цехе № 8 птичниках производственной площадки 1, 20 % – в цехе № 9 производственной площадки 1, 44% – в цехе № 7 производственной

площадки 2. При этом начале этапа выращивания среди цыплят птичников не было выявлено уровня антител, который бы свидетельствовал о положительной реакции. В цехе № 7 производственной площадки 2 только одном случае выявлены положительные антитела. Поэтому в данном случае выявляемость положительных антител в общем количестве проб составила – 4 %, среди проб с выявленными антителами – 19,09 %. Это свидетельствует о наличии трансовариального иммунитета, уровень которого при исследовании в возрасте 7-10 дней снижается, то есть в дальнейшем отмечалось снижение титра антител за счёт их постепенной естественной элиминации [67].

Следовательно, напряженность иммунитета среди цыплят сразу после рождения очень низкая, установлена только в одном птичнике и составила 4 %. В других партиях цыплят она составила 0 %, несмотря на наличие антител в части проб.

Более подробно результаты серологического мониторинга представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы до вакцинации, $X \pm s_x$, $n = 25$

Птичник	Уровень антител			Средний уровень антител среди выявленных	Коэффициент вариации
	min	max	med		
ПУ 1 Цех 7	3	139	21,84±42,01	42,0±51,1	725
ПУ 1 Цех 8	3	206	33,08±66,51	63,62±82,81	319,4
ПУ 1 Цех 9	8	160	15,92±42,05	79,60±65,37	147,4
ПУ 2 Цех 7	25	1662	154,68±342,19	351,55±452,6	239,8

Из данных таблицы 6 следует, что титры антител к гриппу птиц в крови цыплят сразу после рождения в пределах одной партии сильно отличаются – в 20-68,67 раза, что подтверждает величина коэффициента вариации – от 147,4 до 725 %.

Максимальный средний уровень антител был выявлен в крови птицы цеха 7 производственного участка 2, который превышал значение титров антител в пробах крови цыплят цехов 7, 8 и 9 производственного участка 1 в 4-68-10,27 раза. В условиях одного предприятия в разрезе партий это было

выражено не так интенсивно. В крови цыплят значения титров антител колебались от 15,92 до 33,08, различались в 2,08 раза.

Данные рисунков 44, 45 отражают результаты одностороннего дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Так, уровень $p = 0,099$ при сравнении общего уровня антител свидетельствует об отсутствии статистически значимой разницы.

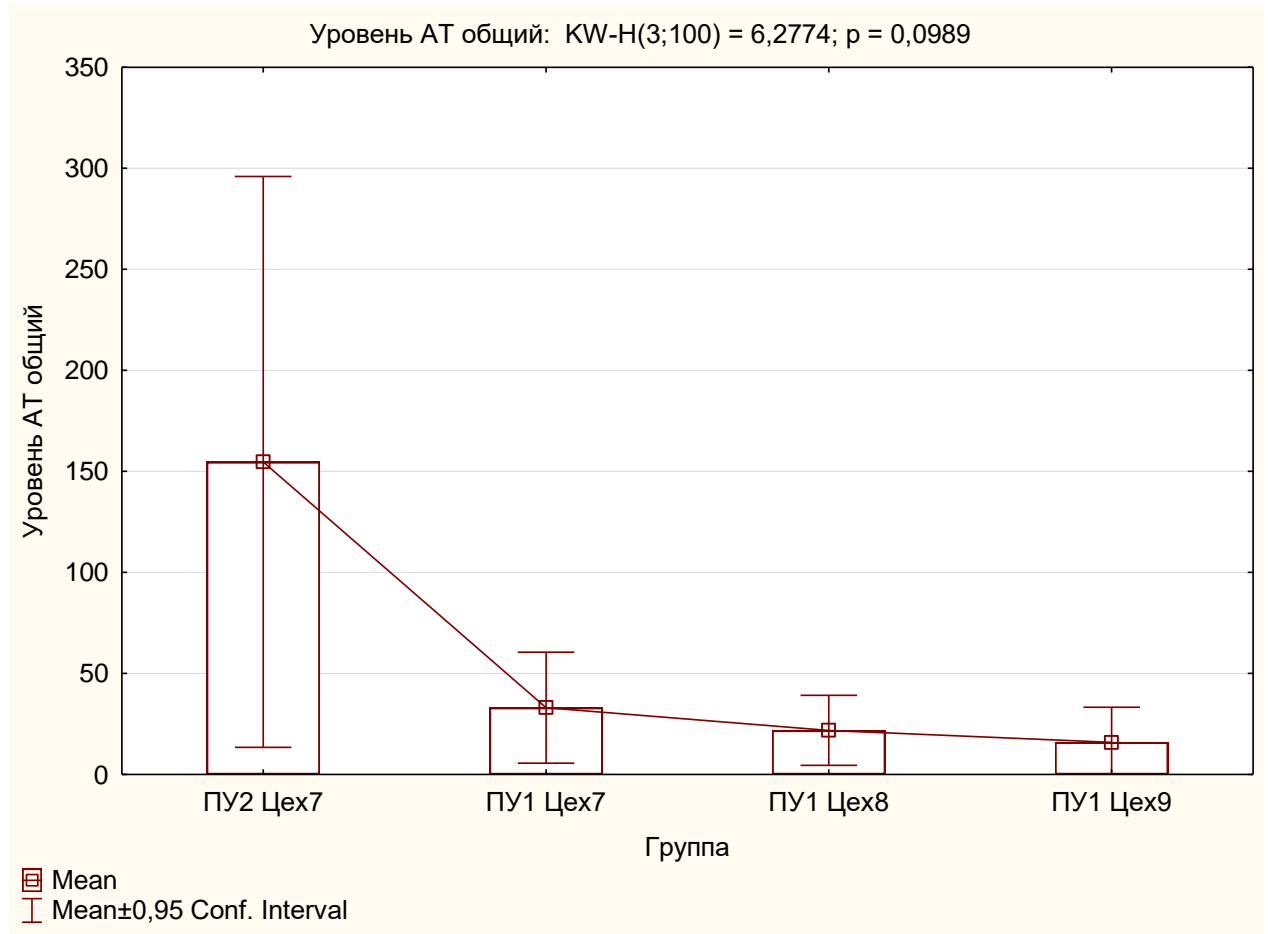


Рисунок 44 – Общий уровень антител (сравнительный межгрупповой анализ Краскела-Уоллиса)

Вместе с тем, при сравнении среднего уровня антител среди выявленных в крови птицы разных цехов уровень $p = 0,001$ указывает на то, что результаты статистически отличаются (рисунок). Эти отличия выражены при сравнении данных по цеху 7 производственного участка 2 и по цехам 7, 8 и 9 производственного участка 1: в 8,37, 5,52 и 4,42 раза соответственно.

Все эти данные могут указывать на так называемые «следы»

трансовариального иммунитета, так как цыплята получены от иммунизированной птицы.

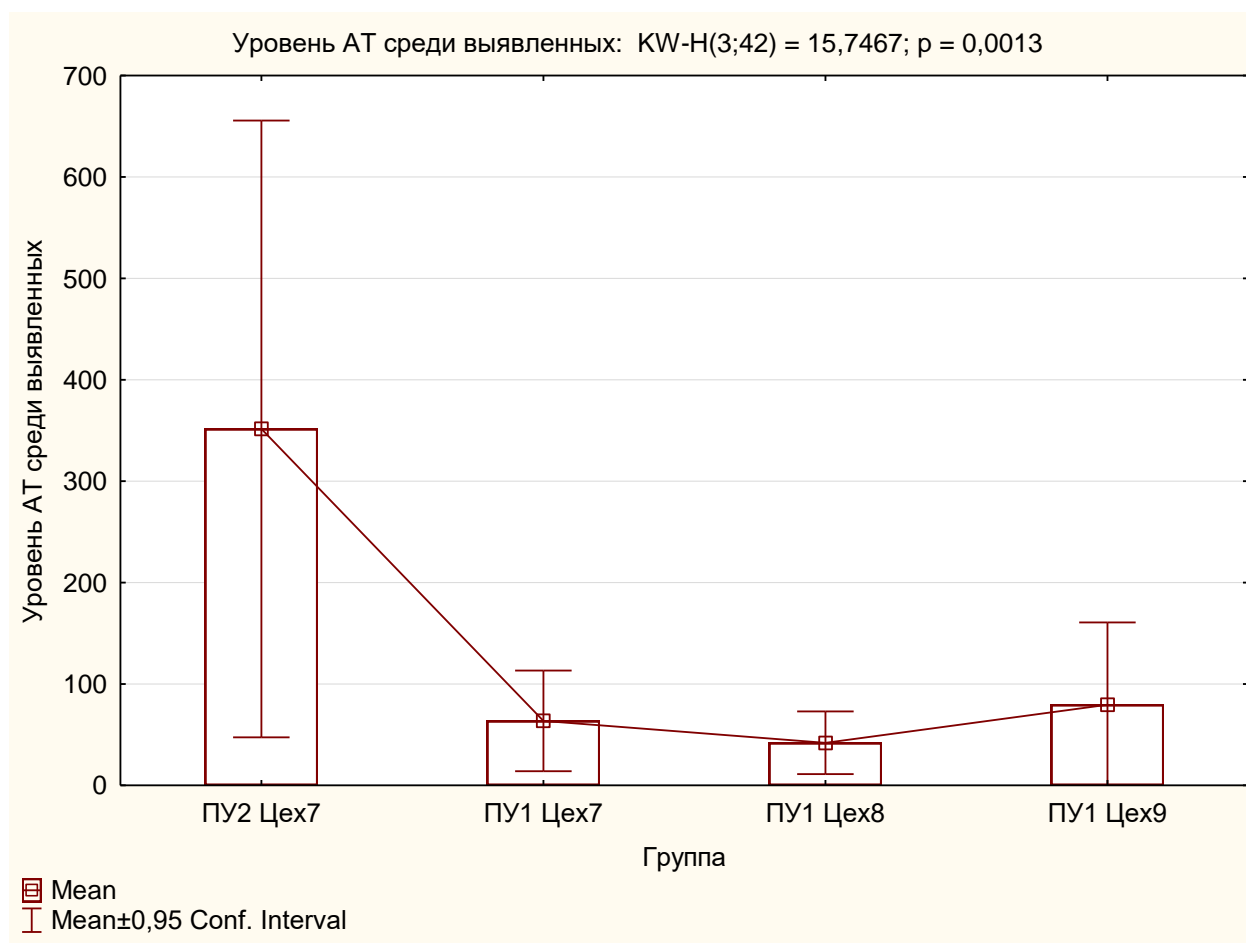


Рисунок 45 – Уровень антител среди выявленных (сравнительный межгрупповой анализ Краскела-Уоллиса)

Результаты исследования крови птицы в начале периода выращивания показали низкую выявляемость антител к гриппу птиц. При этом уровень антител, титр которых был положительным, установлен в 25 % обследуемых птичниках. По результатам исследований крови птицы методом иммуноферментного анализа обследуемые три площадки по производству инкубационного яйца, одна – по производству мяса бройлеров в условиях предприятия Челябинской области благополучны по гриппу птиц.

2.3.3 Токсичность и переносимость цыплятами фармакологического комплекса СПАО и препарата Паратерм при сочетанном применении

2.3.3.1 Изучение токсичности фармакологического комплекса СПАО и препарата Паратерм при сочетанном применении цыплятам

Токсическое действие препаратов может быть существенно усилено при их сочетанном применении за счет эффектов потенцирования или несовместимости отдельных компонентов или же за счет прямого химического взаимодействия и образования токсичных промежуточных соединений.

В период наблюдений не обнаружили гибели цыплят, изменения их поведения и общего состояния организма. Масса тела является объективным фактором, указывающим на прямое токсическое действие фармакологических средств, данные о массе цыплят представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Масса тела цыплят, г

Возраст цыплят, дни	Нормативное значение	Группы цыплят			
		1	2	3	4
10	321	341	344	351	348
11	366	380	367	373	369
14	519	540	531	528	526
21	985	1088	1054	1077	1030
Коэффициент увеличения массы тела	3,07	3,39	3,06	3,07	2,96

Согласно данным таблицы 7 масса тела цыплят опытных и контрольной группы выражено не отличалась и изначально была несколько выше нормативных значений. По достижении 21-суточного возраста в опытных группах не наблюдается снижения массы тела ниже контрольных и нормативных значений.

Коэффициент увеличения массы тела за период с 10 по 21 сутки жизни

самый низкий в контрольной группе, ниже нормативного показателя на 3,6 %. В опытных группах показатель выше контрольных значений на 12,7 %; 3,3 % и 3,6 %, что является нормальным и укладывается в нормативные значения для кросса Ross 308.

В динамике масса тела (рисунок 46) цыплят имеет устойчивую тенденцию к росту, без периодов, указывающих на ее снижение под действием изучаемых препаратов.

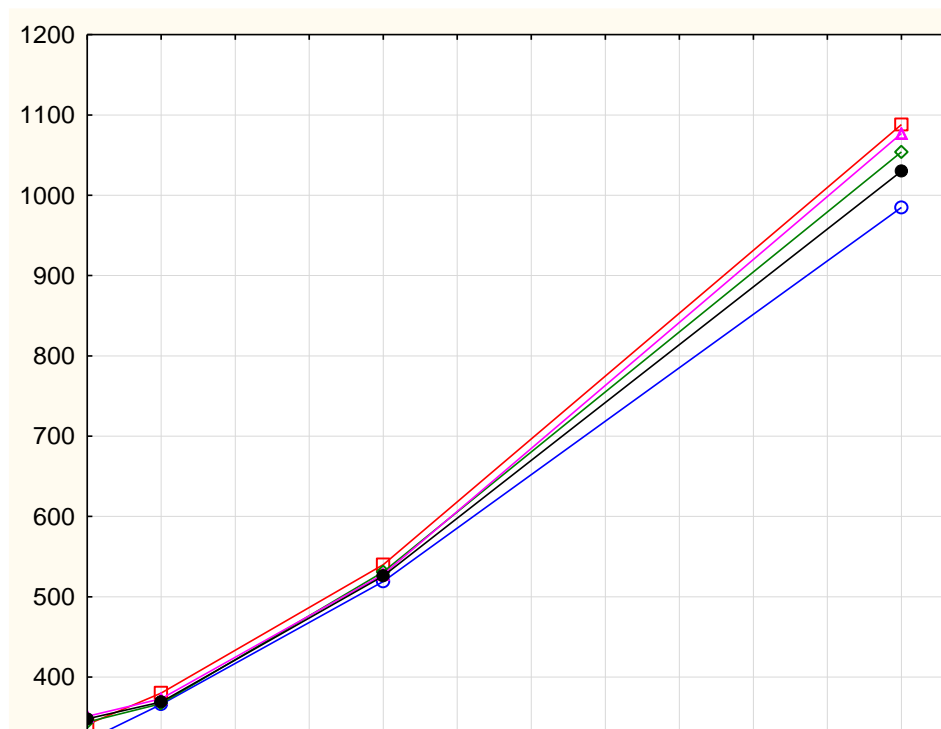


Рисунок 46 –Динамика массы тела цыплят, г

На рисунке 47 представлены диаграммы, свидетельствующие о статистическом равенстве значений массы тела цыплят в период наблюдений. Однофакторный дисперсионный анализ, указывает на высокую степень однородности межгрупповых различий $p=0,9998$, непараметрический анализ Краскелла-Уолиса подтверждает это $p=0,9625$.

Учитывая проанализированные данные, можно с высокой уверенностью заключить, что сочетанное применение СПАО-комплекс и препарата Паратерм при однократном применении в однократной, пятикратной и десятикратной терапевтической дозе не оказывает выраженного влияние на массу тела цыплят, не обладает летальным

действием, что свидетельствует об отсутствии острой токсичности для цыплят-бройлеров.

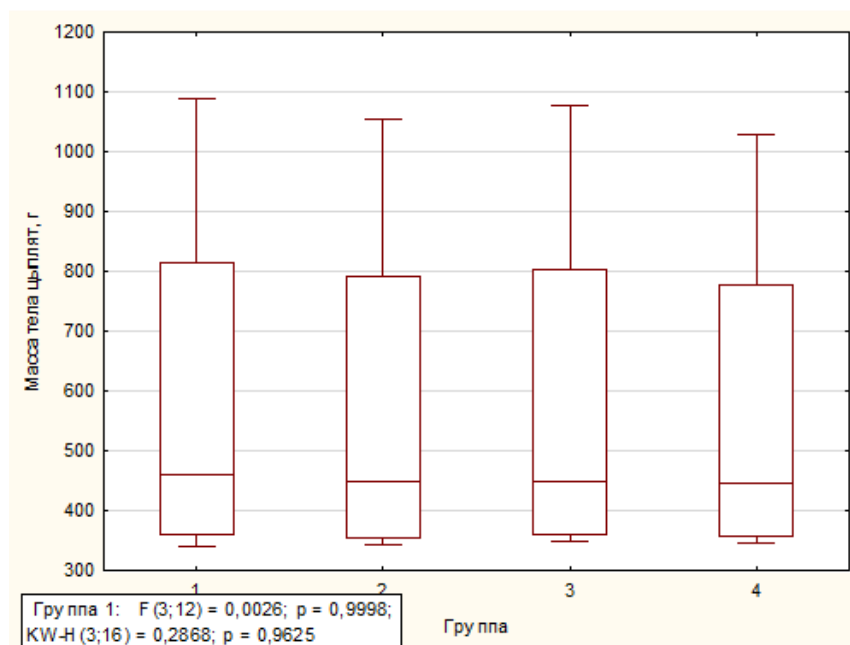


Рисунок 47 – Средняя масса тела цыплят, г

Для оценки влияния фармакологических средств, введенных в организм в высоких дозах в сравнении с контролем проведен разведывательный анализ путем построения графиков типа «ящик с усами» и оценкой межгрупповых различий методом Краскелла-Уолиса.

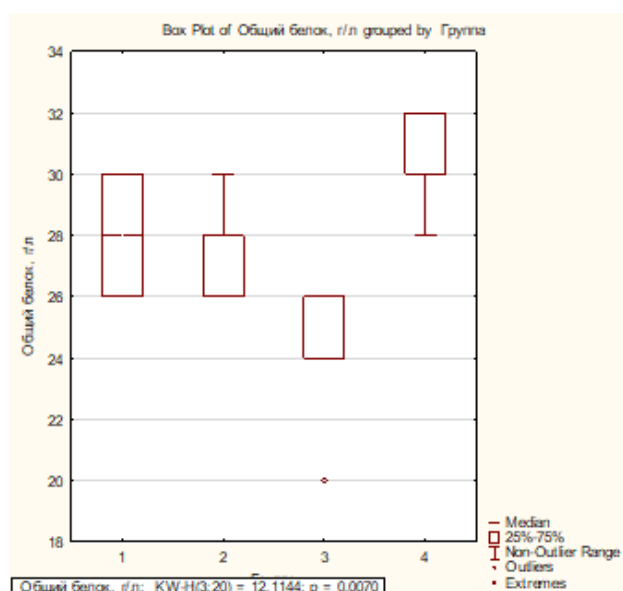


Рисунок 48 – Концентрация общего белка в сыворотке крови цыплят, г/л

Уровень общего белка имеет выраженные межгрупповые отличия

($p=0,0070$), при этом в крови цыплят опытных групп наблюдается более низкий, возможно, дозозависимый характер.

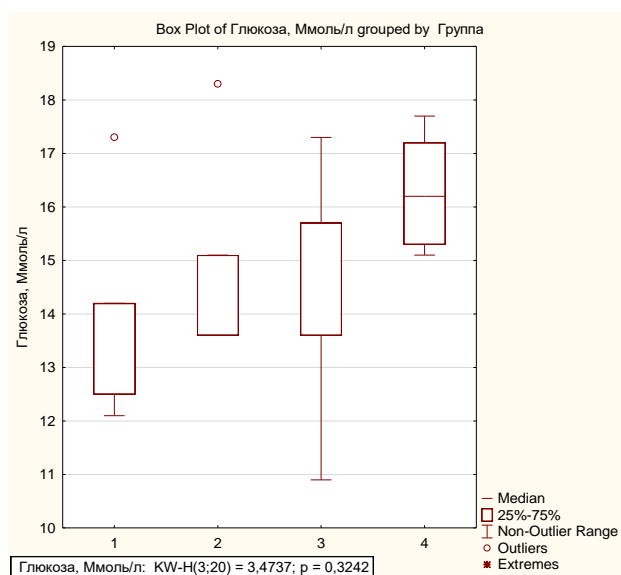


Рисунок 49 – Концентрация глюкозы в сыворотке крови цыплят, Ммоль/л

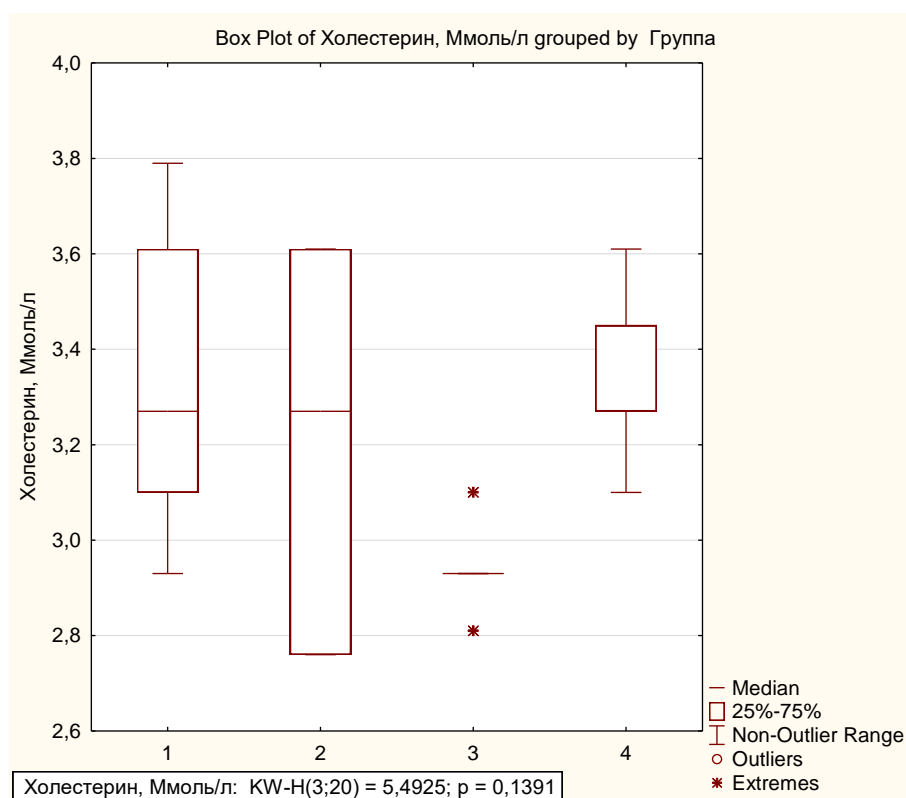


Рисунок 50 – Уровень холестерина в сыворотке крови цыплят, Ммоль/л

Уровень глюкозы и холестерина в сыворотке крови цыплят всех групп не имеет статистически выраженных отличий ($p=0,3242$ и $p=0,1391$)

соответственно), что указывает на отсутствие выраженного действия на углеводный и возможно липидный обмен высоких доз изучаемых фармакологических средств при сочетанном применении (рисунки 49, 50).

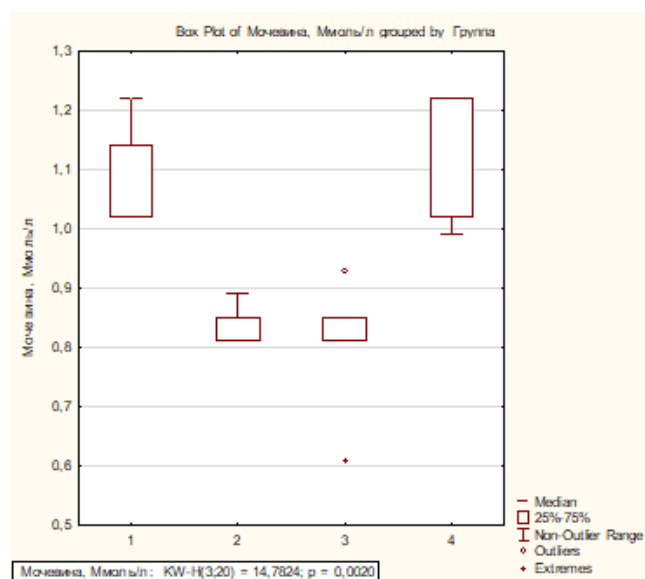


Рисунок 51 – Уровень мочевины в сыворотке крови цыплят, Ммоль/л

Концентрация мочевины, кальция, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови цыплят 2 и 3 опытных групп ниже, по сравнению с контрольной группой, графики могут указывать на дозозависимый характер изменений (рисунки 51, 52, 53, 54).

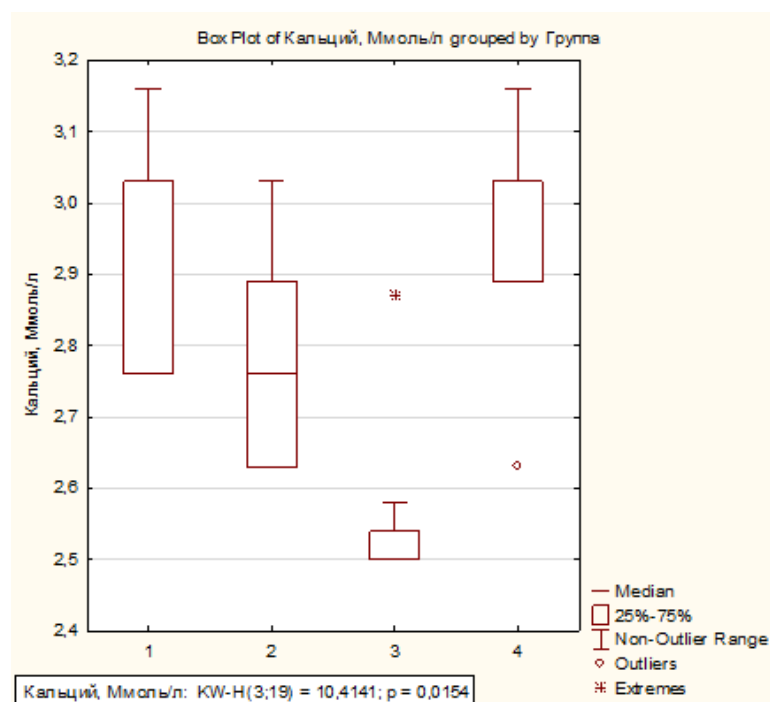


Рисунок 52 – Концентрация общего кальция в сыворотке крови цыплят, Ммоль/л

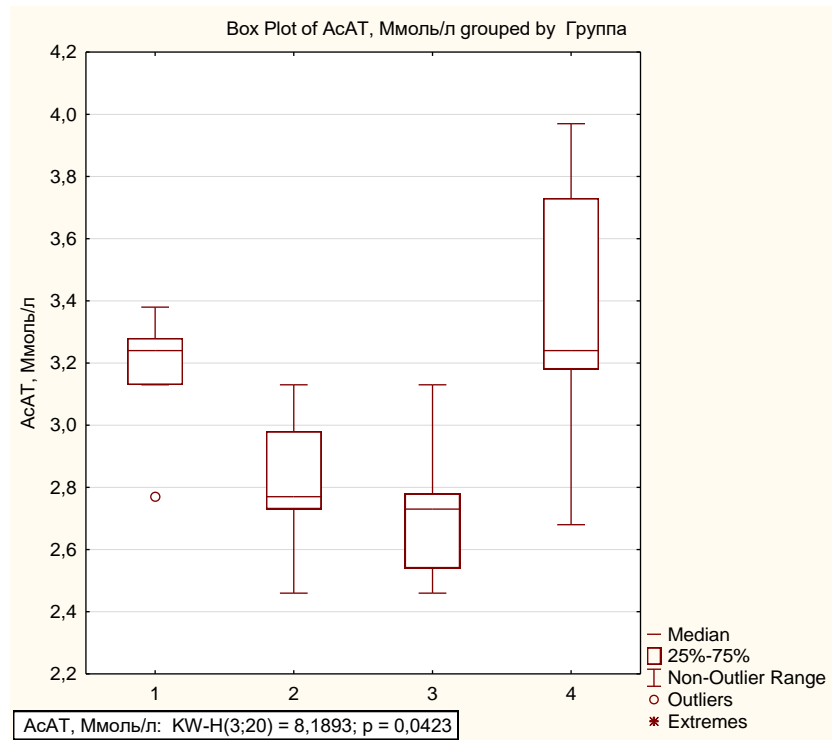


Рисунок 53 –Содержание аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови цыплят, Ммоль/л

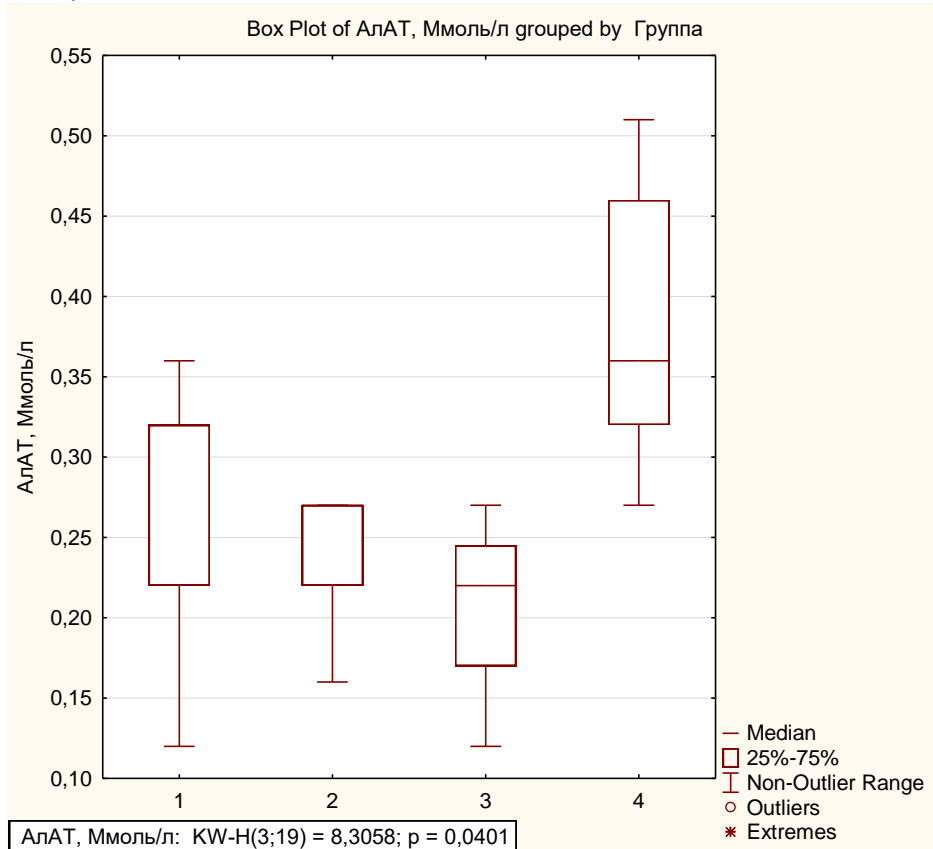


Рисунок 54 –Содержание аланинаминотрансферазы в сыворотке крови цыплят, Ммоль/л

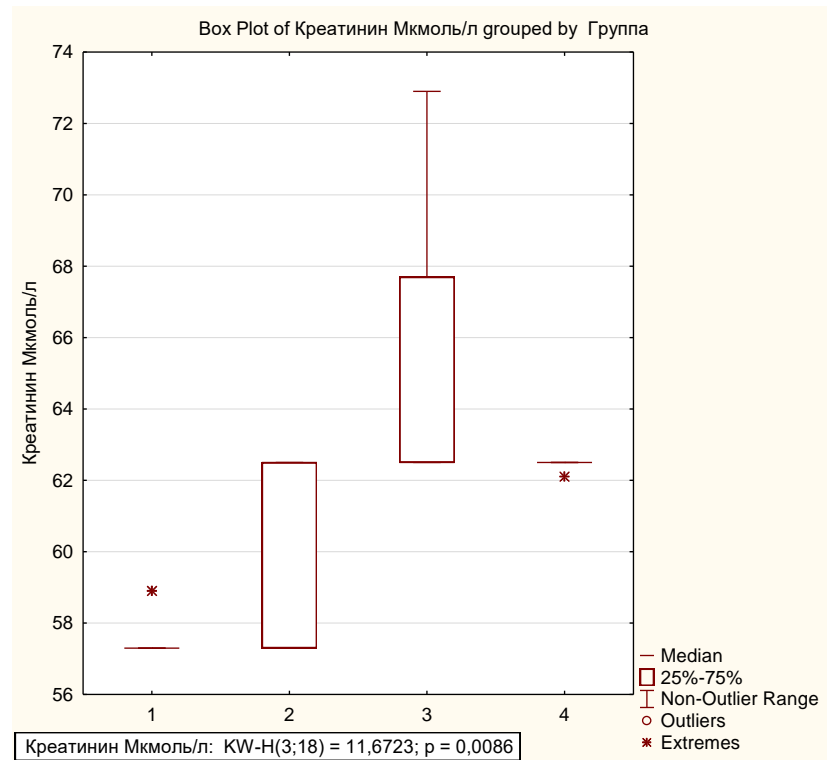


Рисунок 55 –Концентрация креатинина в сыворотке крови цыплят, Ммоль/л

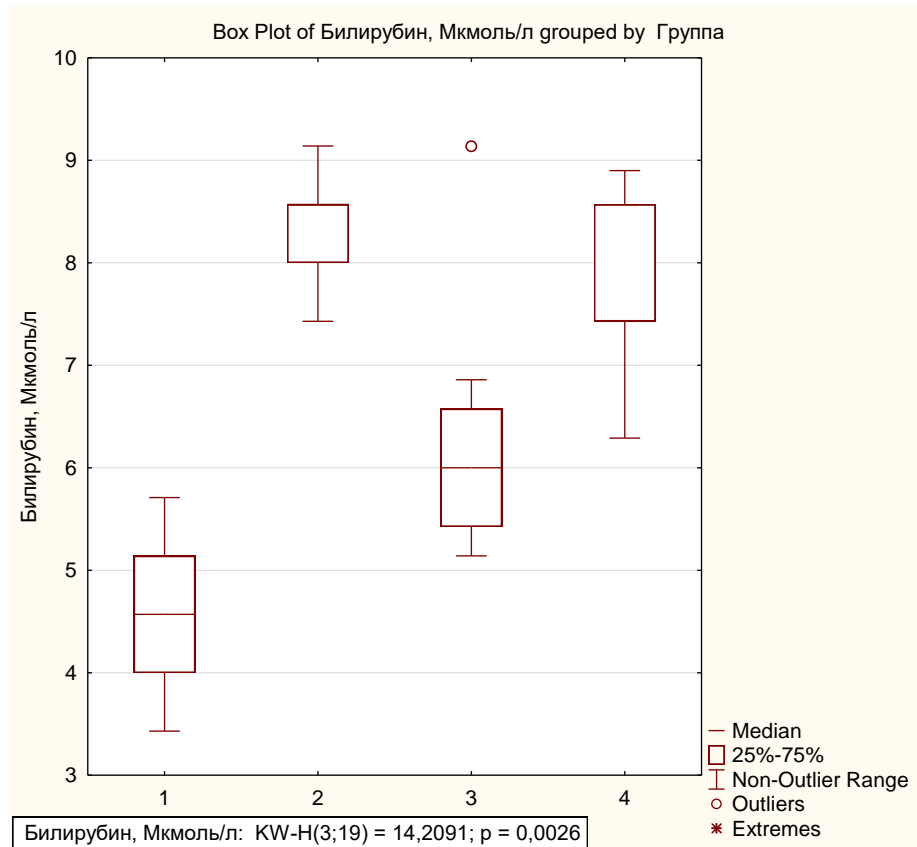


Рисунок 56 –Содержание билирубина в сыворотке крови цыплят, Мкмоль/л

Уровень креатинина и билирубина имеет межгрупповые отличия

($p=0,086$ и $p=0,0026$ соответственно), однако характер изменений не соответствует испытуемым дозам, скорее всего не связан с применением фармакологических средств (рисунки 55, 56).

Учитывая то, что изменения отдельных показателей соответствуют применяемым дозам в условиях эксперимента по определению острой токсичности, ниже приведен более подробный анализ межгрупповых отличий (таблица).

Таблица 8 – Биохимические показатели крови цыплят

Показатель	Q1:Q2:Q3	Группы цыплят			
		1	2	3	4
Общий белок, г/л	Q25	26,0	26,0	24,0	30,0
	Me	28,0	28,0*	26,0**	32,0
	Q75	30,0	28,0	26,0	32,0
Мочевина, Ммоль/л	Q25	1,02	0,81	0,81	1,02
	Me	1,02	0,85**	0,81**	1,02
	Q75	1,14	0,85	0,85	1,22
Кальций, Ммоль/л	Q25	2,76	2,63	2,50	2,89
	Me	2,76	2,76	2,50*	3,03
	Q75	3,03	2,89	2,58	3,03
АсАТ, Ммоль/л	Q25	3,13	2,73	2,54	3,18
	Me	3,24	2,77	2,73	3,24
	Q75	3,28	2,98	2,78	3,73
АлАТ, Ммоль/л	Q25	0,22	0,22	0,22	0,32
	Me	0,32	0,27	0,22	0,36
	Q75	0,32	0,27	0,27	0,46

Примечание: * - различия Me значимы при $p < 0,05$; ** - различия Me значимы при $p < 0,01$; *** - различия Me значимы при $p < 0,001$

Уровень общего белка во 2 и 3 группах ниже показателя контрольной группы на 10,4% ($p=0,047$) и 20,8% ($p=0,0122$) соответственно, здесь можно отметить выраженный дозозависимый характер, где уровень общего белка в сыворотке крови снижается по мере увеличения дозы фармакологических средств, тоже самое можно сказать и о уровне мочевины в крови цыплят, уровень которой ниже контрольных концентраций на 23,2 и 26,7% ($p=0,012$) соответственно. При этом введение СПАО-комплекса и препарата Паратерм в терапевтической дозе не оказало влияние на уровень общего белка и мочевины в крови.

Содержание кальция в крови цыплят 3 опытной группы ниже контрольных значений на 12,1 % ($p=0,022$), в остальных группах не наблюдается статистически выраженных отличий опытных и контрольных показателей.

Концентрация АсАТ и АлАТ не имеет статистически выраженных отличий в опытных группах по сравнению с контрольной, отдельные межгрупповые различия в опытных группах не носят дозозависимого характера, что указывает на отсутствие гепатотоксического и кардиотоксического действия сочетанного применения СПАО-комплекс и ацетилсалициловой кислоты при однократном введении в дозах, превышающих терапевтически в 5 и 10 раз.

Таким образом, сочетанное применение СПАО-комплекс и ацетилсалициловой кислоты не приводит к повышению токсичности даже при применении в пятикратных и десятикратных дозах. Обнаруженные изменения касаются отдельных биохимических показателей крови, указывающих на компенсаторный характер изменений, не связанных с острым токсическим действием препаратов. Обнаруженные изменения показателей дозозависимы и наиболее ярко выражены при применении в пятикратных и десятикратных терапевтических дозах. Сдвиг биохимических показателей в сторону уменьшения концентрации общего белка, мочевины, кальция, АсАТ, АлАТ в сыворотке крови не носит критического для организма характера и связан с высоким содержанием органических кислот в фармакологическом СПАО.

2.3.3.2 Изучение переносимости фармакологического комплекса СПАО и препарата Паратерм при сочетанном применении цыплятам

В экспериментальных исследованиях по изучению влияния уплотненной посадки в сочетании с воздействием высокой температуры окружающей среды нами был разработан способ повышения эффективности промышленного выращивания цыплят-бройлеров (патент на изобретение, №

2785659 С1, приложение Б). Доказано, что применение фармакологического средства, аналогичного по составу СПАО-комплексу, позволяет стимулировать защиту от воздействия стресс-факторов. Учитывая отсутствие острой токсичности, были проведены опыты по определению переносимости фармакологического комплекса СПАО в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

В период наблюдений не обнаружили гибели цыплят, изменения их поведения и общего состояния организма. Данные о динамике массы тела цыплят представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Масса тела цыплят, г

Возраст цыплят, дни	Нормативное значение	Группы цыплят			
		1	2	3	4
10	321	344	347	329	343
11	366	373	367	370	373
14	519	591	580	558	552
21	985	1086	1082	1034	1062
Коэффициент увеличения массы тела	3,07	3,16	3,12	3,14	3,10

Масса цыплят соответствует нормативным показателям и контрольным значениям.

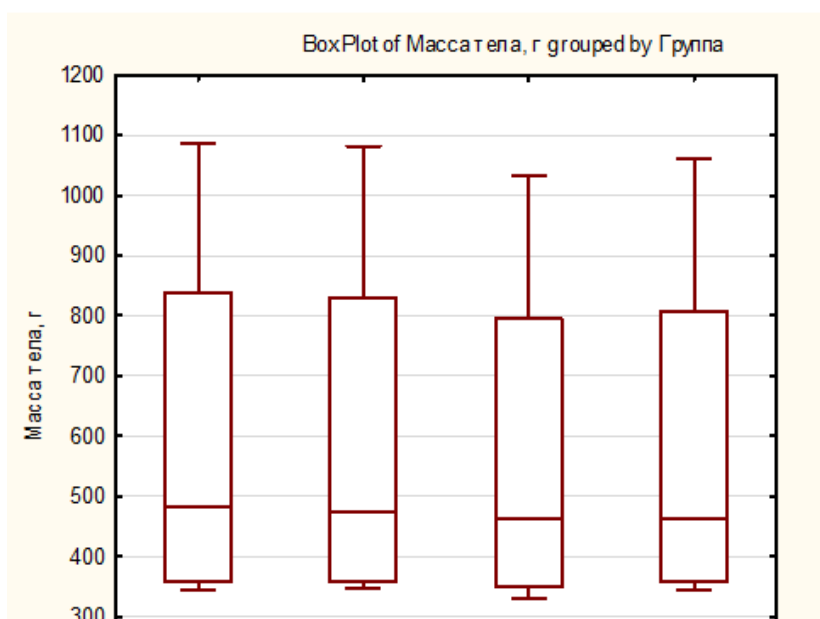


Рисунок 57 – Средняя масса тела цыплят за период наблюдений, г
Коэффициент увеличения массы тела за период наблюдений не

отличается от контроля, что указывает на хорошую переносимость сочетанного применения изучаемых фармакологических средств. Статистический анализ (рисунок 57) показывает отсутствие различий массы тела в период наблюдений.

Для понимания направленности возможных изменений биохимических показателей крови был проведен разведывательный анализ с помощью построения диаграмм типа «ящик с усами» и непараметрический анализ Краскелла-Уоллиса, показывающий степень межгрупповых статистических различий.

Из всех проанализированных показателей межгрупповые статистические отличия зафиксированы в уровне кальция и мочевины в сыворотке крови (рисунки 58, 59).

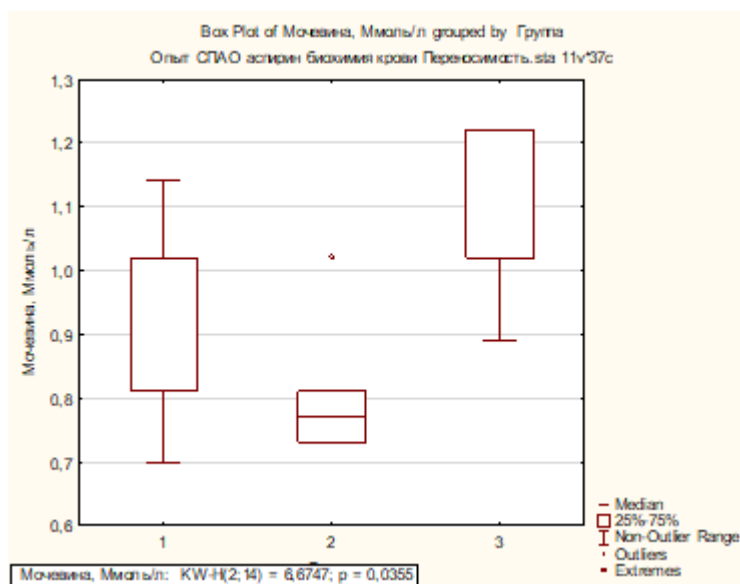


Рисунок 58 – Концентрация мочевины в сыворотке крови цыплят, Ммоль/л

Содержание мочевины и кальция в крови цыплят опытных групп ниже контрольной группы $p=0,0355$. Критерий Манна-Уитни показывает статистически выраженные отличия между 2 и 3 группами и $p=0,0367$, при этом статистически значимых отличий между показателями 1 и 3 групп не зафиксировано, что указывает на дозозависимый характер изменений.

Аналогичная зависимость наблюдается при однократном введении

пятикратных и десятикратных доз изучаемых препаратов, что указывает на зависимость уровня мочевины и кальция в крови цыплят при введении в организм высоких доз изучаемых препаратов при сочетанном применении.

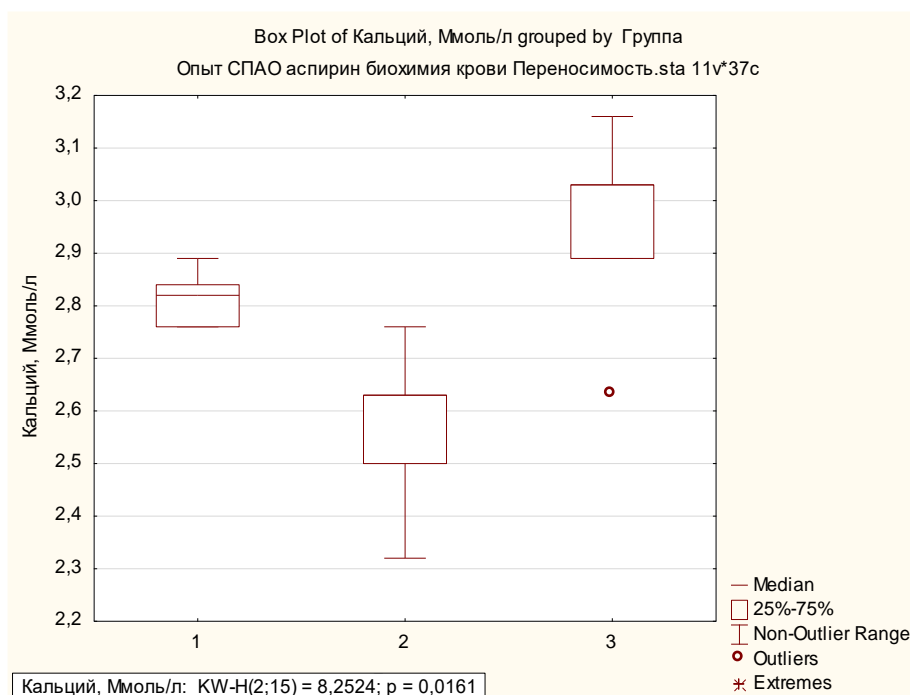


Рисунок 59 –Уровень общего кальция в сыворотке крови цыплят, Ммоль/л

Таким образом, сочетанное применение СПАО-комплекс и ацетилсалициловой кислоты хорошо переносится цыплятами, даже при пятикратном увеличении дозы препаратов. Не приводит к снижению массы тела и среднесуточных приростов. Снижение уровня мочевины и кальция в крови может быть следствием прямого воздействия высоких доз лития и поступления в организм большого количества органических кислот, входящих в состав фармакологического комплекса СПАО. Данное обстоятельство необходимо учитывать при назначении препаратов и не превышать рекомендуемые дозы, что в последствии может привести к угнетению белкового обмена, гиперкальциемии, что в итоге приведет к снижению продуктивности цыплят, нарушению минерального обмена.

2.3.4 Оценка иммунного ответа после применения вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, на фоне антистрессовой терапии

Собственными исследованиями доказана возможность СПАО-комплекса снижать воздействие разнообразных стресс-факторов (патент на изобретение, № 2785659 С1, приложение Б), что позволило скорректировать отрицательное влияние на производственные показатели выращивания птицы высокой плотности посадки, в период повышения температуры в птичнике, а также сохранить высокую пищевую ценность полученного мяса. Применение СПАО-комплекса способствовало увеличению скорости роста цыплят – повышению живой массы на 4,64 %, валовому приросту живой массы – на 9,44 %, среднесуточному – на 10,13 %, увеличению сохранности цыплят – на 5,63 %, индекса продуктивности – на 16,95 %, выходу мяса - на 1,23 %, выходу мяса 1 сорта – на 22,27 %, снижению конверсии корма – на 2,6 %.

Поэтому одной из задач, решение которой отражено в данном разделе, явилась возможность применения фармакологических средств для повышения уровня иммунного ответа на фоне вакцинации птицы против низкопатогенного гриппа в условиях, сопровождающихся воздействием ряда стресс-факторов.

Результаты исследования показали, что перед вакцинацией в крови птиц в 44-48 % пробы были обнаружены антитела к гриппу птиц. Титр выявленных антител свидетельствовал об отсутствии положительного результата.

Так, значения титров антител варьировали 1 до 16, средний уровень антител составил от $3,72 \pm 5,29$ до $4,04 \pm 4,83$, изменения были в пределах 8,60 %. Средний уровень антител среди выявленных колебался в пределах 3,68 %.

Коэффициент вариации составлял от 70,35 до 83,56, что указывает на достаточно высокую неоднородность (таблица 10).

Таблица 10 – Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы до вакцинации, $\bar{X} \pm s_x$, $n = 25$

Группы птиц	Уровень антител			Средний уровень антител среди выявленных	Коэффициент вариации, %:
	min	max	med		
Контрольная группа	1	14	3,72±5,29	8,45±4,80	70,35
Первая опытная группа	2	16	3,84±5,37	8,73±8,42	71,55
Вторая опытная группа	3	15	4,04±4,83	8,42±3,29	83,56

Данные рисунка 60 свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы между уровнем титров антител в пробах крови птицам разных групп до вакцинации, что указывает на однородный иммунный фон перед применением вакцины ($p = 0,9567$).

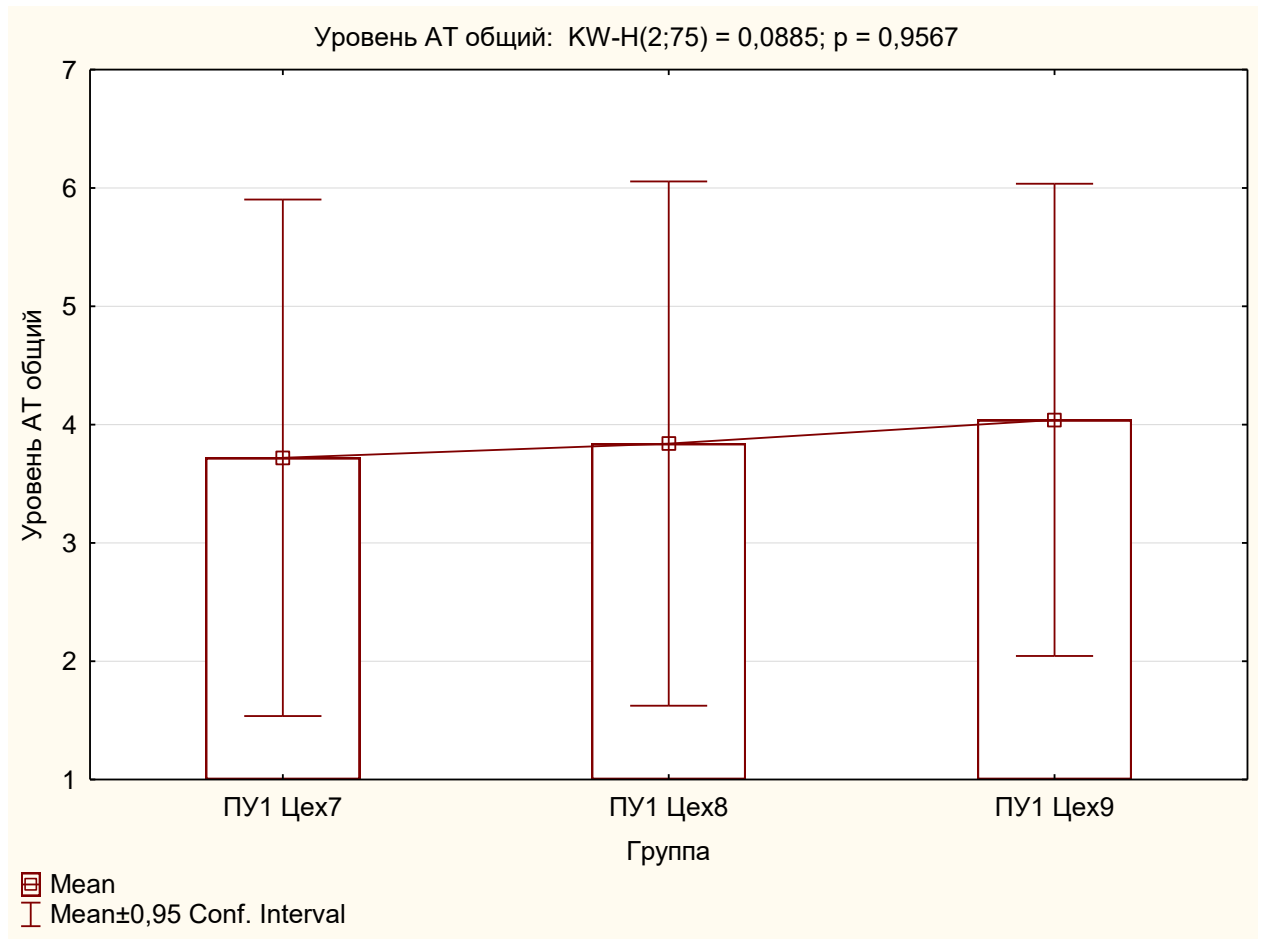


Рисунок 60 – Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (общий уровень антител)

При статистическом анализе значений титров антител в пробах, в которых они были выявлены (рисунок 61), также отсутствует статистически

выраженное различие ($p = 0,9591$).

Через 28 дней после проведения вакцинации, титры антител к гриппу птиц изменились. Так, во всех исследованных пробах были выявлены антитела, но количество проб крови, уровень антител в которых соответствовал положительному, несколько различался. Так, в контрольной и первой опытной группах количество проб крови с положительным титром антител составило 19, или 76 %, во второй опытной группе – 18, или 72 %.

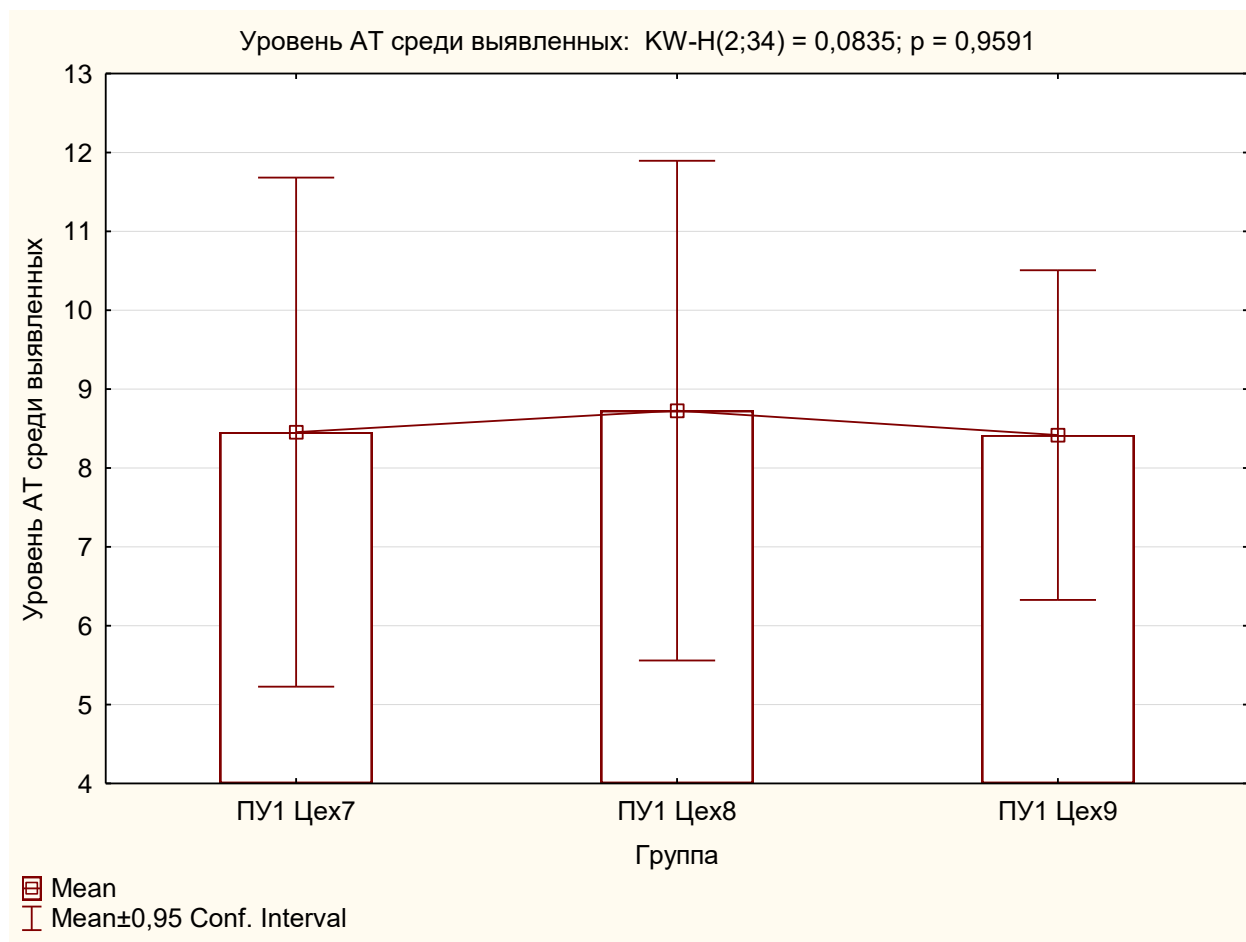


Рисунок 61 – Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (уровень антител среди выявленных)

Из данных таблицы 11 следует, что минимальный уровень антител в крови птиц разных групп соответствовал значениям 1013-1163, разница составила 14,81 %. Максимальное значение было установлено на уровне 5778-7203, изменения составляли 24,66 %.

Среднее значение титров антител по каждому птичнику варьировало от

2287,48 до 2737,08, разница составляла 19,65 %. Необходимо отметить, что применение СПАО-комплекса способствовало увеличению сероконверсии. Так, в первой опытной группе средний титр антител на 17,05 % был выше, чем в контрольной, на 19,65 %. Применение СПАО-комплекса в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, наоборот, оказало негативный эффект на сероконверсию – во второй опытной группе титр антител был ниже, чем в контрольной на 2,18 %.

Среднее значение титров антител, соответствующих положительному, наиболее высоким было в первой опытной группе (на фоне применения СПАО-комплекса) – $3247,05 \pm 2152,48$, что было выше, чем в контрольной, на 20,25 %, во второй опытной группе (на фоне применения СПАО-комплекса в сочетании с ацетилсалициловой кислотой) – ниже на 2,18 %. Средние значения были выше положительного значения на 82,69-113,83 %.

Таблица 11 – Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы после вакцинации на фоне антистрессовой терапии, $X \pm s_x$, $n = 25$

Группы птиц	Уровень антител			Коэффициент вариации, %
	min	max	med	
Контрольная группа	1163	6064	$2338,44 \pm 1661,65$	71,06
Первая опытная группа	1009	7203	$2737,08 \pm 2082,03$	76,07
Вторая опытная группа	1013	5778	$2287,48 \pm 1494,57$	65,34

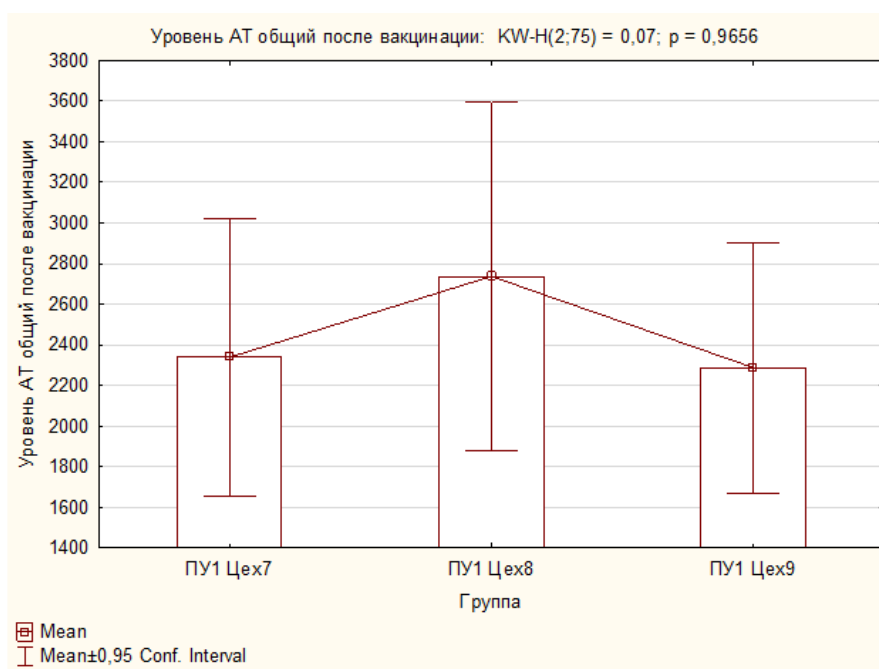


Рисунок 62 – Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (общий уровень антител)

Однородность иммунного ответа при использовании вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, достаточно слабая. Коэффициент вариации составляет от 65,34 % до 76,07 %, разница – 16,42 %.

Необходимо отметить следующее. При сравнении результатов исследования крови птицы контрольной, первой и второй опытных групп (рисунок 62), статистически значимой разницы не выявлено ($p = 0,9656$).

При проведении анализа с помощью U-критерия Манна-Уитни при сравнении отдельно взятой опытной группы с контрольной также установлено отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,8158$ и $p = 0,83856$). Это указывает на то, что в применении СПАО-комплекса на фоне иммунизации вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, большой целесообразности нет.

Так, независимо от того, сопровождалась ли иммунизация птицы применением антистрессовых препаратов, значение коэффициента вариации при применении данного биопрепарата соответствует уровню формирования иммунного ответа, который необходимо значительно улучшить.

Распределение титров антител по группам имеет отличия. Так, у птиц, которым на фоне вакцинации применяли СПАО-комплекс, выявлены титры антител, относящиеся к 7 группе. В контрольной группе, где птиц вакцинировали без применения антистрессовых препаратов, в двух пробах крови выявлены антитела, титр которых позволяет их отнести к 6 группе. В пробах крови птиц, которым СПАО-комплекс вводили в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, максимальная группа титров антител была 5 группы.

В остальном распределение антител по группам титров еще раз позволяет обратить внимание, что применение СПАО-комплекса способствует усилению напряженности иммунного ответа, но применение его в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, наоборот, снижает этот

процесс.

Индекс вакцинации, позволяющий дать оценку поствакцинального ответа, подтверждает данную тенденцию (рисунок 69).

Индекс вакцинации на фоне применения СПАО-комплекса был выше в сравнении с вакцинацией без антистрессовых препаратов на 9,32 %, с применением СПАО-комплекса в сочетании с ацетилсалициловой кислотой – на 2,77 %.

Использование вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, в том числе в сочетании со СПАО-комплексом способствовало формированию положительного ответа в 76 % поголовья птицы, в сочетании со СПАО-комплексом и ацетилсалициловой кислотой – в 72 %. Среднее значение титров антител, соответствующих положительному, на фоне применения СПАО-комплекса увеличивалось на 20,25 %, СПАО-комплекса в сочетании с ацетилсалициловой кислотой – снижалось на 2,18 %. Индекс вакцинации на фоне применения СПАО-комплекса был выше в сравнении с вакцинацией без антистрессовых препаратов на 9,32 %, с применением СПАО-комплекса в сочетании с ацетилсалициловой кислотой – на 2,77 %. Однородность иммунного ответа варьировала от 65,34 % до 76,07 %.

2.3.5 Филогенетический анализ изолятов вируса гриппа, выделенных в Челябинской области и вакцинных штаммов, применяемых для профилактики гриппа птиц H9N2

Использование вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, не оказало должного профилактического эффекта при применении в текущей экспериментальной работе, несмотря на ранее доказанную ее эффективность, общий высокий качественный уровень и положительные отзывы о ее применении.

Phylogenetic analysis of AIV H9 isolates: Based on the 488 base pairs long (151-638 bp) nucleotide sequence of the HA gene of AIV H9

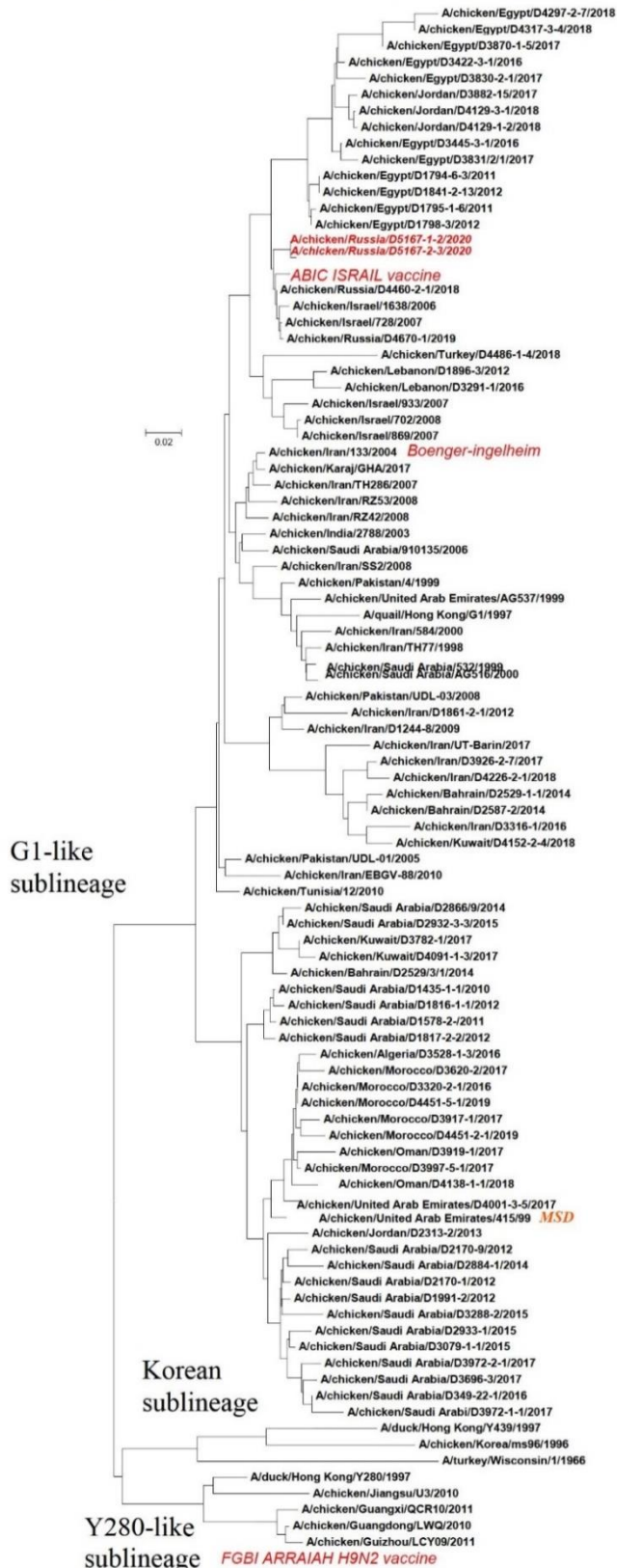


Рисунок 63 – Филогенетический анализ изолятов вируса гриппа H9, выделенных в 2020 г. в Челябинской области

При проведении исследований нами был выделен штамм вируса,

вызывающий типичные признаки низкопатогенного гриппа птиц и циркулирующий с 2019 года на данном промышленном предприятии.

Описанные результаты исследований показали необходимость генетического изучения возбудителя, циркулирующего на предприятии. Чем ближе изолят, используемый при производстве вакцины, к тому, который в настоящее время обнаружен в полевых условиях, тем лучшим будет профилактический эффект и можно ожидать лучшей защиты поголовья.

Характеристика вируса была основана на ранее полученных результатах выделения и идентификации вирусов подтипа H9N2, выделенных на территории Израиля и России [2; 140; 141]. Результаты представлены на рисунке 63.

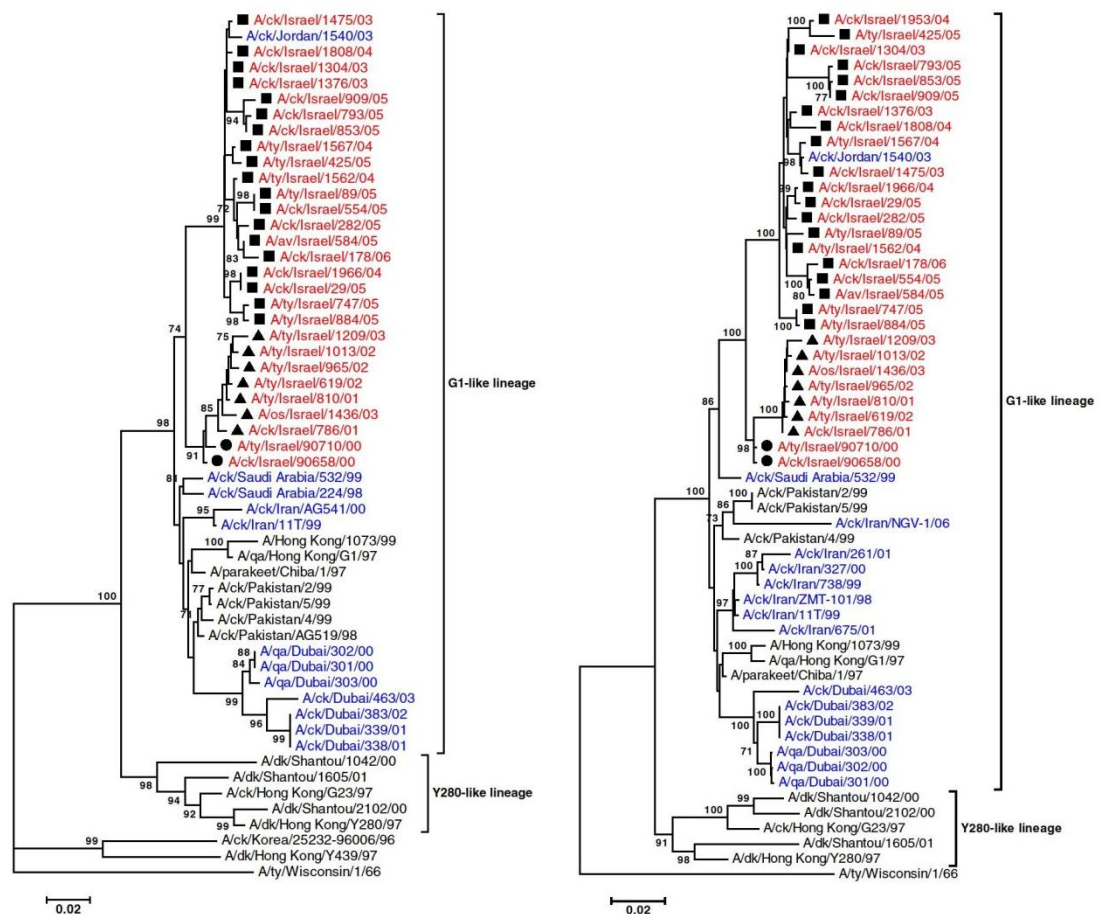


Рисунок 64 - Филогенетический анализ генов H9N2, выделенных в Израиле в 2000-2006 гг. [140].

Согласно филогенетическому анализу генов H9 и N2, выделенные изоляты H9N2 A/chicken/Russia/D5167-1-2/2020 и A/chicken/Russia/D5167-2-3/2020 попали в одну G1-подобную линию вместе со всеми ближневосточными и некоторыми азиатскими вирусами, которые были изучены в настоящем исследовании (рисунок 64).

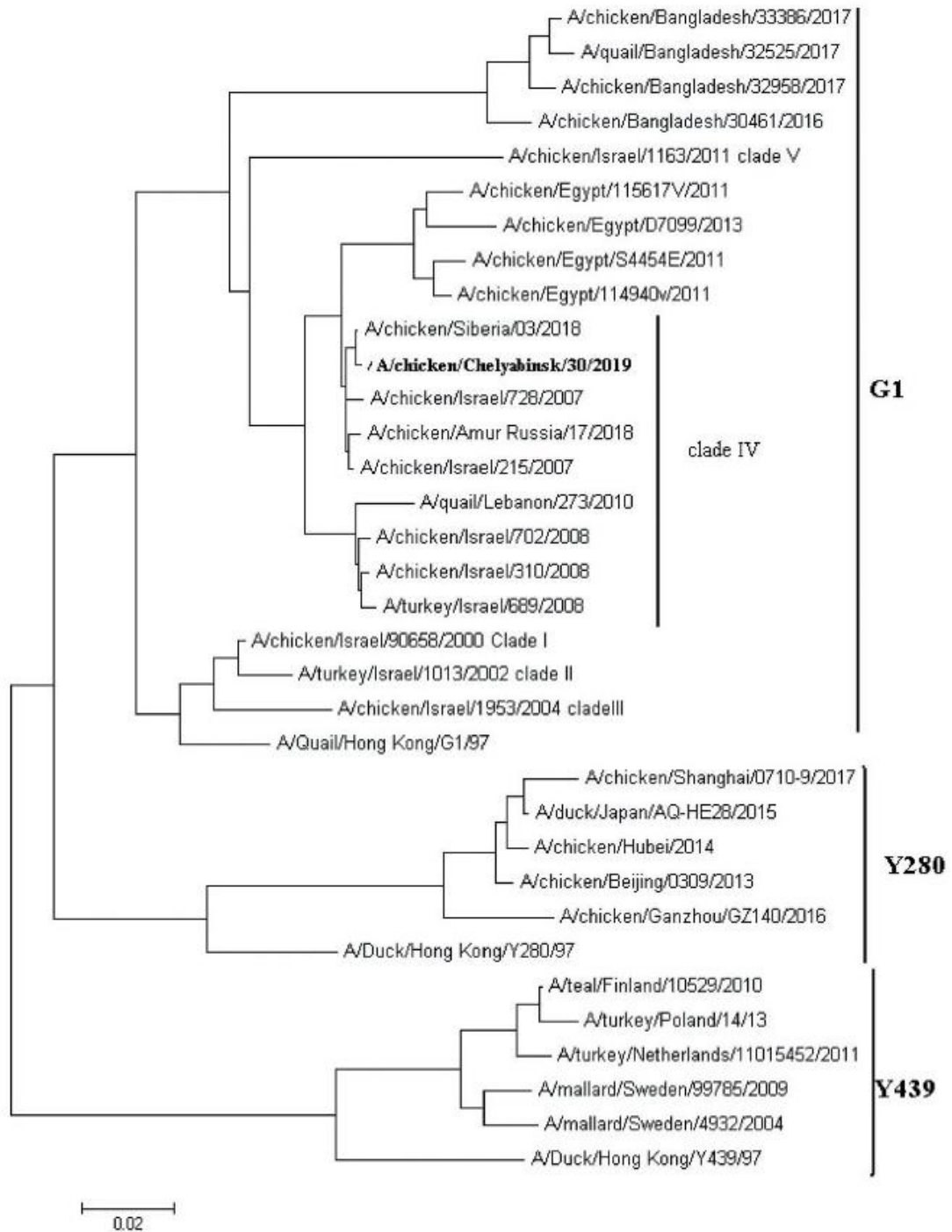


Рисунок 63 – Филогенетический анализ ФГБНУ ВНИИЗЖ, выделивших вирус на предприятии в 2019 году

Наиболее близкие результаты исследований получены с анализом отечественных ученых ФГБНУ ВНИИЗЖ, выделивших вирус на одном из предприятий Челябинской области в 2019 году.

Анализ филогенетического дерева показывает выявленное высокое генетическое сходство изолятов вируса A/chicken/Russia/D5167-1-2/2020 и A/chicken/Russia/D5167-2-3/2020 с выделенным ФГНУ «ВНИИЗЖ» вирусом A/chicken/Chelyabinsk/30/2019 и с ранее идентифицированными вирусами A/chicken/Russia/2-1/2018 в т.ч. выделенными в Израиле штаммами A/chicken/Israel/728/2007 и A/chicken/Israel/1638/2007.

Согласно полученным в результате филогенетического анализа данным (рисунок 63) наиболее близкой в генетическом отношении является вакцина AVIC Biological Laboratories TEVA Ltd. (Израиль), однако в настоящее время недостаточно сведений об этой вакцине и на территории Российской Федерации в 2021-2022 гг. экспериментальные партии этой вакцины не представлены.

Другая вакцина – Gallimune® / Gallivac® / Volvac® производимая Boenger-ingelheim, зарегистрирована в 2019 году в Республике Казахстан Gallimune 208 ND+Flu H9 M.E – инактивированная вакцина в масляном адьюванте против болезни Ньюкасла и гриппа птиц (серотип H9N2). Несмотря на общий высокий уровень наличия вакцин серии Gallimune® в Российской Федерации вакцину Boenger-ingelheim в лице производителя Merial Incorporation (Франция) в нашу страну не поставляют. Вакцину получают из штамма A/chicken/Iran/Av1221/1998, который до проведения наших исследований в России обнаружен не был, поэтому для исследований была выбрана вакцина, относящаяся так же к субтипу G1, однако, согласно результатам филогенетических исследований (рисунок 49) более далекая в генетическом отношении, чем выше представленные две вакцины.

Для исследований была использована вакцина, которая включает штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают тот факт, что

вакцинные штаммы должны обязательно соответствовать циркулирующим вирусам по гемагглютиниону, в то же время получены убедительные доказательства, что для обеспечения эффективности вакцин они должны быть близки и по генам нейраминидазы. Для оптимального выбора вакцины необходимо проводить генетический анализ циркулирующих на предприятии вирусов с секвенированием генома возбудителя и сопоставлением с линиями, включенными в вакцины.

2.3.6 Оценка иммунного ответа при применении вакцин против гриппа птиц (H9N2), включающих штаммы A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like и A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like

Сравнительный анализ показателей иммунного ответа на фоне иммунизации вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, и гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, продемонстрировал разный уровень активности специфического звена иммунной системы кур.

Так, на фоне применения вакцины, включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, количество проб крови, в которых установлен положительный уровень антител, составлял от 18 до 19, или 72-76 %.

При иммунизации птицы вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, положительный уровень антител был установлен во всех пробах крови, то есть составлял 100 %.

Из данных таблицы 12 следует, что уровень антител при вакцинации разными биопрепаратами также был разным. При иммунизации птицы вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм

A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, титр антител был примерно на одном уровне, разница в значениях составляла 1,94 %. Титры антител были на 43,85-46,64 % ниже, чем титры антител при применении вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like.

На фоне применения вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like была более высокая однородность вакцинации, которая составила 42,16 %. При применении вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, коэффициент вариации был 54,26-57,95 %, варьировал в пределах 6,81 %.

Таблица 12– Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы после вакцинации, $\bar{X} \pm s_x$, n = 25

Птичник	Уровень антител			Коэффициент вариации, %
	min	max	med	
ПУ 3 Цех 5*	1022	6453	2651,20±1438,47	54,26
ПУ 3 Цех 6*	1022	6418	2646,92±1534,02	57,95
ПУ 3 Цех 7**	1750	6918	3881,32±1636,46	42,16
ПУ 3 Цех 8*	1104	6084	2698,20±1525,03	56,52

Примечание: * штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like внииэж; ** штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like

При этом различия, установленные по результатам одностороннего дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, были статистически значимы ($p = 0,0086$). При проведении анализа с помощью U-критерия Манна-Уитни при сравнении результатов отдельно взятых групп были выявлены статистически значимые различия между значениями крови птицы цеха 7 и цехов 5 ($P=0,0088$), 6 ($P=0,0040$) и 8 ($P=0,0052$), что подтверждает полученные результаты, указывающие на более выраженный иммунный ответ при применении вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like. Различия между значениями результатов исследования крови птицы цехов 5, 6 и 8 не имели статистических различий (рисунок 6б).

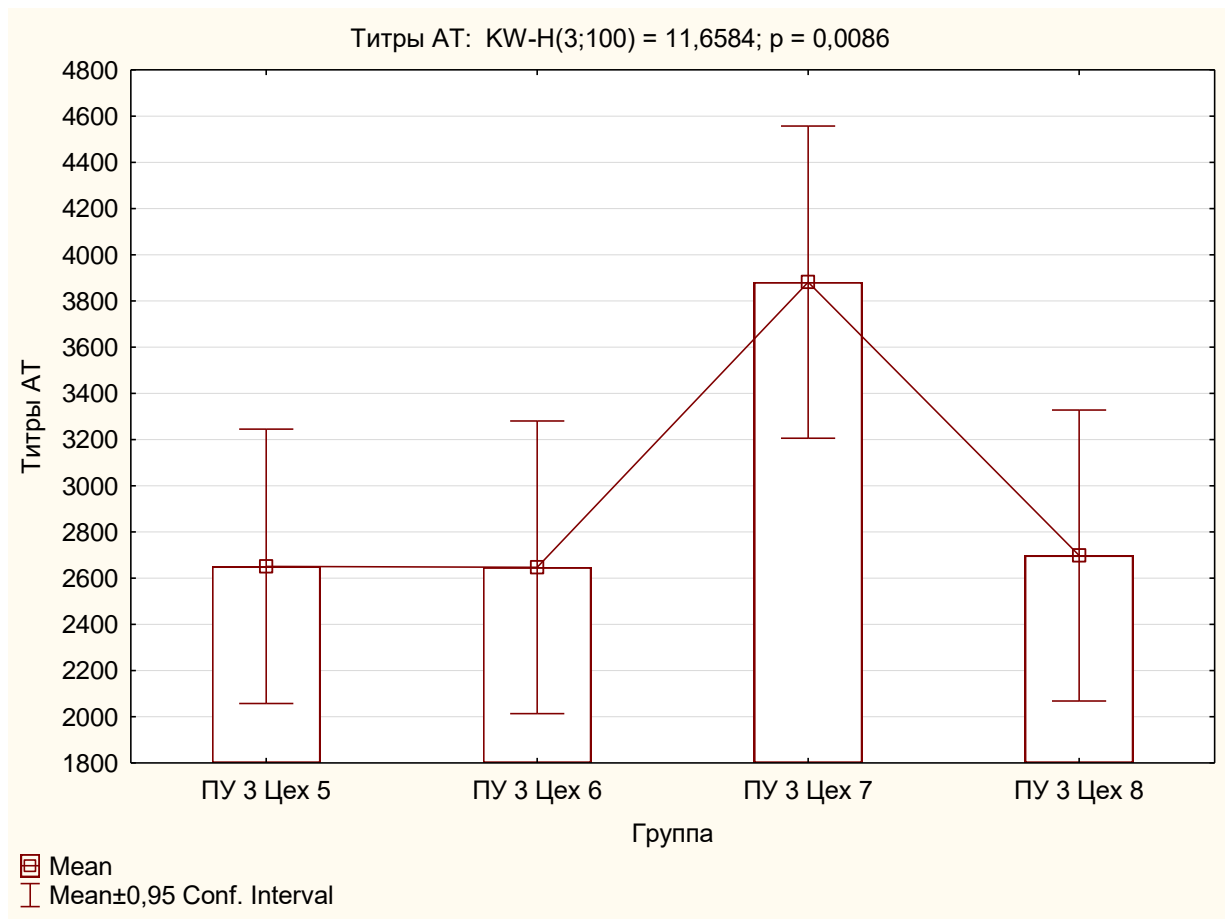


Рисунок 66 – Титры антител к вирусу гриппа H9N2 (односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса)

Следовательно, применение вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like приводит к увеличению однородности вакцинации на 22,29-27,25 %.

Это подтверждается распределением титров антител. Так, при применении против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, количество проб, результаты которых соответствовали группе титров 6, составило 3, было максимальным – 12 %. При применении отечественного биопрепарата количество таких проб было от 1 до 2 – 4-8 %. К группе 5 титров антител при применении вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, относилось 16 %, вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like – 4-8 %, к группе 4 – 20 и 8-12 %, к группе 3 – 12 и 12-25 %, к группе 2 – 32 и 28 %, к группе 1

– 8 и 8-12 % соответственно.

Так как, при применении вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like уровень титров антител соответствовал положительному значению в 100 %, то, соответственно, титров антител группы 0 не было выявлено.

Среднее значение титров антител более наглядно подтверждается распределением титров по группам.

Индекс вакцинации, отражающий соотношение показателей иммунного ответа, был максимальным при иммунизации вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, составил 92,06 %. При использовании вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, этот показатель варьировал от 45,67 до 48,86 % (разница была 6,98 %), был ниже в 1,88-2,02 раза.

Таким образом, применение вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, позволяет вызывать 100 % формирование иммунного ответа, в сравнении с вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, позволяет увеличить напряженность иммунитета на 43,85-46,64 %, однородность на 22,29-27,25 %.

Продуктивность и основные экономические показатели, наблюдаемые в процессе содержания кур родительского стада подтверждают, полученные закономерности.

На рисунке 67 представлена масса тела курочек опытной и контрольной групп.

В течение продуктивного периода масса тела в обеих группах была выше нормативного показателя. У птиц опытной группы с 19 недели наблюдений массу тела удалось приблизить к нормативному показателю. Коэффициент вариации (C_v , %) в среднем равнялся 8,57 %, минимальное значение 6,60, максимальное значение 10,30, стандартное отклонение

показателя на уровне 0,98. В контрольной группе массу тела, несмотря на проводимую коррекцию рационов приблизить к нормативу кросса не удалось, за период содержания кур, коэффициент вариации в среднем равнялся 8,99, минимальное значение 6,90, максимальное значение 11,50, стандартное отклонение показателя 1,10.

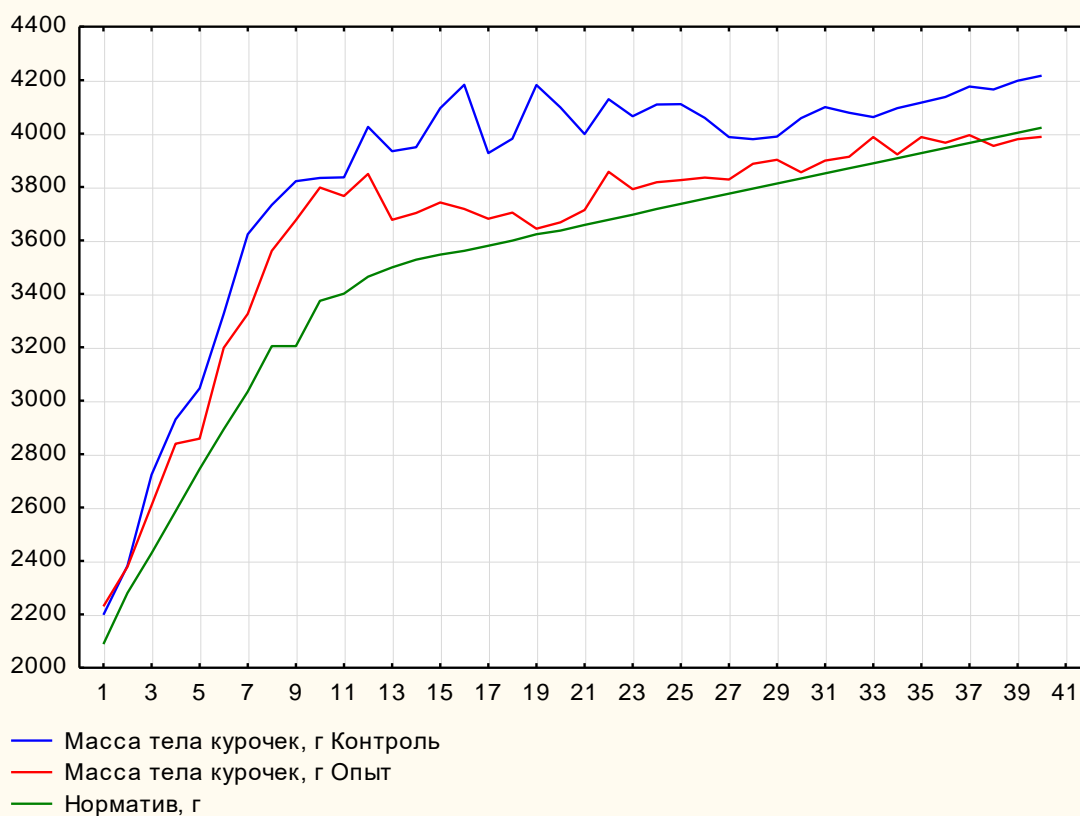


Рисунок 67 – Динамика массы тела курочек родительского стада в процессе содержания, г

Масса тела петушков за период выращивания представлена на рисунке 68. В опытной группе коэффициент вариации в среднем равнялся 10,03 минимальное значение 6,80, максимальное значение 13,30, стандартное отклонение показателя 1,24. В контрольной группе коэффициент вариации в среднем равнялся 9,74, минимальное значение 6,00, максимальное значение 12,10, стандартное отклонение показателя 1,39.

В целом необходимо отметить, что масса тела курочек и петушков в опытной и контрольной группах за период продуктивного использования соответствовала нормативам кросса, отдельные отклонения массы тела не критичны и не носят паталогического характера.

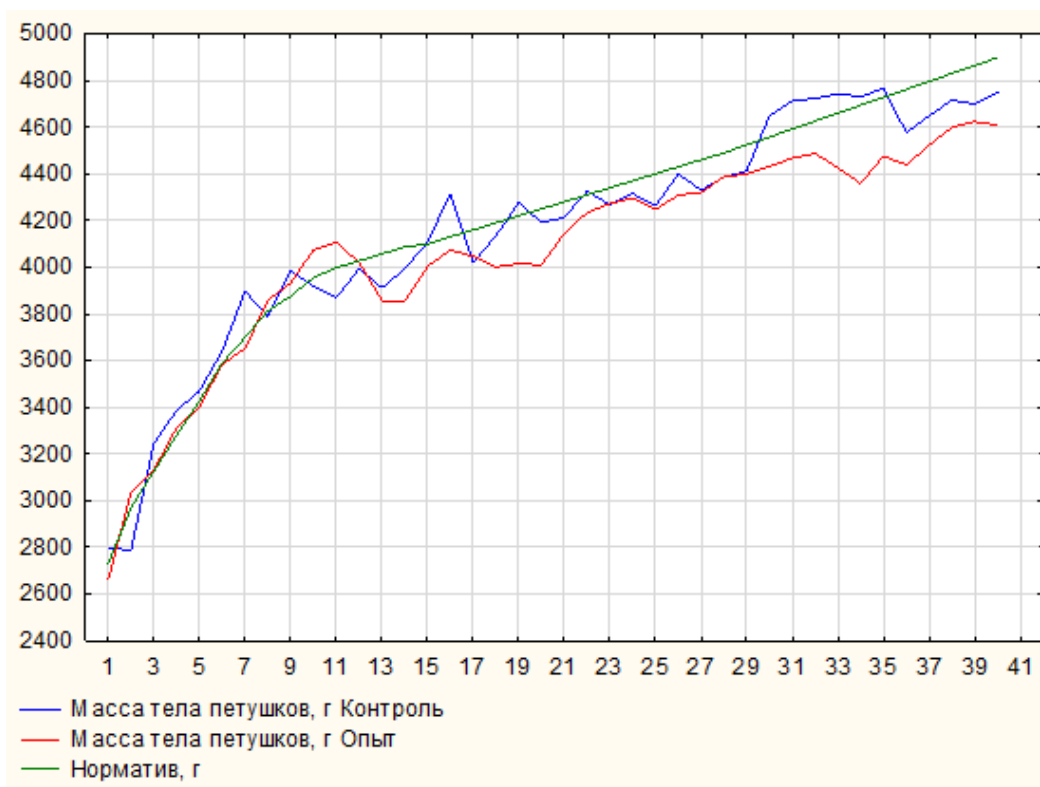


Рисунок 68 – Динамика массы тела петухов родительского стада в процессе содержания, г

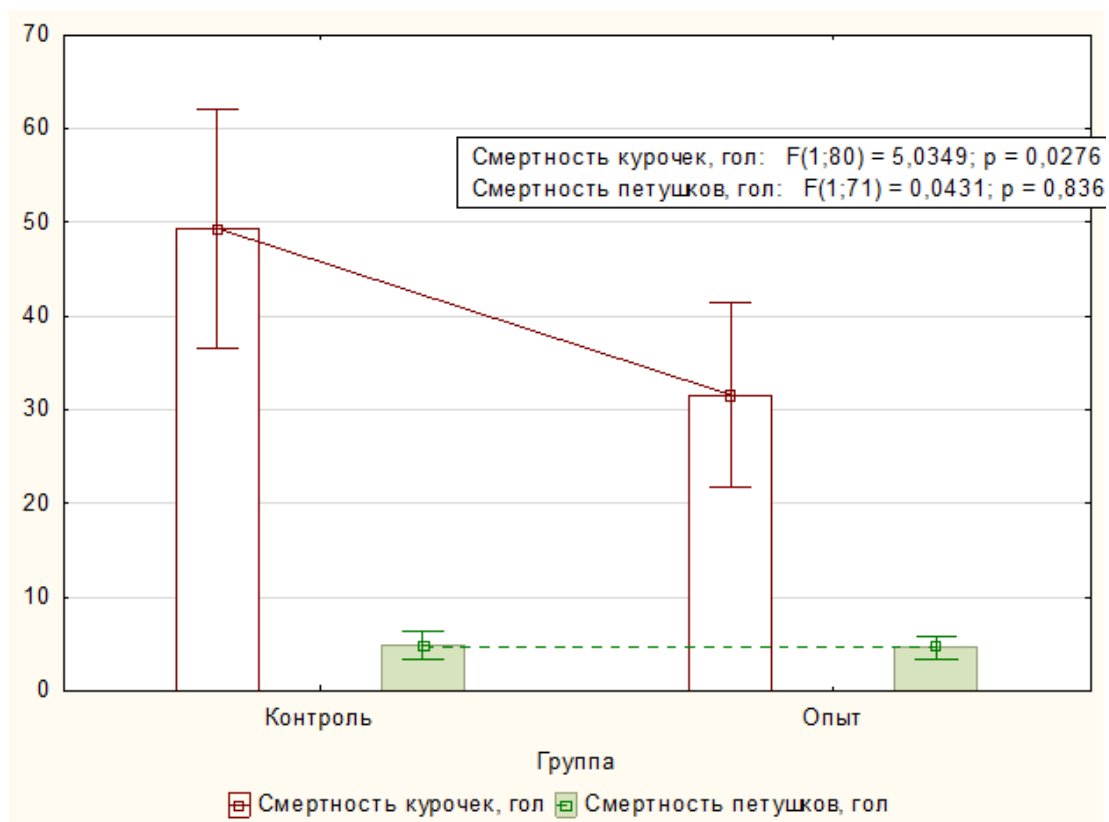


Рисунок 69 – Смертность поголовья родительского стада за период содержания, гол

Всего за период наблюдений в контрольной группе погибло 1967 курочек и 174 петушка, в опытной группе 1323 и 164 соответственно. В относительном выражении в контрольной группе отход курочек с нарастающим итогом составил 20,99 %, петушков – 23,26 %, в опытной группе – соответственно 14,07 и 21,72 % (рисунки 69, 70).

Смертность курочек в опытной и контрольной группах имеет выраженные статистические отличия на уровне $P=0,0276$, при этом смертность петушков в опытной и контрольной группах не отличается. Возможное объяснение этому явлению дано в разделе 10.

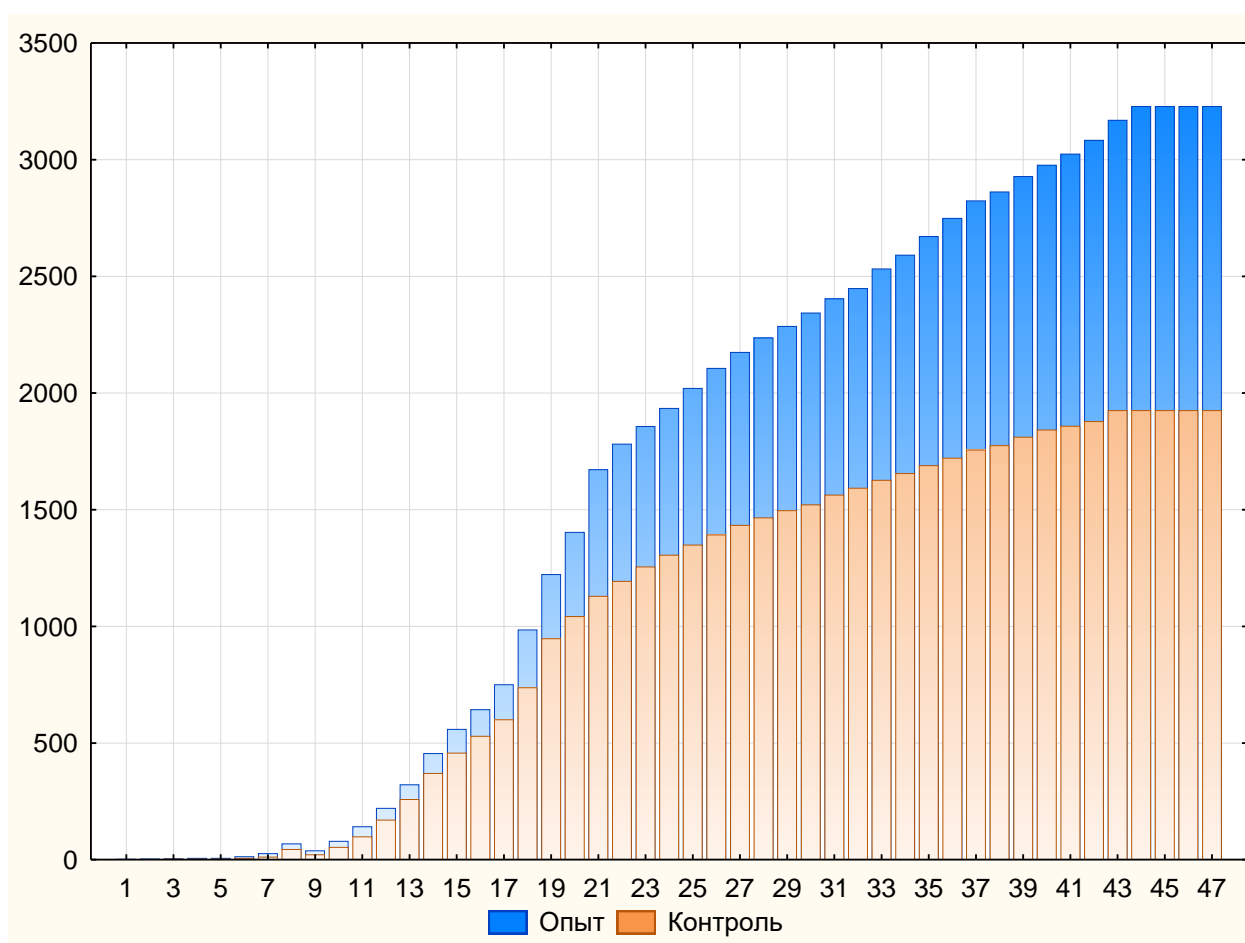


Рисунок 70 – Смертность птиц с нарастающим итогом, гол

Показатели яйценоскости, оплодотворяемости яиц и вывод цыплят в опытной и контрольной группах не имеют выраженных статистических отличий, однако, в динамике (рисунки 71-72), наблюдается более низкая яичная продуктивность в контрольной группе.

Все основные показатели таблицы 13, за исключением более высокой смертности в контрольной группе не имеют выраженных статистических отличий, однако, при сравнении значений в динамике с нормативными данными можно обнаружить отклонения отдельных производственных показателей.

Таблица 13 – Показатели содержания кур родительского стада в продуктивный период с 18 по 64 недели жизни

Показатель	Mean, Контроль	Mean, Опыт	P	Std.Dev. Контроль	Std.Dev. Опыт
Еженедельная средняя смертность курочек, гол	49,35	31,60	0,0276	39,86	31,48
Еженедельная средняя смертность петушков, гол	4,84	4,64	0,8361	4,43	3,71
Снесено яиц, шт. в неделю	36524,18	39536,95	0,3523	13888,04	15051,69
Относительная яйценоскость в среднем за продуктивный период, %	52,73	57,96	0,3481	25,40	26,04
Оплодотворяемость яиц, %	93,69	93,96	0,8086	4,77	4,61
Выведено цыплят из яиц, %	82,04	82,02	0,9881	6,38	6,45

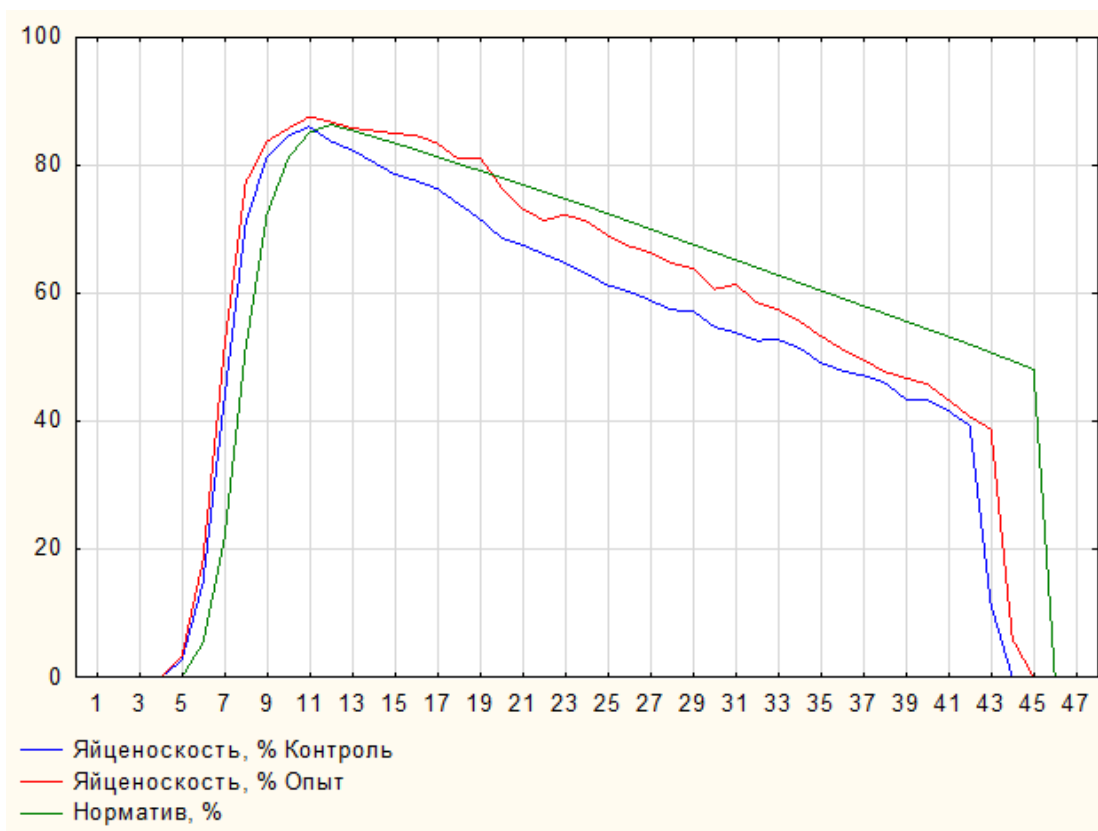


Рисунок 71 – Динамика относительной яйценоскости в продуктивный период с 18 по 64 недели жизни, %

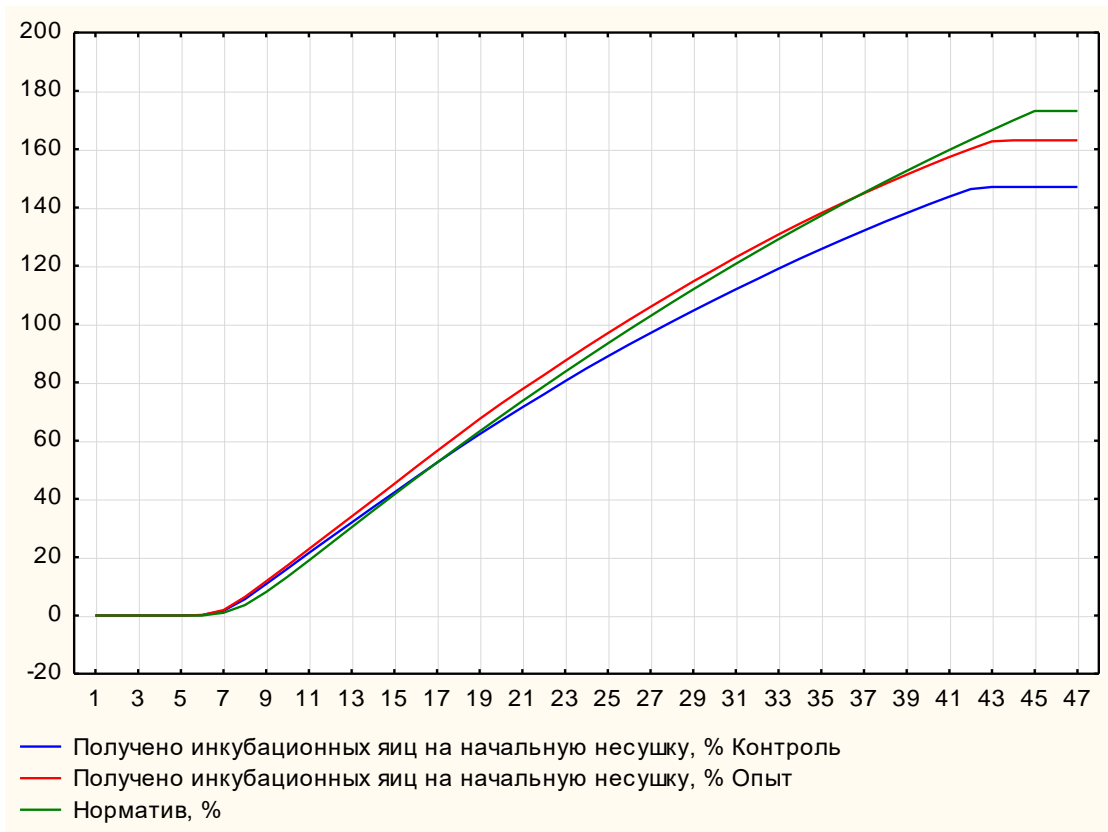


Рисунок 72 – Динамика получения инкубационных яиц в расчете на начальную несущку, %

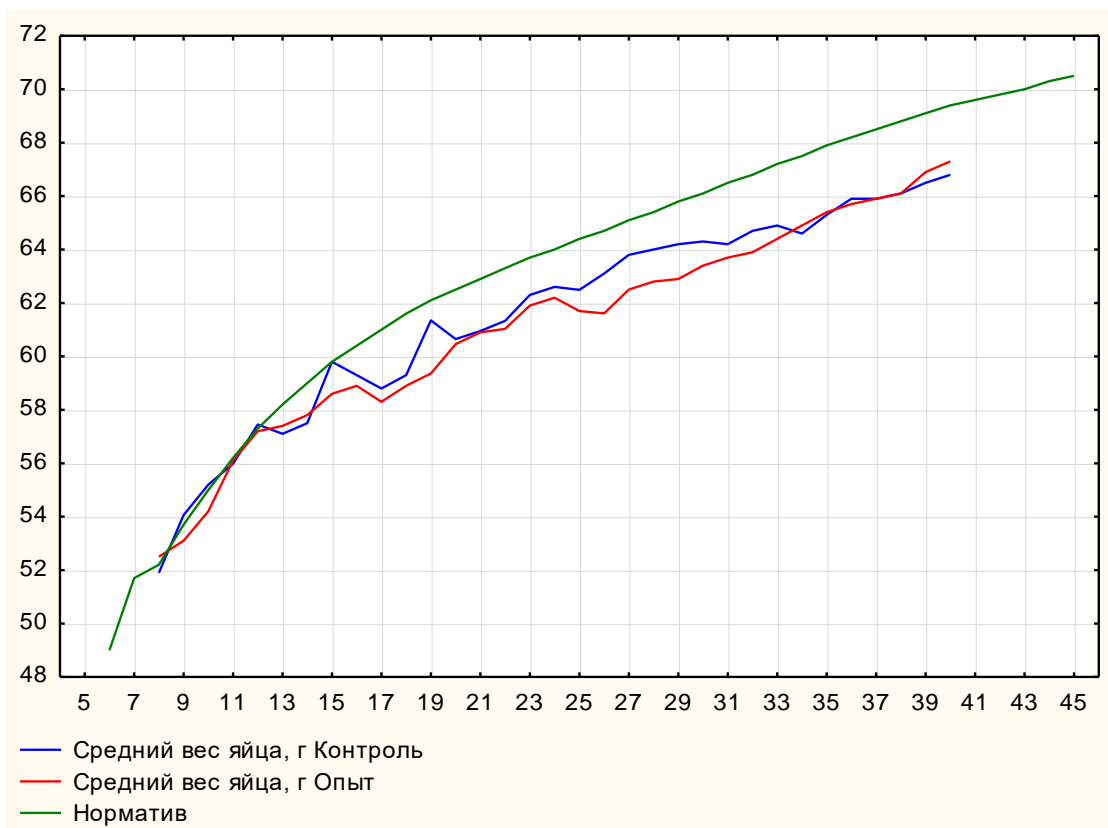


Рисунок 73 – Средняя масса яйца в динамике, г

Соотношение инкубационных яиц к общему количеству яиц в контрольной группе составило 0,926 т.е. 7,4 % яиц отбраковано для инкубации по разным причинам. В опытной группе соотношение составило 0,935 т.е. 6,5 % яиц было выбраковано. В абсолютном выражении разница составила 161506 яиц (рисунок 73).

Таблица 14 – Показатели содержания кур родительского стада в период максимальной продуктивности с 25 по 36 неделю жизни

Показатель	Mean, Контроль	Mean, Опыт	P	Std.Dev. Контроль	Std.Dev. Опыт
Еженедельная средняя смертность курочек, гол	81,67	23,67	0,002	52,812	24,832
Еженедельная средняя смертность петушков, гол	5,50	4,20	0,614	6,754	4,341
Смертность нарастающим итогом, гол	357,00	99,75	0,009	302,480	85,659
Снесено яиц, шт. в неделю	50861	54579	0,002	3228	1891
Относительная яйценоскость в среднем за продуктивный период, %	78,93	83,92	0,007	5,010	2,907
Оплодотворяемость яиц, %	96,79	97,02	0,725	1,684	1,393
Выведено цыплят из яиц, %	87,13	87,63	0,761	4,179	3,776
Масса яйца, г	57,31	56,86	0,668	2,677	2,370

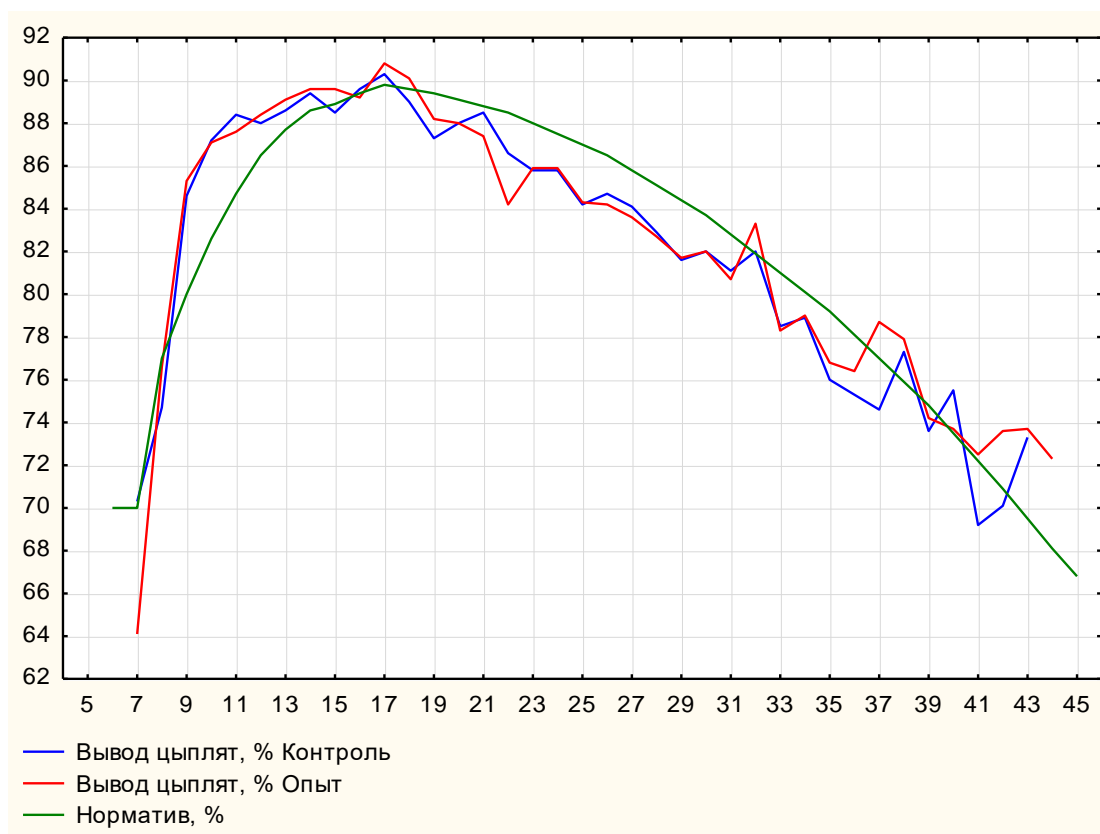


Рисунок 74 – Динамика среднего вывода цыплят, %

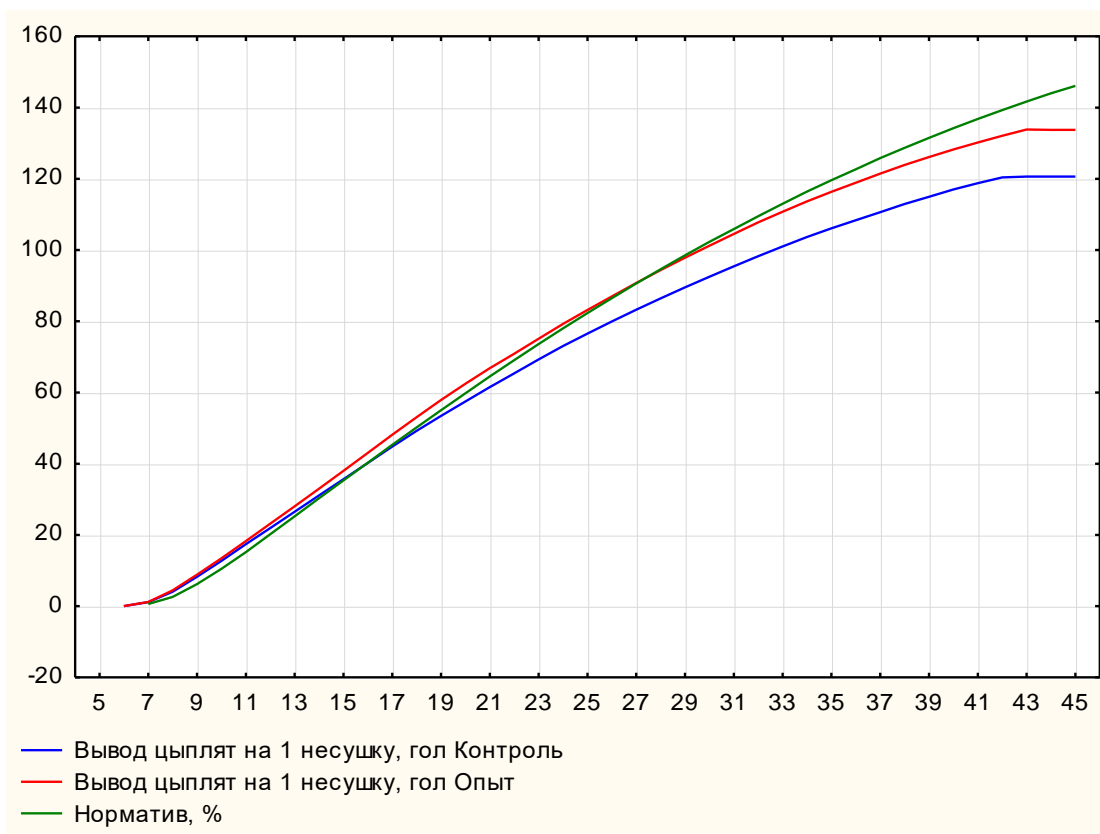


Рисунок 75 – Динамика показателя вывода цыплят в расчете на одну несушку, гол

Учитывая, что низко патогенный вирус гриппа птиц оказывает негативное воздействие в период реализации максимальной продуктивности, проведен анализ продуктивности в период продуктивности, когда относительная яйценоскость на уровне 70 % и выше. В таблице 14 представлены основные показатели продуктивности за период с 25 по 36 неделю жизни включительно.

В период с 25 по 36 неделю жизни сохранность опытных курочек выше контрольных в 3,5 раза ($P=0,002$). Гибель петушков в опытной и контрольной группах статистически не отличается, при этом общая смертность поголовья за анализируемый период в контрольной группе 3,6 раза выше по сравнению с опытной группой ($P=0,009$). Абсолютная яйценоскость выше в опытной группе на 3718 яиц или на 6,8 % ($P=0,002$), относительная яйценоскость за период в опытной группе выше контрольной на 4,99 % ($P=0,007$), в контрольной группе показатель ниже нормативного значения на 0,43 пункта,

в опытной группе выше на 4,56 пункта. Показатели: оплодотворяемость яиц, вывод цыплят из яиц и масса яйца в опытной и контрольной группах не имеют выраженных статистических отличий (рисунки 74, 75).

Таким образом, применение вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, позволяет вызывать 100 % формирование иммунного ответа, в сравнении с вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, увеличить напряженность иммунитета на 43,85-46,64 %, однородность на 22,29-27,25 %, достоверно повысить абсолютную яйценоскость 6,8 %, относительную – на 4,99 %

2.3.7 Оценка иммунного ответа и продуктивности кур после применения вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like на фоне антистрессовой терапии

Контрольная группа включала цех, в котором формирование родительского стада начиналось в 18 недельном возрасте, всего было переведено 9571 курочек и 750 петушков. В опытной группе формирование родительского стада проводилось в аналогичном возрасте, переведено 9434 курочки и 800 петушков, соотношение курочек к петушкам составило соответственно 12,76 и 11,79 или соотношение петушков к курочкам 7,83 % и 8,48 %, что укладывается в существующий норматив. В конце наблюдаемого периода к 41 неделе жизни птиц соотношение петушков к курочкам в контрольной группе стало 7,10% и в опытной группе 7,13%.

Результаты исследования крови птиц показали, что в 44-56 % исследуемых проб (11-14 проб) крови были выявлены антитела, но их титр был минимальным и не соответствовал положительным значениям.

Из данных таблицы 12 следует, что до вакцинации уровень антител в крови кур в возрасте 54 дней был минимальный, и варьировал в пределах

8,73 %.

Средний уровень антител среди выявленных был в 1,78-2,27 раза выше и варьировал в пределах 24,32 % (таблица 15)

Таблица 15 – Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы до вакцинации (возраст кур 54 дня), $X \pm s_x$, $n = 25$

Группы птиц	Уровень антител			Средний уровень антител среди выявленных	Коэффициент вариации, %
	min	max	med		
Опытная группа	7	18	5,04±6,47	11,45±4,44	128,39
Контрольная группа	4	16	5,48±6,46	11,42±4,12	117,81

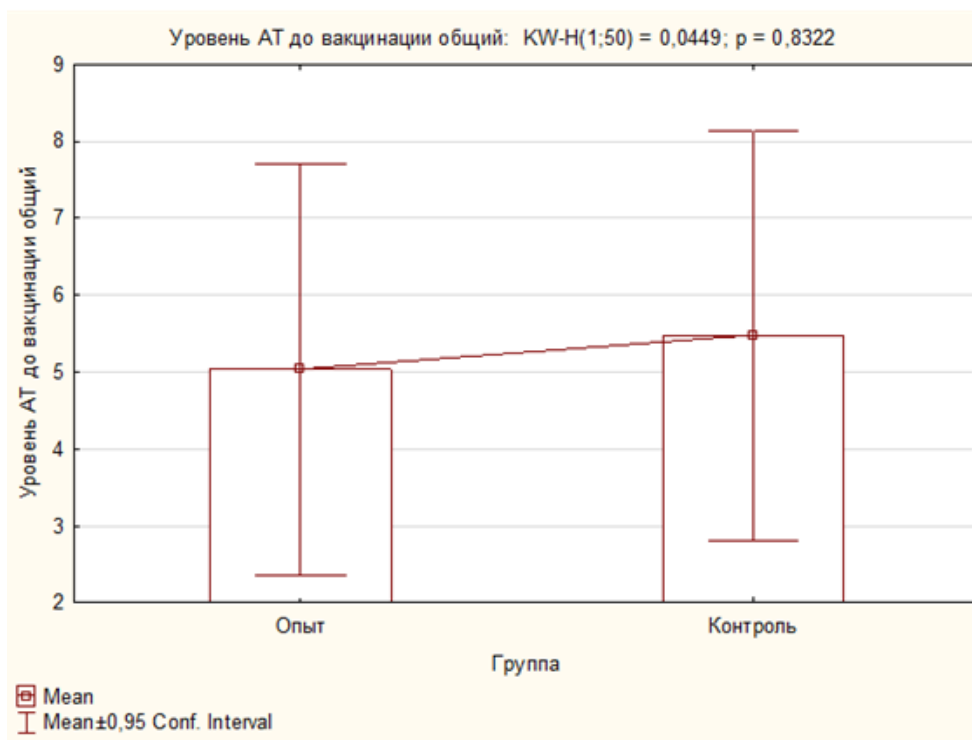


Рисунок 76 – Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (общий уровень антител до вакцинации)

Достоверной разницы по результатам одностороннего дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (рисунки 76, 77) в значения титров антител не было установлено, как на общем фоне исследуемых проб ($p = 0,8322$), так и на фоне средних значений выявленных антител ($p = 0,8752$).

Значительная величина коэффициента вариации, изменяющегося по группам птиц в пределах 24,16 %, свидетельствует об отсутствии

однородности полученных данных.

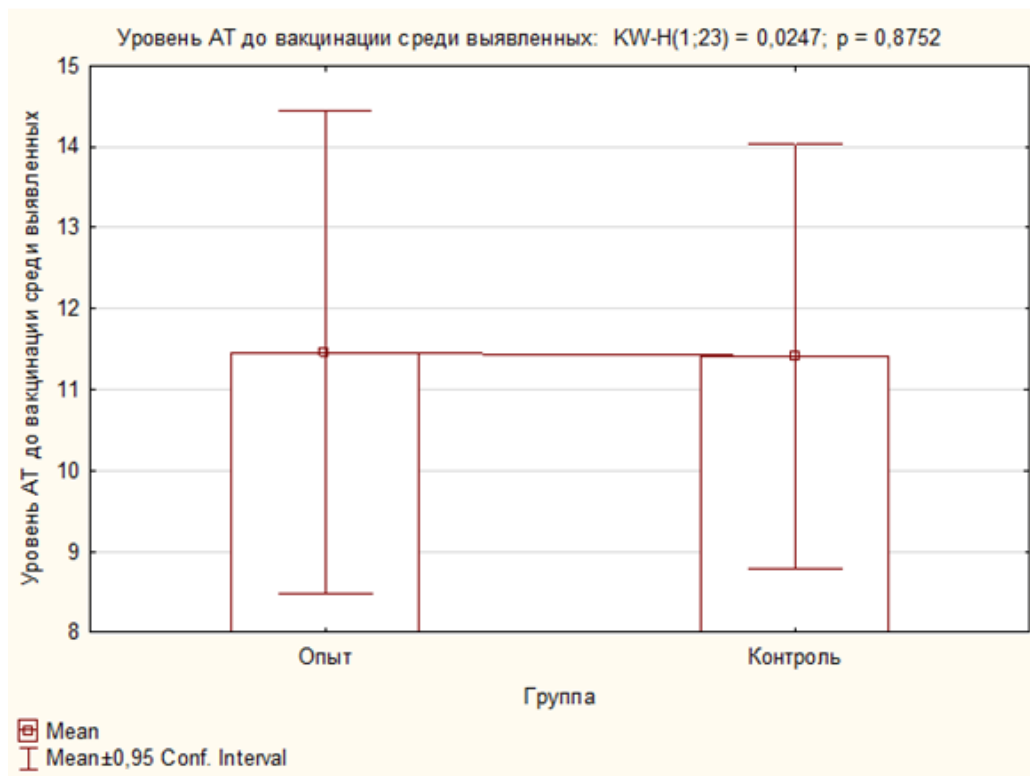


Рисунок 77 – Уровень антител среди выявленных до вакцинации

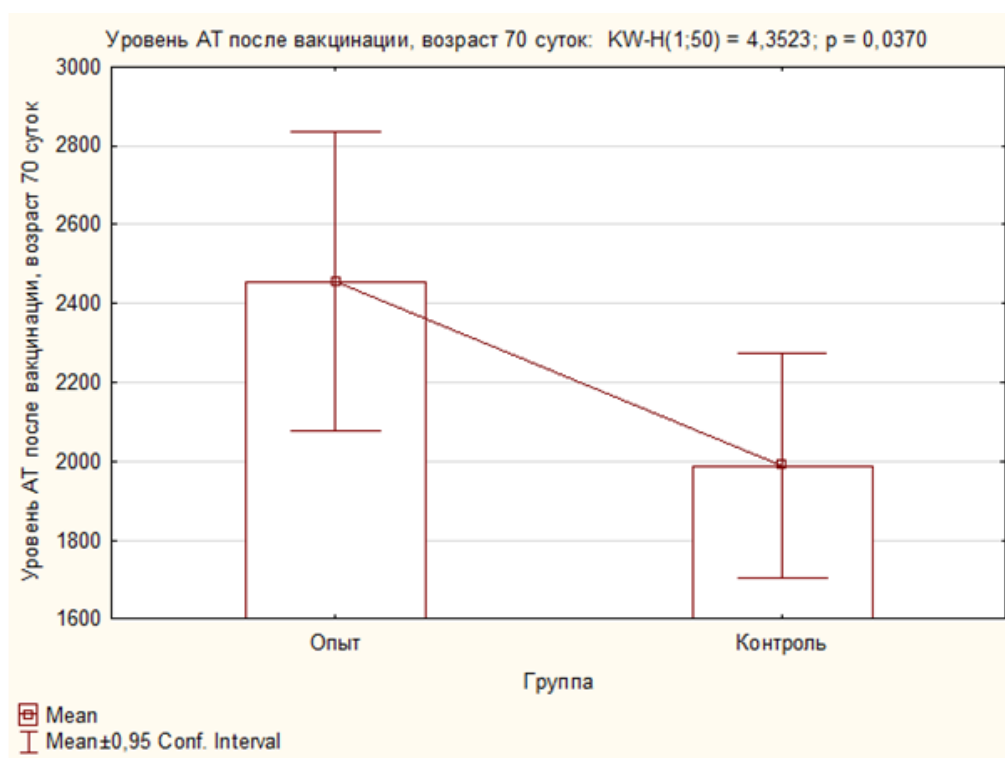


Рисунок 78 – Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (после вакцинации, возраст птицы – 70 суток)

После введения вакцины, включающей штамм UAE/415/99 сублинии G1-like, отмечен выраженный поствакцинальный иммунитет и 100 % формирование иммунного ответа.

Из данных таблицы 16 следует, что в возрасте 70 дней, через 26 суток после проведения вакцинации, уровень антител соответствовал значениям, характерным для поствакцинального иммунитета.

Таблица 16 – Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы после вакцинации (возраст кур 70 дней), $\bar{X} \pm s_x$, n = 25

Группы птиц	Уровень антител			Коэффициент вариации, %
	min	max	med	
Опытная группа	1362	4392	2455,72±917,95	37,38
Контрольная группа	1359	3529	1988,40±687,13	34,56

Вместе с тем, в опытной группе эти данные у кур были выше в сравнении с контрольными показателями на 23,50 %. Необходимо отметить, что разница (рисунок 78) в этот период была статистически значима ($p = 0,0370$).

Это свидетельствует о том, что введение вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, в сочетании с антистрессовой терапией посредством применения СПАО-комплекса способствует усилению иммунного ответа на введение вакцины.

На этом этапе исследований, однородность иммунитета была немного выше в контрольной группе, в которой значение коэффициента вариации было ниже в сравнении с опытной на 7,5 %. При этом максимальные и минимальные значения титров антител в опытной группе различались в 3,22 раза, в контрольной группе – в 2,6 раза.

При исследовании сыворотки крови кур в возрасте 104 дней, или на 54 сутки после введения вакцины, титры антител не только оставались на уровне положительных значений, но и нарастали (таблица 17).

Из данных таблицы 17 следует, что в опытной группе этот показатель увеличился в 1,56 раза, в контрольной группе – в 1,60 раза.

Таблица 17 – Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы после вакцинации (возраст кур 104 дня), $\bar{X} \pm s_x$, n = 25

Группы птиц	Уровень антител			Коэффициент вариации, %
	min	max	med	
Опытная группа	2195	7182	3837,80±1481,83	38,61
Контрольная группа	1374	5911	3178,52±1452,95	45,71

При этом в крови кур опытной группы титры антител были на 20,74 % выше, чем контрольной группы. При проведении одностороннего дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса было установлено (рисунок 79), что тенденция выявленных ранее различий (при исследовании в возрасте 70 дней) сохраняется, но разница стирается ($p = 0,0823$).

Максимальные и минимальные значения титров антител в крови кур опытной группы различались в 3,27 раза, контрольной группы – в 4,39 раза. Это подтверждается величиной коэффициента вариации, который в опытной группе был на 15,53 % ниже в сравнении с контрольной группой.

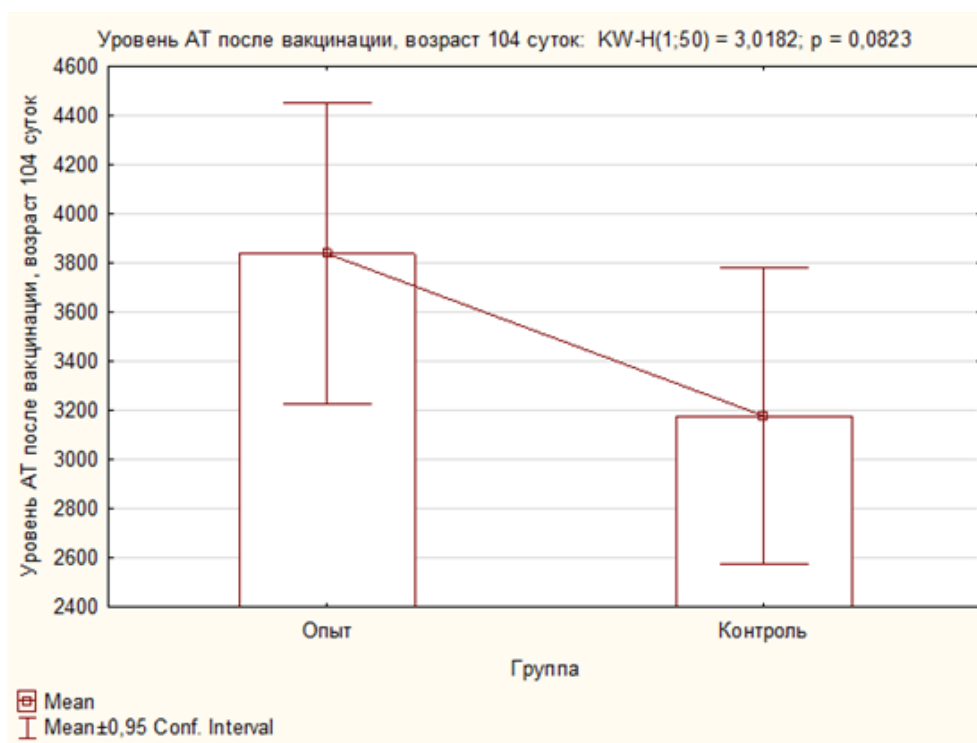


Рисунок 79 – Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (после вакцинации, возраст птицы – 104 суток)

В возрасте 119 дней (69 дней после вакцинации) уровень антител в

крови кур продолжал нарастать на фоне 100 % сохранения напряженности иммунитета (таблица 18).

Таблица 18 – Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы после вакцинации (возраст кур 119 дней), $X \pm s_x$, $n = 25$

Группы птиц	Уровень антител			Коэффициент вариации, %
	min	max	med	
Опытная группа	3643	8139	5343,80±1669,43	31,24 %
Контрольная группа	2018	7999	4400,40±1487,14	33,80 %

Так, в сравнении с предыдущим периодом исследований в опытной группе уровень титров антител был выше 1,55 раза, контрольной группе кур – в 1,38 раза, контрольной группе петушков – в 1,39 раза.

В опытной группе это было наиболее ярко выражено. Так, в крови кур опытной группы, титры антител были максимальными и превышали аналогичный показатель в крови кур контрольной группы на 21,67 %. Необходимо отметить, что разница (рисунок 80) в этот период снова стала статистически значимой ($p = 0,0335$).

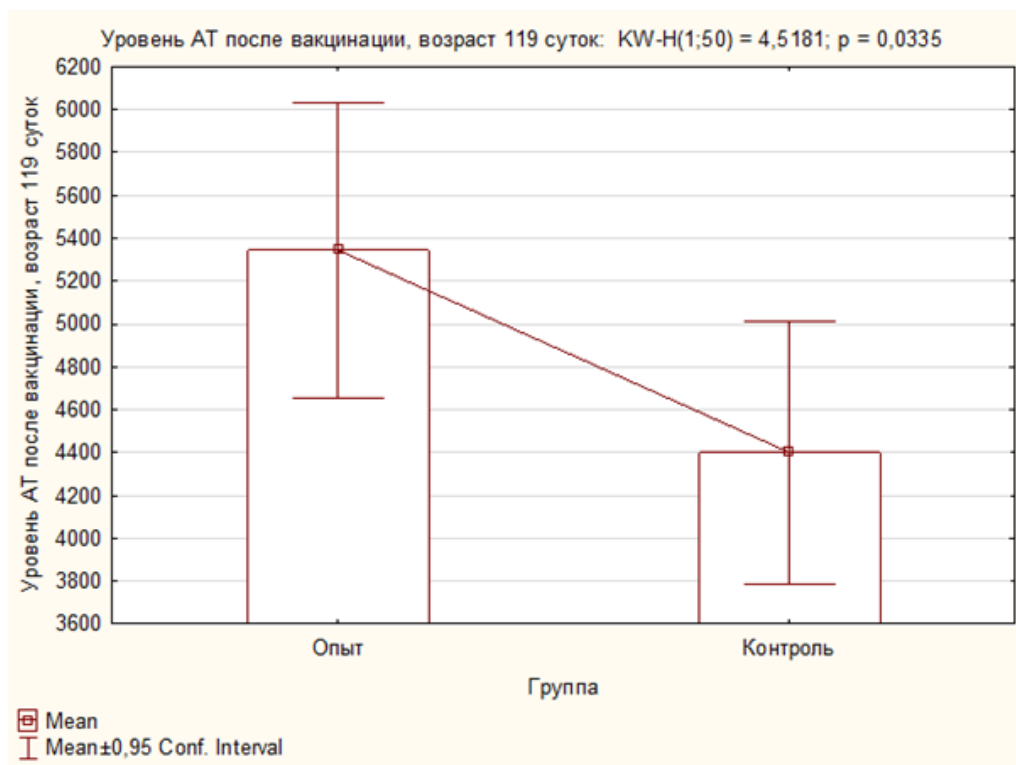


Рисунок 80 – Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (после вакцинации, возраст птицы – 119 суток)

Максимальные и минимальные значения титров антител во второй опытной группе различались в 2,23 раза, в контрольной группе – в 3,96 раза. Это подтверждается величиной коэффициента вариации, который в опытной группе был минимальным и ниже, чем в контрольной группе кур на 7,57 %. После перевода опытных курочек в цех получения инкубационного яйца и при достижении птицей возраста 173 дня (119 дней после вакцинации), уровень антител начинает снижаться. Тем не менее, в 100 % исследуемых проб уровень антител соответствует положительному значению (таблица 19).

Так, в опытной группе снижение уровня антител было выражено на 3,28 %, более ярко это было выражено в контрольной группе кур – на 22,53 %.

Таблица 19 – Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы после вакцинации (возраст кур 173 дня), $\bar{X} \pm s_x$, n = 25

Группы птиц	Уровень антител			Коэффициент вариации, %
	min	max	med	
Опытная группа	2630	7139	5168,48±1158,27	22,41
Контрольная группа	1298	6707	3408,84±1316,97	38,63

В опытной группе уровень антител продолжал оставаться максимальным. Так, значения титров антител, установленных в пробах крови кур опытной группы, был выше, чем в пробах крови кур контрольной группы на 51,62 %.

Эта разница, как показал односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (рисунок 81), была статистически значимой ($p = 0,00002$).

Максимальные и минимальные значения титров антител в крови кур опытной группы различались в 2,71 раза, контрольной группы – в 5,17 раза.

Из данных рисунка 82 следует более выраженная эффективность иммунного ответа на фоне применения фармакологического комплекса СПАО. Вместе с тем, однородность иммунного ответа стала более заметно выражена. Так, наименьшее значение коэффициента вариации установлено в опытной группе. В сравнении с контрольной группой кур, он ниже на 41,99

%

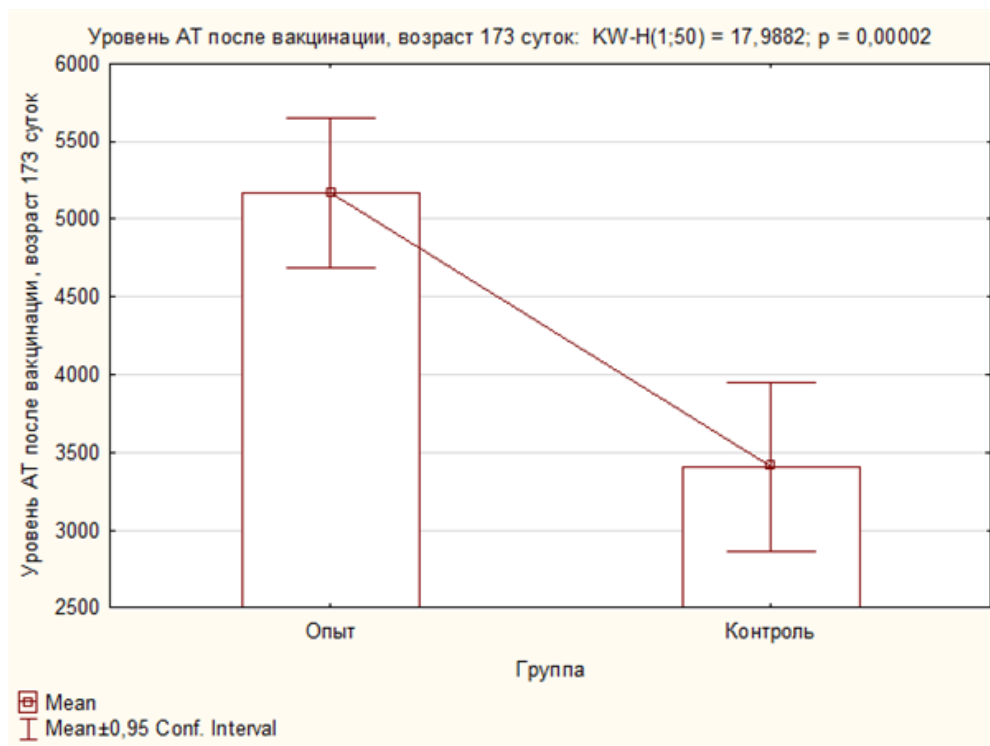


Рисунок 81 – Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (после вакцинации, возраст птицы – 173 суток)

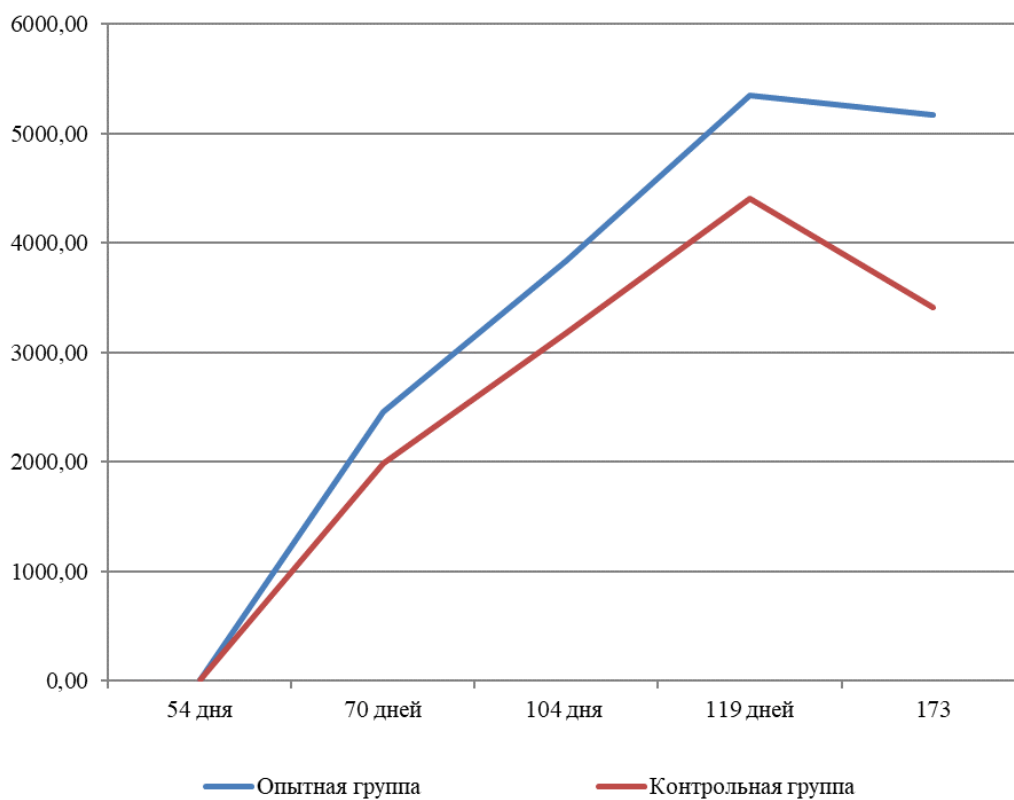


Рисунок 82 – Динамика титров антител после вакцинации на фоне антистрессовой терапии, ед.

Следовательно, применение вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, в сочетании с антистрессовой терапией посредством применения СПАО-комплекса способствует усилению выработки антител на 20,75-51,62 %, усиливает однородность иммунитета на 7,56-41,99 %.

Распределение титров антител по группам указывает также на интенсивный иммунный ответ на введение вакцины на фоне применения СПАО-комплекса. Распределение титров антител по группам указывает также на интенсивный иммунный ответ на введение вакцины на фоне применения СПАО-комплекса. При исследовании крови до вакцинации титры антител в крови кур и контрольной, и опытной группы относились к группе 0.

При первом исследовании крови после вакцинации титры антител в крови кур контрольной группы соответствовали группе титров: 1 группа (52 %), 2 группа (32 %), 3 группа (16 %), опытной группы: 1 группа (28 %), 2 группа (52 %), 3 группа (8 %), 4 группа (12 %). Аналогичная картина отмечалась и при дальнейшем наблюдении. Так, через 54 дня после вакцинации (возраст кур – 104 дня) соотношение титров антител, выявленных в крови кур опытной группы, распределилось следующим образом: 2 и 3 группы (по 36 %), 4 группа (12 %), 5 и 6 группы (по 4 %), 7 группа (8 %).

В контрольной группе кур распределение было иное, которое подтверждало более низкие значения титров антител: 1 группа (24 %), 2 группа (44 %), 3 группа (4 %), 4 группа (8 %), 5 группа (20 %).

Через 65 дней после вакцинации (возраст кур – 119 дней) условный «сдвиг вправо», сопровождающийся появлением титров большей группы наблюдался во всех группах. Соотношение титров антител, выявленных в крови кур опытной группы, распределилось следующим образом: 3 группа (32 %), 4 группа (20 %), 5 группа (16 %), 6 группа (12 %), 7 группа (12 %), 8 группа (8 %). В контрольной группе кур на этом этапе исследования

поствакцинального иммунитета распределение было иное, которое подтверждало более низкие значения титров антител: 2 группа (8 %), 3 группа (48 %), 4 группа (20 %), 5 группа (12 %), 6 группа (4 %), 7 группа (8 %).

Через 119 дней после вакцинации (в возрасте на 173 дней) в крови кур обеих опытных групп наблюдали уменьшение групп титров антител, но, тем не менее, значения указывали на сохранение напряженности поствакцинального иммунитета, более выраженного на фоне применения разработанного способа.

Так, соотношение титров антител, выявленных в крови кур опытной группы, распределилось следующим образом: 2 группа (8 %), 3 группа (4 %), 4 группа (32 %), 5 группа (40 %), 6 группа (12 %), 7 группа (4 %). В контрольной группе кур на этом этапе исследования поствакцинального иммунитета, также, как и на предыдущих, распределение было иное, которое снова подтверждало более низкие значения титров антител: 1 группа (4 %), 2 группа (4 %), 3 группа (8 %), 4 группа (28 %), 5 группа (40 %), 6 группа (16 %).

Признаком успешной вакцинации является соотношение анализируемых параметров – среднего титра антител и коэффициента вариации, выражаемого через индекс вакцинации, демонстрирующего высокие значения при успешно проведенной вакцинации.

Данные свидетельствуют о высокой эффективности проведенной вакцинации птицы против гриппа. На протяжении 65 дней после вакцинации отмечалось стабильное нарастание данного показателя. При этом в опытной группе в сравнении с контрольной это было выражено сильнее: на 14,17 % в возрасте 70 дней, 43,22 % – в возрасте 104 дней, 31,37 – в возрасте 119 дней. В опытной группе значение индекса вакцинации на разных этапах формирования поствакцинального иммунитета было выше, чем в контрольной группе, на 20,52 % в возрасте 70 дней, 26,05 % – в возрасте 104 дней, 5,59 – в возрасте 119 дней.

В возрасте 173 дней в крови кур опытной группы индекс вакцинации был максимальным, увеличился в сравнении с исследованием в возрасте 119 дней на 34,83 %, у кур контрольной группы, наоборот, снизился – на 32,24 %.

Показатель индекса вакцинации, демонстрирующий высокие значения при успешно проведенной вакцинации, на фоне применения разработанного способа был на 14,17-161,38 % выше, чем на фоне основного рациона.

Смертность ремонтных курочек за период с 7 по 20 неделю жизни представлена на рисунке 83.

За период наблюдений с 7 по 20 недели жизни показатель смертности в опытной и контрольной группах не отличался статистически.

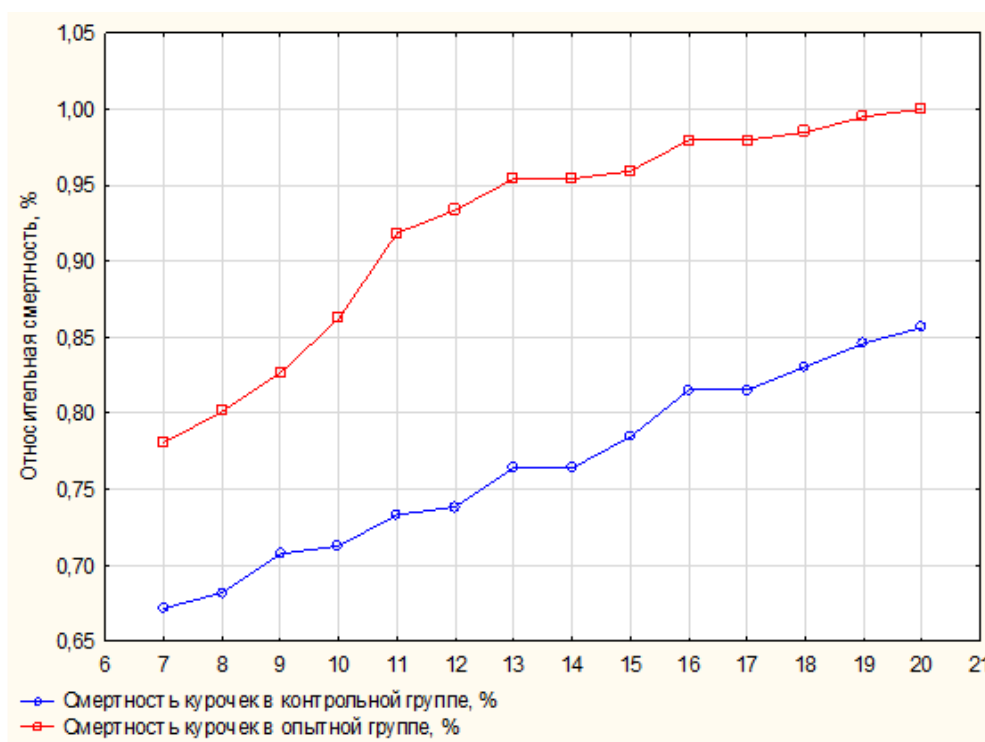


Рисунок 83 – Относительная смертность курочек с 7 по 20 неделю, %
Выбраковка поголовья в динамике отражена на рисунке 84.

Анализ показывает, что за период наблюдений с 7 по 20 неделю жизни выбраковка курочек в опытной группе составила 0,178%, в опытной группе 0,533 % или в 3 раза выше в контрольной группе.

Однородность массы тела опытных курочек соответствовала нормативным значениям и не превышала 10 % уровень. На рисунке 85 представлена динамика данного показателя.

В процессе выращивания в опытной группе однородность была выше, к окончанию периода выращивания и перед переводом курочек в цех получения инкубационных яиц однородность выровнялась в опытной и контрольной группах и соответствовала значению 8,5 %.

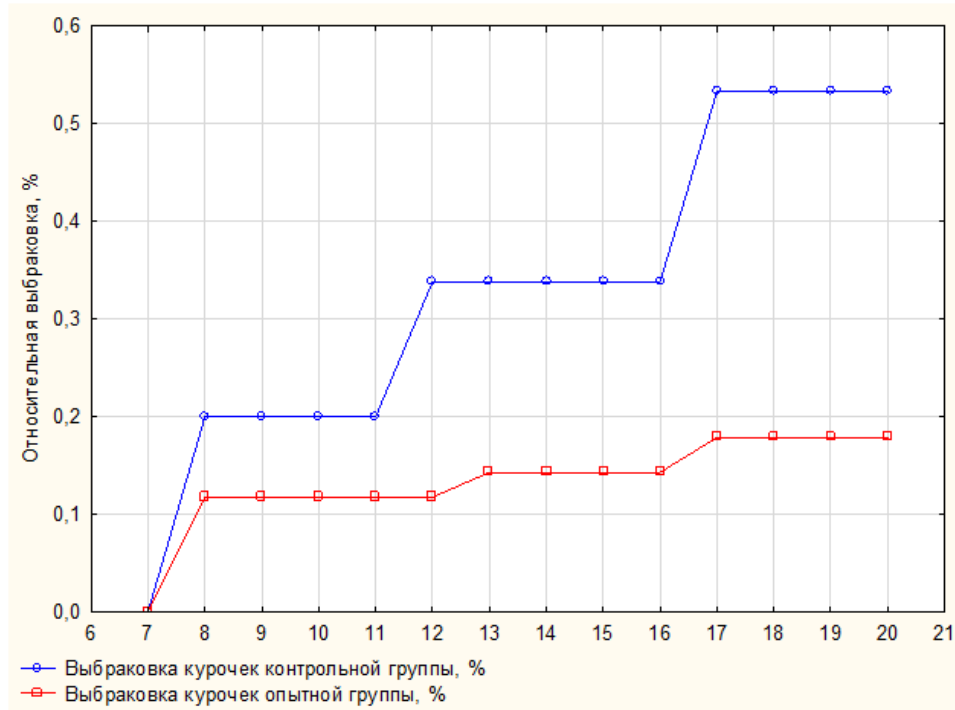


Рисунок 84 – Относительная выбраковка курочек с 7 по 20 неделю жизни в динамике, %

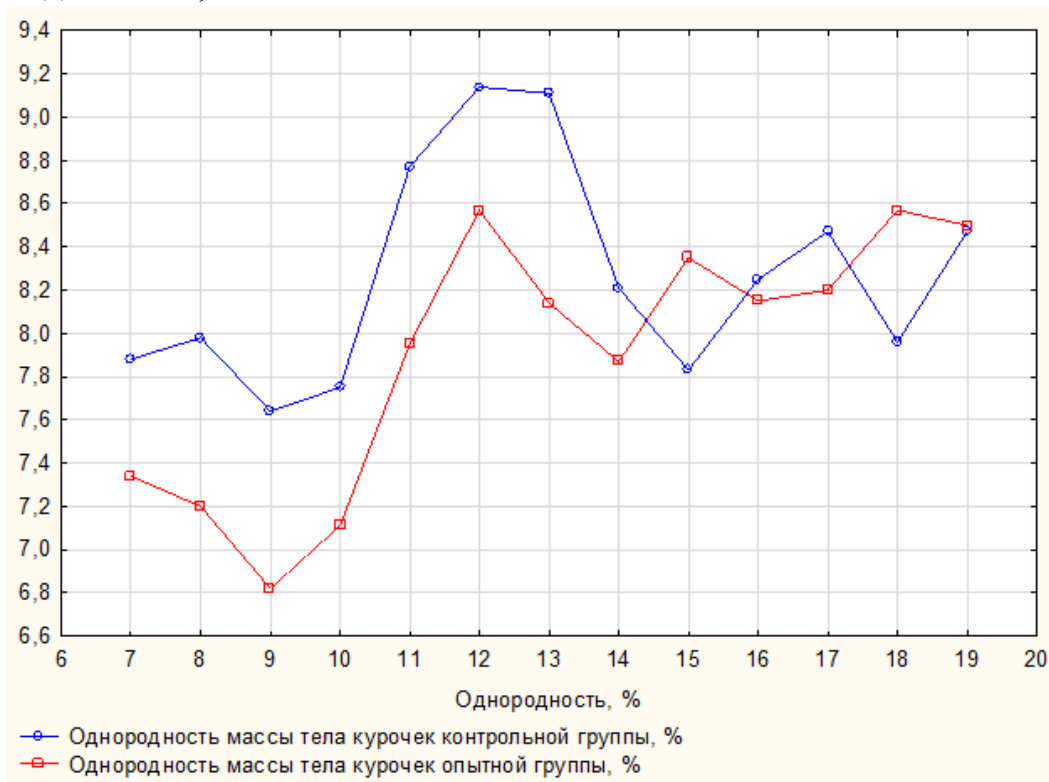


Рисунок 85 – Однородность массы тела курочек, %

После перевода опытных кур в цех получения инкубационного яйца на фоне снижения титров защитных антител получены следующие производственные показатели.

Таблица 20 – Продуктивность опытных кур за период с 23 по 41 неделю жизни

Показатель	Mean Опыт	Mean Контроль	Std.Dev. Опыт	Std.Dev. Контроль	P
Средняя смертность курочек, гол	16,5	26,1	9,1	16,6	0,0023
Средняя выбраковка курочек, гол в нед	46,5	62,6	19,1	30,8	0,0695
Относительная смертность курочек в неделю, %	0,176	0,279	0,103	0,193	0,0036
Снесено яиц в среднем в неделю, шт	46215	45928	18349	18546	0,9457
Относительная яйценоскость на начальную несушку, %	69,5	68,5	27,6	27,6	0,8717
Инкубационных яиц на начальную несушку, шт	43,4	44,5	25,6	25,6	0,8901
Инкубационных яиц на начальную несушку, %	74,8	74,9	9,8	5,6	0,9930
Оплодотворяемость яиц в среднем, %	92,3	90,9	4,7	5,1	0,3099
Средний вывод цыплят из яиц, %	83,2	81,9	8,4	8,1	0,7399

В динамике масса тела курочек представлена на рисунке 86.

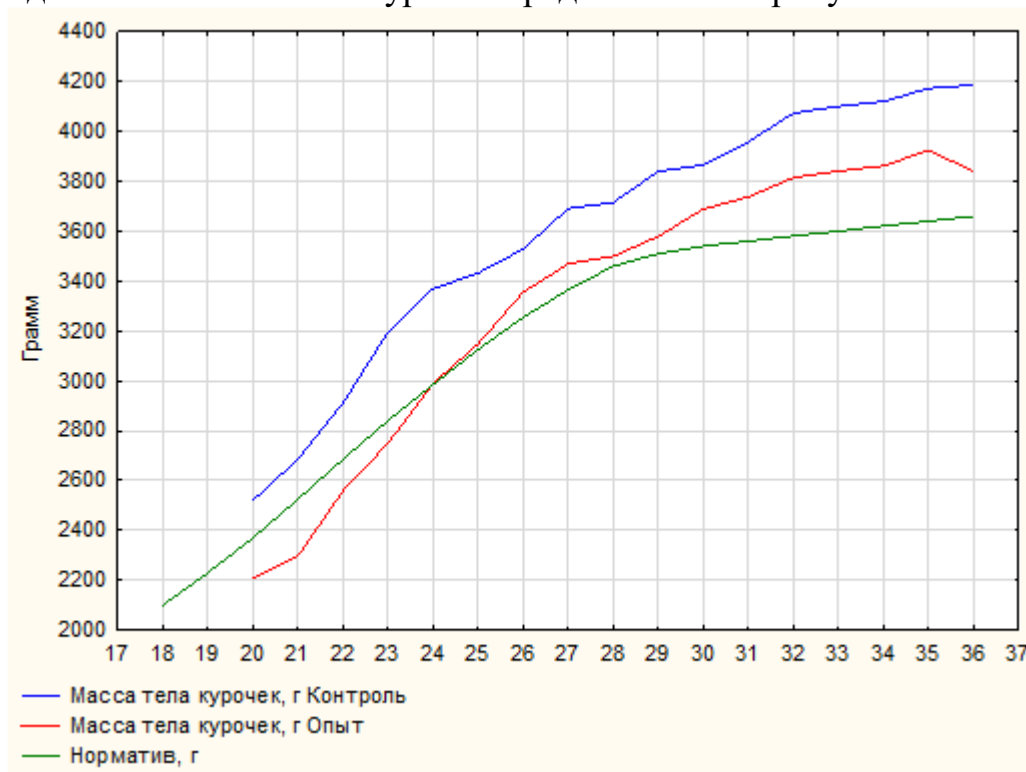


Рисунок 86 – Масса тела курочек в динамике, г

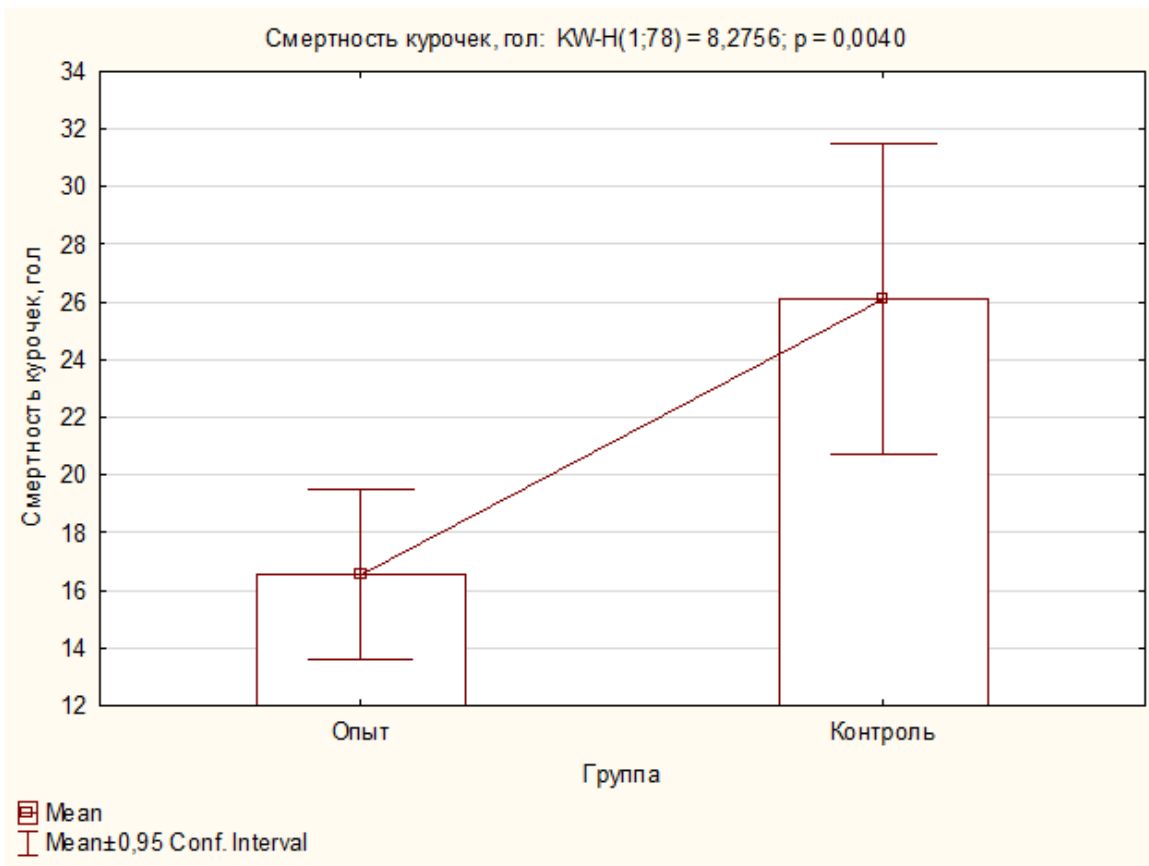


Рисунок 87 – Смертность курочек, гол

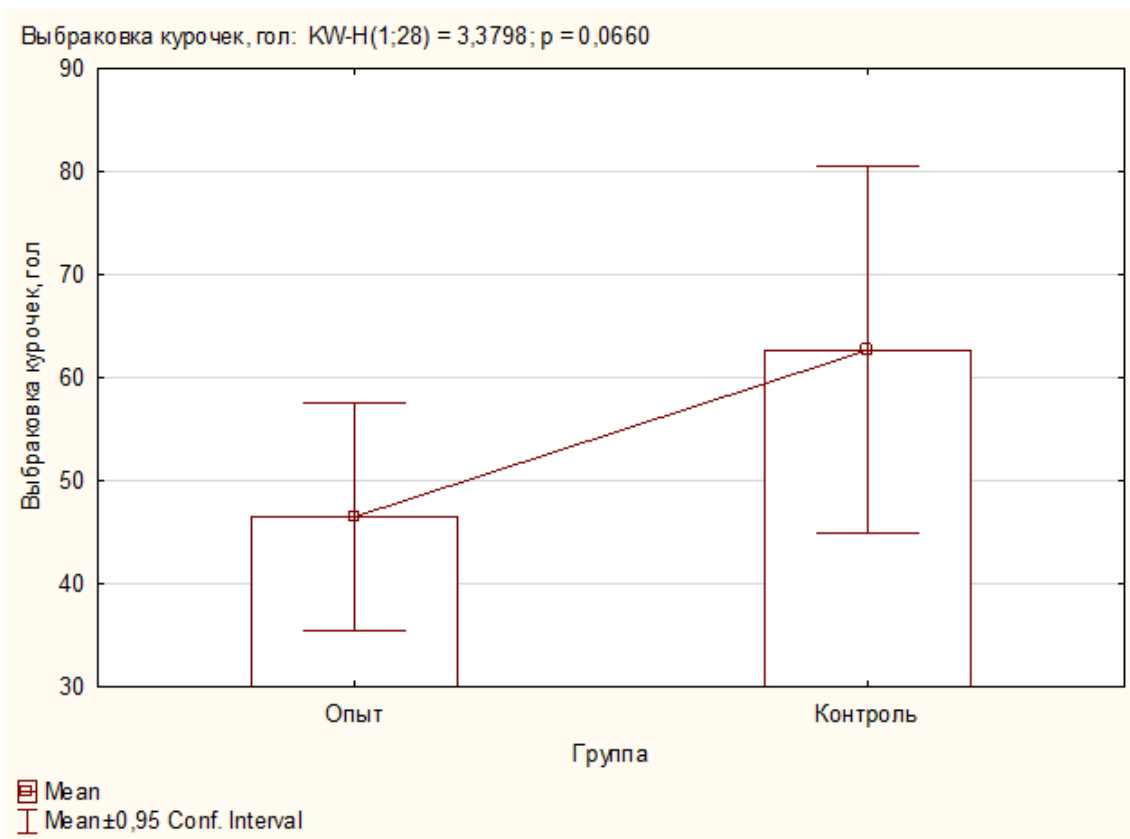


Рисунок 88 – Выбраковка курочек за период наблюдений, гол

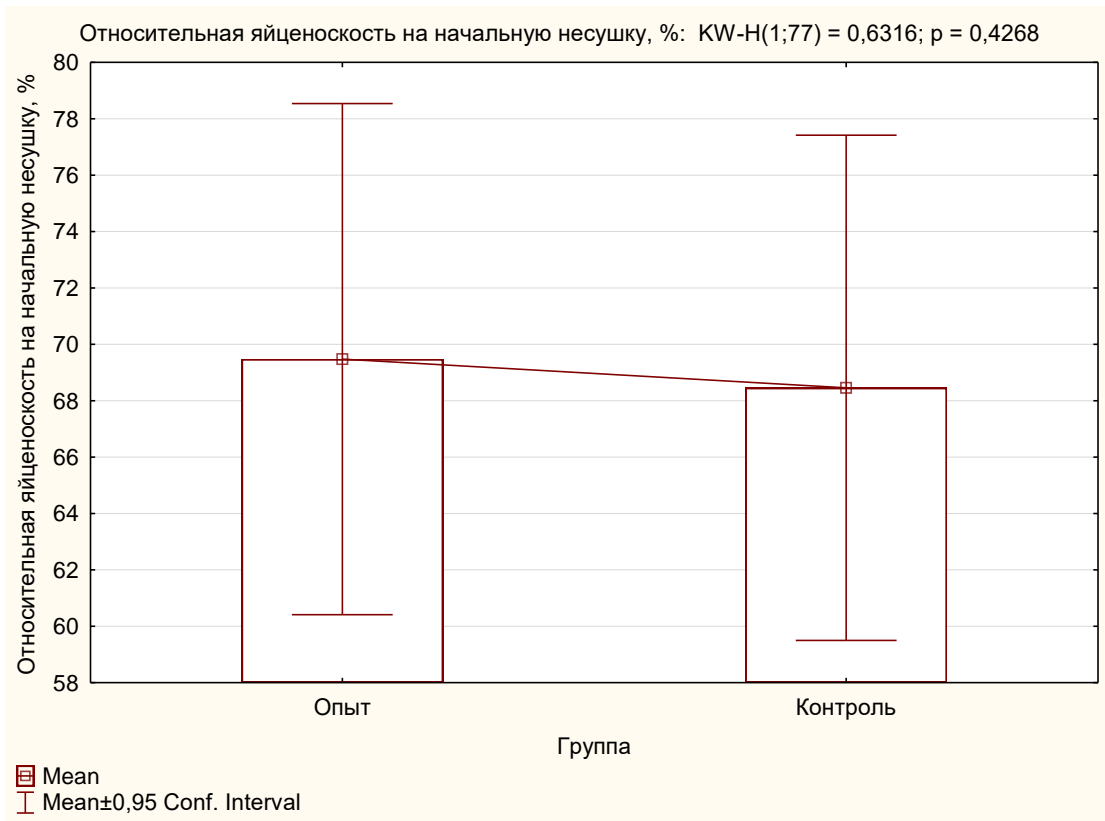


Рисунок 89 – Относительная яйценоскость на начальную несушку, %

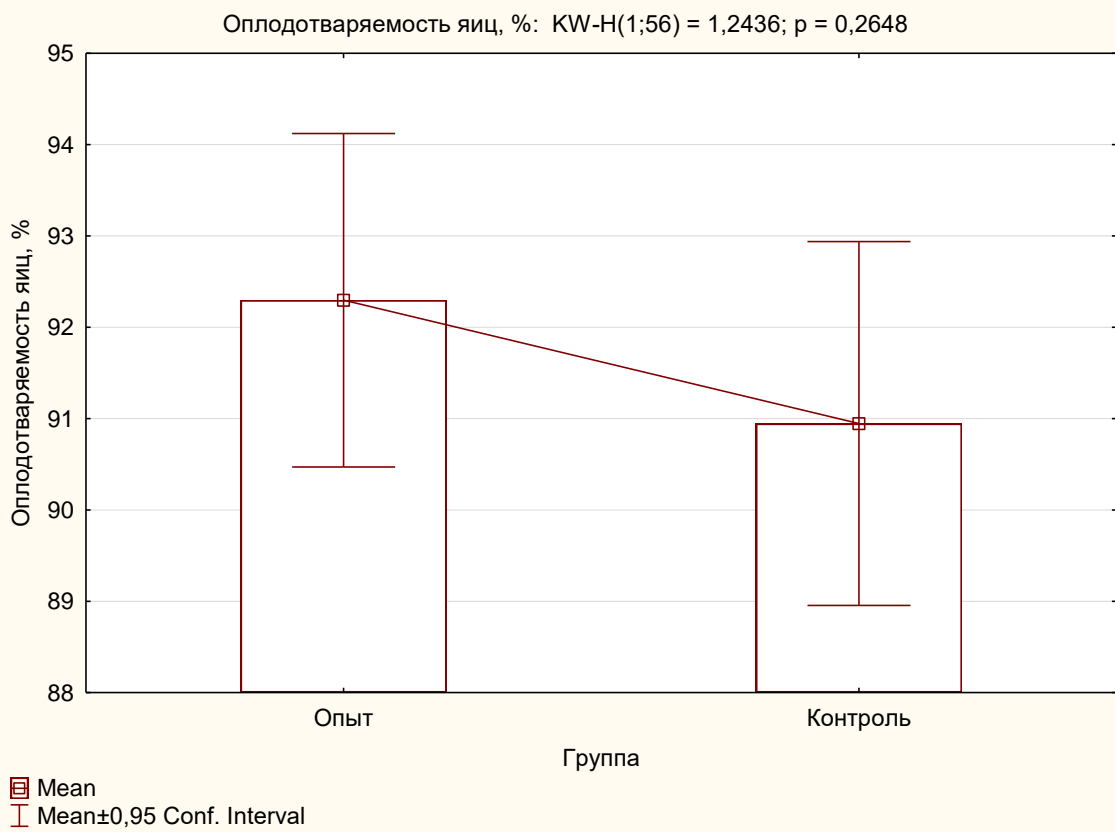


Рисунок 90 – Оплодотворяемость яиц, %

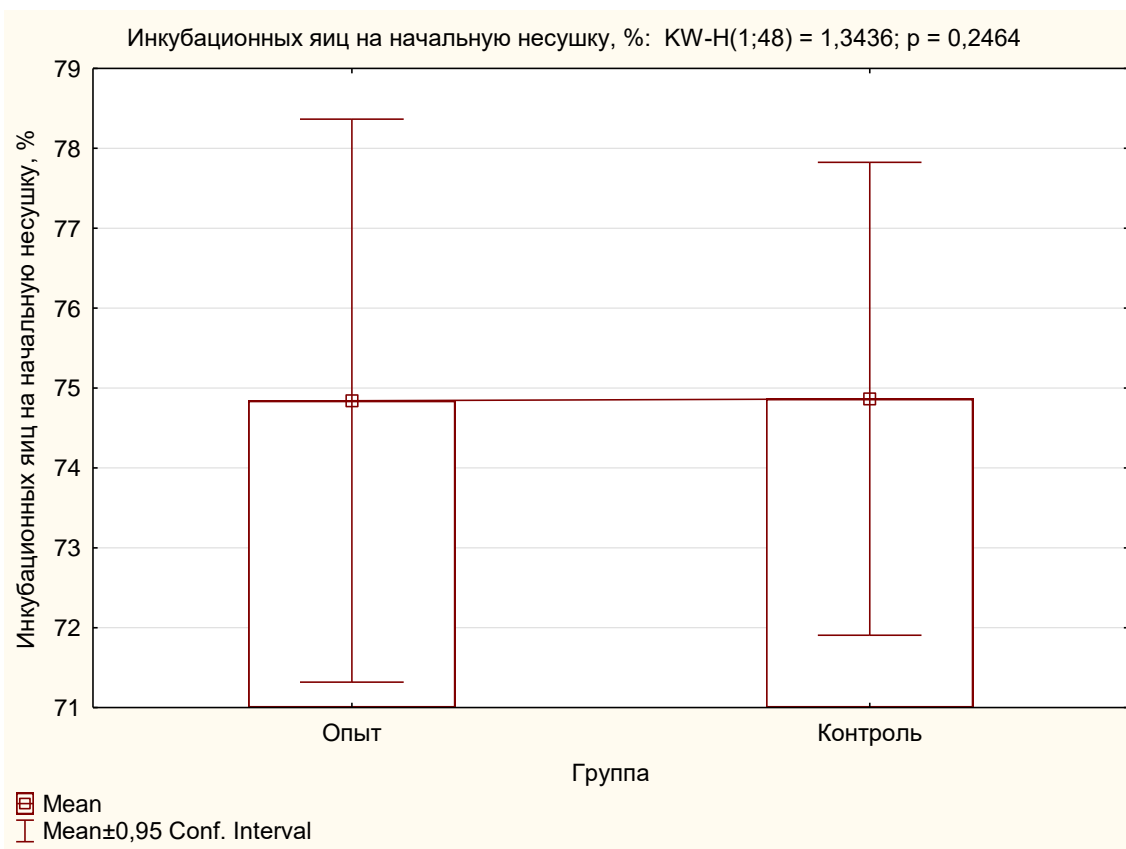


Рисунок 91 – Получено инкубационных яиц на начальную несушку, %

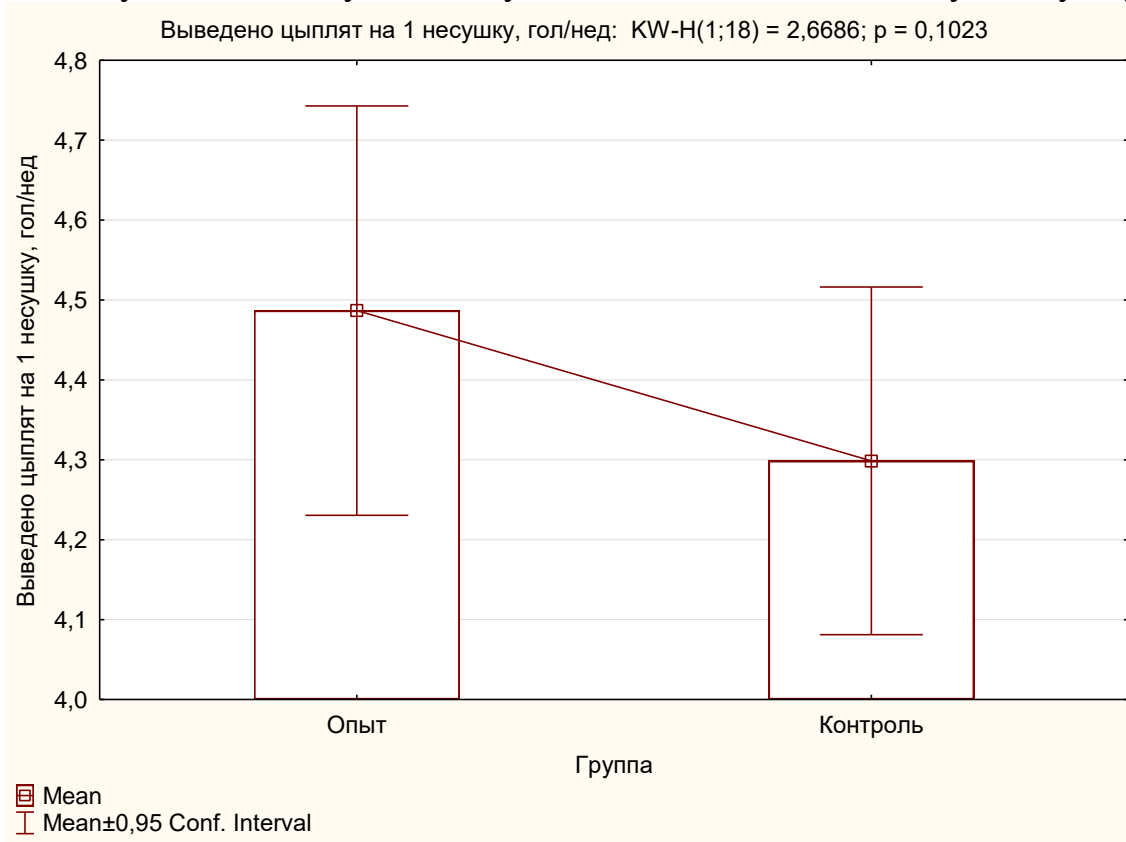


Рисунок 92 – Выведено на 1 несушку цыплят, гол/нед

В течение периода наблюдений масса тела опытных и контрольных птиц не статистически не отличалась и соответствовала нормативам, не

превышая 10 % порог вариаций в сравнении с нормативными значениями для кросса.

В контрольной группе смертность курочек в относительном выражении была достоверно выше, чем в опытной группе на 36,8 % (рисунок 87).

Выбраковка кур опытной группы была ниже на 25,7% в сравнении с контрольной группой (рисунок 88), показатель имеет выраженную статистическую тенденцию ($P=0,0660$).

Выбраковка с нарастающим итогом в опытной группе составила 3,42 %, в контрольной группе 4,16 %. В опытной группе за период наблюдений погибло 643 головы в контрольной группе 1016 голов (рисунок 88).

Основные производственные показатели (рисунки 89-92, таблица 20) статистически не отличались в опытной и контрольной группах, однако, экономические показатели, рассчитанные на их основе, существенно отличаются в опытной и контрольной группах.

Иммунизация птицы против гриппа птиц (H9N2) вакциной, включающей штамм UAE/415/99 сублинии G1-like в сочетании с антистрессовой терапией посредством применения СПАО-комплекса способствует усилению выработки антител на 51,67-51,62 %, усиливает однородность иммунитета на 7,5-41,99 %. Эффективность иммунного ответа в результате проведенной вакцинации на фоне применения разработанного способа был на 5,59-161,38 % выше, чем при базовой технологии выращивания птицы.

2.3.8 Оценка иммунного ответа после применения вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, в зависимости от половой принадлежности птиц

Отдельным вопросом, является более высокая устойчивость петухов к низкопатогенному гриппу птиц.

Результаты исследования крови птиц показали, что в 48-56 %

исследуемых проб (12-14 проб) крови были выявлены антитела, но их титр был минимальным и не соответствовал положительным значениям.

Из данных таблицы 21 следует, что до вакцинации уровень антител в крови кур в возрасте 54 дней был минимальный, и варьировал в пределах 8,73 %. Средний уровень антител среди выявленных был в 1,78-2,08 раза выше и варьировал в пределах 23,90 %.

Таблица 21 – Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы до вакцинации (возраст кур 54 дня), $\bar{X} \pm s_x$, $n = 25$

Группы птиц	Уровень антител			Средний уровень антител среди выявленных	Коэффициент вариации, %
	min	max	med		
Группа петушков	4	17	5,16±5,34	9,21±3,51	103,41
Группа курочек	4	16	5,48±6,46	11,42±4,12	117,81

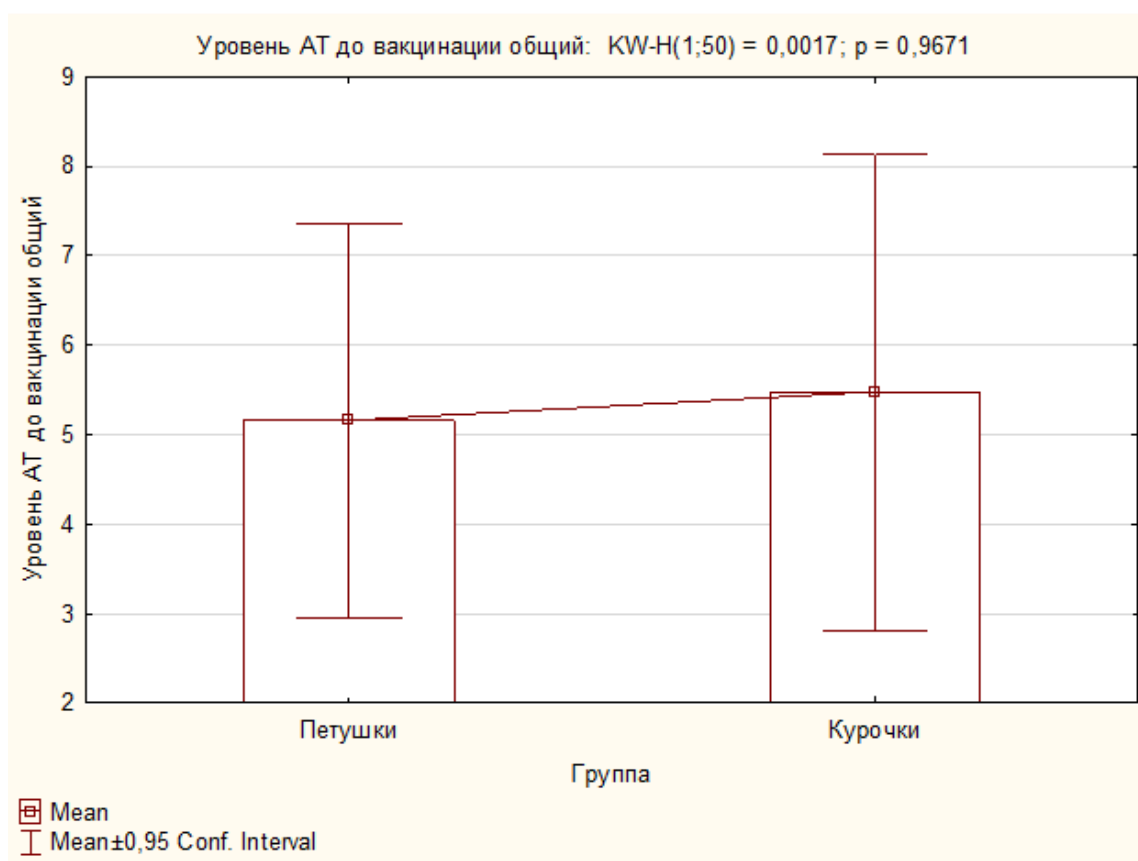


Рисунок 93 – Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (общий уровень антител до вакцинации)

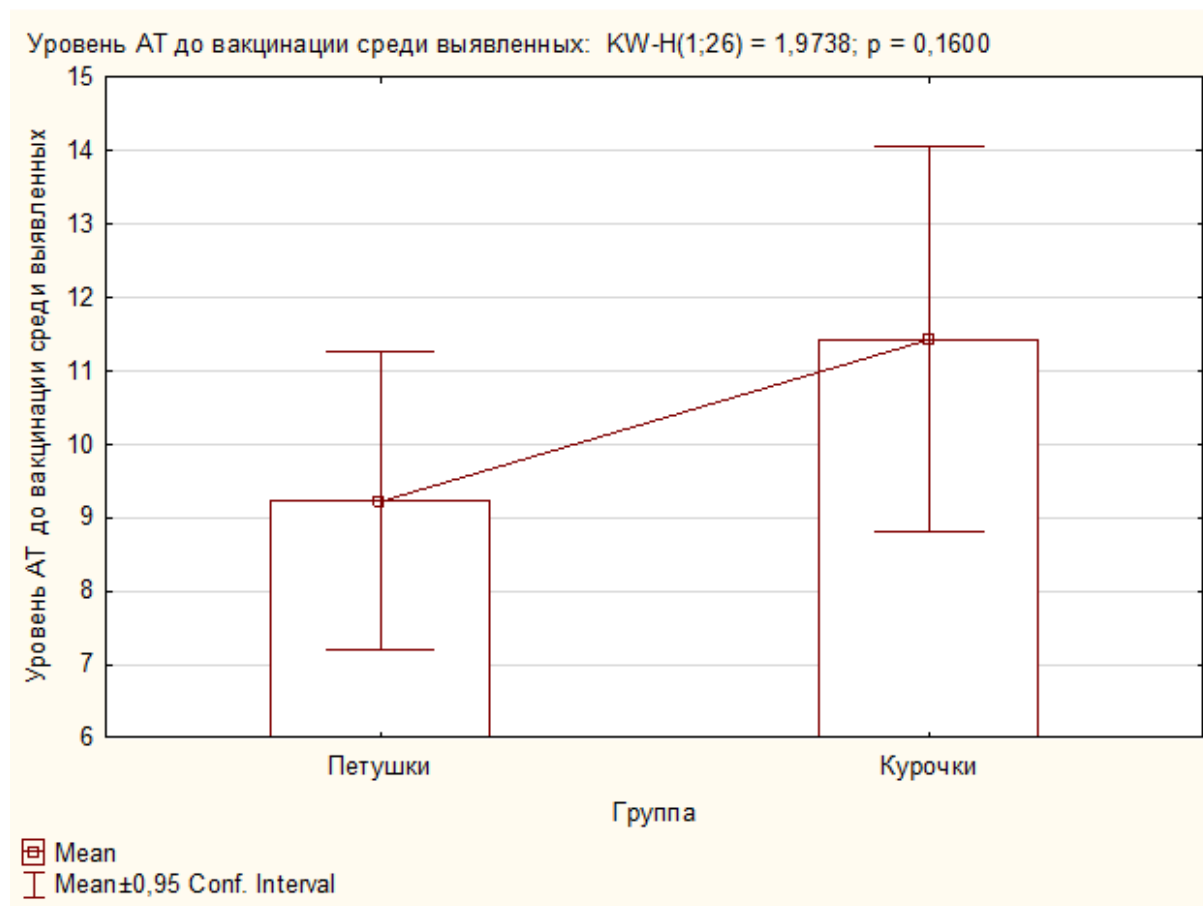


Рисунок 94 – Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (уровень антител среди выявленных до вакцинации)

Статистически значимой разницы при сравнении общего титра антител ($p = 0,9671$), а также уровня антител среди выявленных ($p = 0,1600$) установлено не было (рисунки 93, 94).

Значительная величина коэффициента вариации, изменяющегося по группам птиц в пределах 24,16 %, свидетельствует об отсутствии однородности полученных данных.

После введения вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм UAE/415/99 сублинии G1-like, отмечен выраженный поствакцинальный иммунитет, отмечено 100 % формирование иммунного ответа.

Из данных таблицы 22 следует, что в возрасте 70 дней, через 26 суток после проведения вакцинации, уровень антител соответствовал значениям, характерным для поствакцинального иммунитета.

У петушков уровень антител был выше, чем аналогичный показатель у

курочек, на 10,30 %, но разница на этом этапе исследований (рисунок 95) не была статистически значимой ($p = 0,6482$).

Таблица 22 – Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы после вакцинации (возраст кур 70 дней), $\bar{X} \pm s_x$, $n = 25$

Группы птиц	Уровень антител			Коэффициент вариации, %
	min	max	med	
Группа петушков	1354	4392	2193,12±882,36	40,23
Группа курочек	1359	3529	1988,40±687,13	34,56

Это свидетельствует о том, у петушков в той или иной степени отмечен более выраженный поствакцинальный иммунный ответ в сравнении с курочками.

На этом этапе исследований, однородность иммунитета в группе курочек была выше, чем в группе петушков – на 16,41 %.

При этом максимальные и минимальные значения титров антител в контрольной группе курочек различались в 2,6 раза, в контрольной группе петушков – в 3,24 раза.

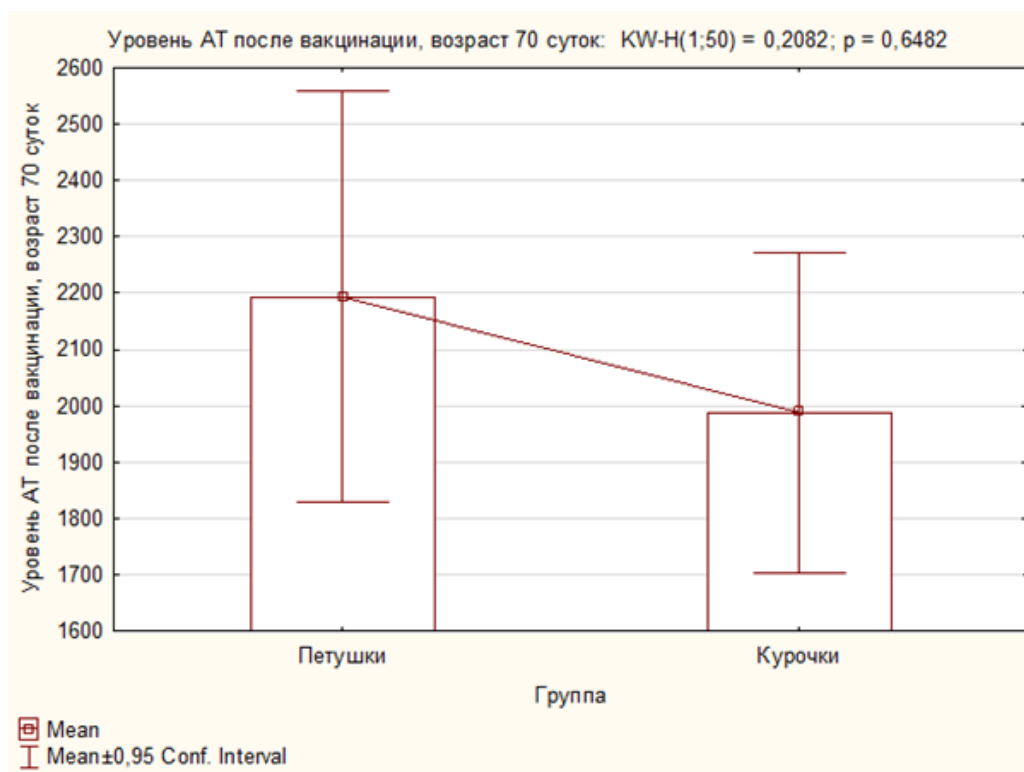


Рисунок 95– Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (после вакцинации, возраст кур – 70 дней)

При исследовании сыворотки крови кур в возрасте 104 дней, или на 54 сутки после введения вакцины, титры антител не только оставались на уровне положительных значений, но и нарастали.

Так, в группе курочек этот показатель в 1,60 раза, группе петушков – в 1,56 раза (таблица 23).

Таблица 23 – Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы после вакцинации (возраст кур 104 дня), $\bar{X} \pm s_x$, $n = 25$

Группы птиц	Уровень антител			Коэффициент вариации, %
	min	max	med	
Группа петушков	1351	5930	3178,36±1455,64	45,80
Группа кур	1374	5911	3178,52±1452,95	45,71

В крови курочек и петушков значения средних титров антител принципиально не различались (рисунок 96), разница была минимальной и не имела статистической значимости ($p = 0,5217$).

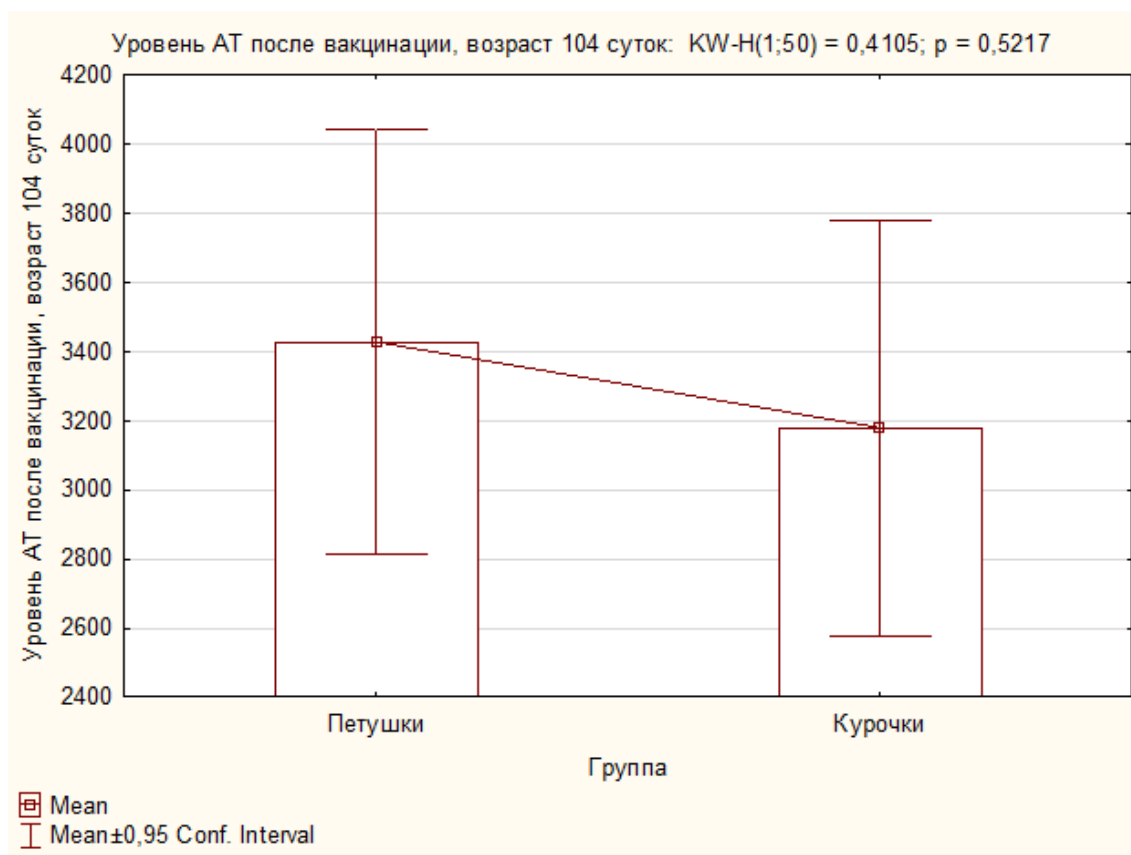


Рисунок 96 – Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (после вакцинации, возраст кур – 104 дней)

Максимальные и минимальные значения титров антител в крови

курочек различались в 4,39 раза, петушков – в 4,61 раза. Это подтверждается величиной коэффициента вариации, который в группе петушков был на 0,2 % выше, чем в группе курочек.

В возрасте 119 дней (69 дней после вакцинации) уровень антител к гриппу птиц в крови кур продолжал нарастать на фоне 100 % сохранения напряженности иммунитета.

Так, в сравнении с предыдущим периодом исследований в группе курочек уровень титров антител был выше в 1,38 раза, в группе петушков – в 1,39 раза (таблица 24).

В опытной группе это было наиболее ярко выражено. Титр антител в крови петушков контрольной группы был выше, чем в крови кур контрольной группы на 20,6 %, эта разница была статистически значимой ($p = 0,0250$), что следует из данных рисунка 95.

Таблица 24 – Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы после вакцинации (возраст кур 119 дней), $X \pm s_x$, $n = 25$

Группы птиц	Уровень антител			Коэффициент вариации, %
	min	max	med	
Группа петушков	2636	8996	5307,08±1738,54	32,76
Группа кур	2018	7999	4400,40±1487,14	33,80

Максимальные и минимальные значения титров в группе курочек различались в 3,96 раза, в группе петушков – в 3,41 раза. Это подтверждается величиной коэффициента вариации. Так, однородность иммунного ответа в группе петушков была выше, чем в группе курочек, на 3,08 %.

По достижении птицей возраста 173 дня (119 дней после вакцинации), уровень антител начинает снижаться. Тем не менее, в 100 % исследуемых проб уровень антител соответствует положительному значению.

Так, в группе петушков снижение уровня антител было выражено на 4,70 %, более ярко это было выражено в группе курочек – на 22,53 %, разница была достоверной – $p = 0,0250$ (рисунок 97).

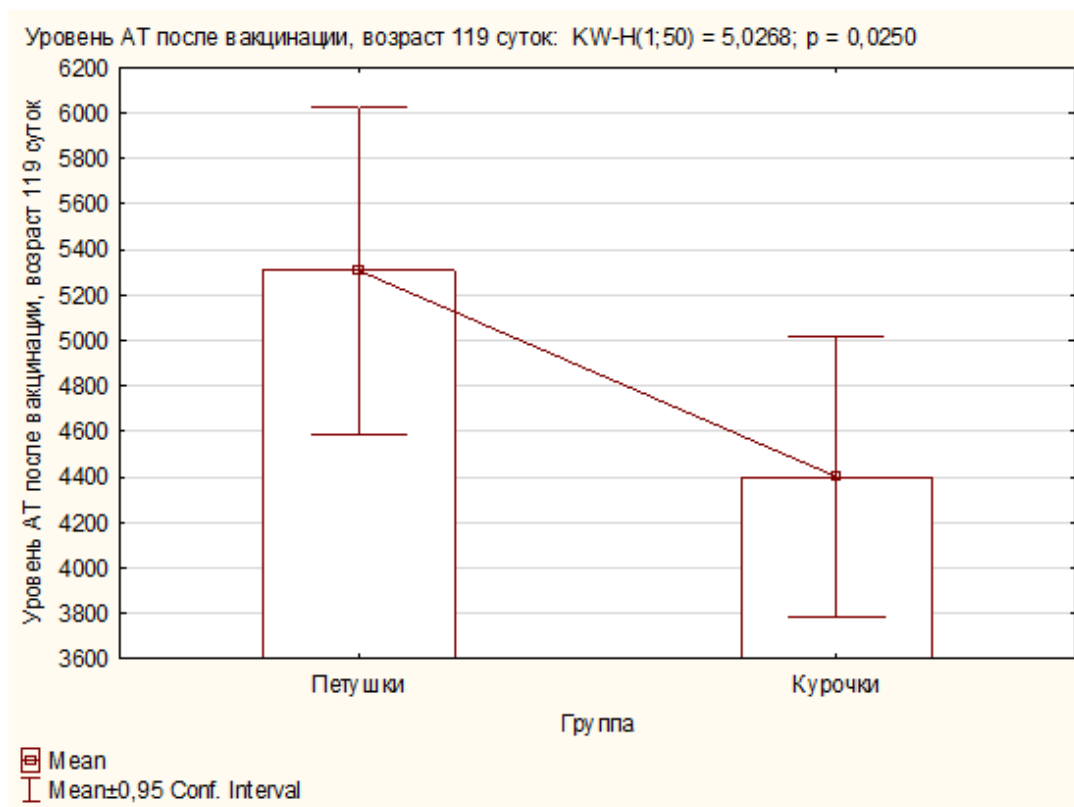


Рисунок 97 – Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (после вакцинации, возраст кур – 119 дней)

Максимальные и минимальные значения титров антител в крови курочек различались в 5,17 раза, петушков – в 4,16 раза (таблица 25).

Таблица 25 – Титры антител к вирусу гриппа птиц в крови птицы после вакцинации (возраст кур 173 дня), $\bar{X} \pm s_x$, n = 25

Группы птиц	Уровень антител			Коэффициент вариации, %
	min	max	med	
Группа петушков	1678	6978	5080,48±1311,84	25,82
Группа кур	1298	6707	3408,84±1316,97	38,63

В опытной группе уровень антител продолжал оставаться максимальным. В пробах крови петушков группы титр антител был выше, чем в крови курочек на 49,08 %.

Эта разница стала еще более статистически значимой (p = 0,0001), что следует из данных рисунка 98.

Вместе с тем однородность иммунного ответа стала более заметно

выражена. В контрольной группе петушков значение коэффициента вариации было ниже, чем в контрольной группе кур на 33,16 %.

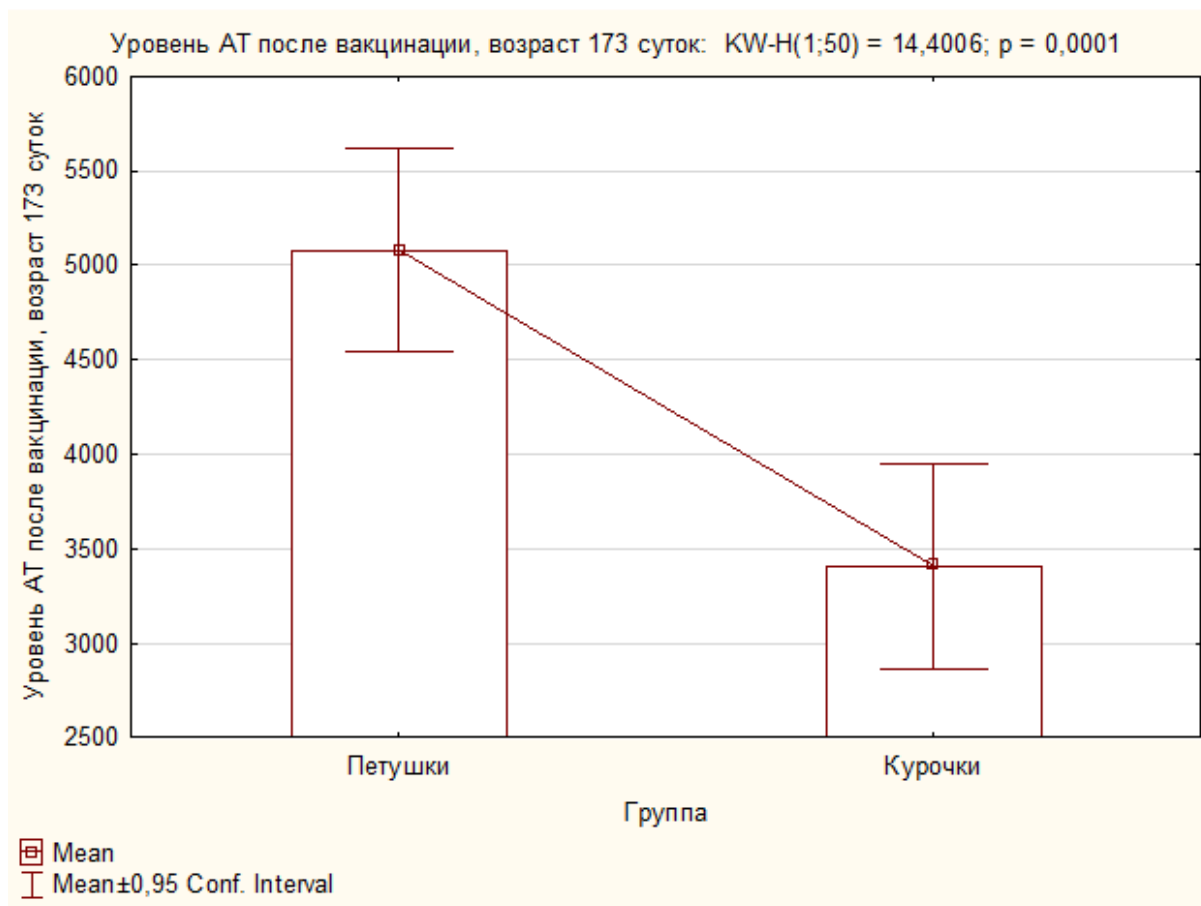


Рисунок 98 – Односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (после вакцинации, возраст кур – 173 дня)

На рисунке 99 наглядно отражена динамика титров антител после вакцинации. Следовательно, применение вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, способствует усилению выработки антител как в организме курочек, так и в организме петушков.

При этом установлено, что у вакцинированных петушков формирование иммунного ответа выражено более интенсивно, чем у кур. На протяжении всего периода наблюдения эта тенденция сохранялась. К сожалению, на данном этапе мы не можем найти объяснения этому явлению,

в дальнейшем планируем продолжить исследования.

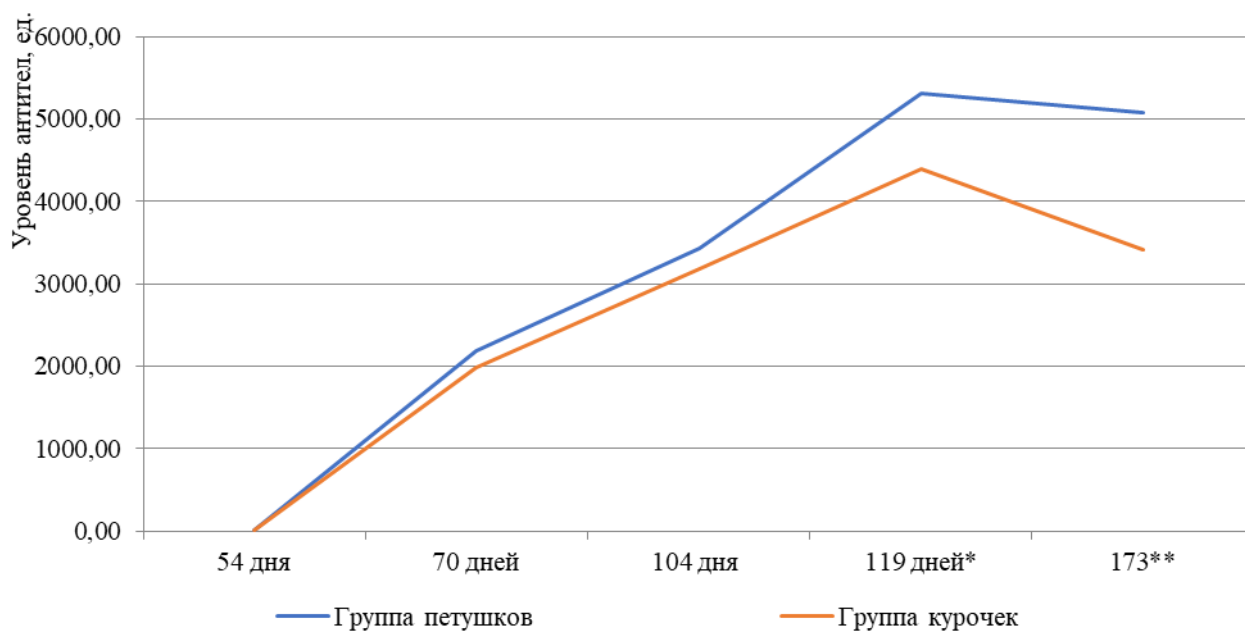


Рисунок 99 – Динамика титров антител в крови птицы разного пола после вакцинации

Распределение титров антител по группам указывает также на интенсивный иммунный ответ на введение вакцины. При первом исследовании крови после вакцинации титры антител в крови курочек соответствовали группам титров: 1 группа (52 %), 2 группа (32 %), 3 группа (16 %).

В крови петушков титры антител были выше, чем в контрольной группе кур, что отразилось в распределении титров антител по группам: 1 группа (44 %), 2 группа (44 %), 3 группа (4 %), 4 группа (8 %). То есть, при введении вакцины в возрасте 70 дней группы титров антител были выше, распределение их по группам подтверждает более высокий иммунный ответ у петушков в сравнении с курочками.

Аналогичная картина отмечалась и при дальнейшем наблюдении. Так, через 54 дня после вакцинации (возраст кур – 104 дня) соотношение титров антител, выявленных в крови кур, распределилось следующим образом. В группе курочек распределение было иное, которое подтверждало более

низкие значения титров антител: 1 группа (24 %), 2 группа (44 %), 3 группа (4 %), 4 группа (8 %), 5 группа (20 %). Распределение титров антител в группе петушков подтверждало общую тенденцию установленных закономерностей: 1 группа (24 %), 2 группа (16 %), 3 группа (40 %), 4, 5 и 6 группы (по 4 %), 7 группа (8 %).

Через 65 дней после вакцинации (возраст кур – 119 дней) условный «сдвиг вправо», сопровождающийся появлением титров большей группы наблюдался в обеих группах.

В группе курочек на этом этапе исследования поствакцинального иммунитета распределение было иное, которое подтверждало более низкие значения титров антител: 2 группа (8 %), 3 группа (48 %), 4 группа (20 %), 5 группа (12 %), 6 группа (4 %), 7 группа (8 %). В группе петушков распределение титров антител указывало на промежуточный эффект, который был выше, чем в группе курочек.

Через 119 дней после вакцинации (в возрасте на 173 дней) в крови кур обеих групп наблюдали уменьшение групп титров антител.

Так, соотношение титров антител, выявленных в крови курочек на этом этапе исследования поствакцинального иммунитета, также, как и на предыдущих, распределение снова подтверждало более низкие значения титров антител: 1 группа (4 %), 2 группа (4 %), 3 группа (8 %), 4 группа (28 %), 5 группа (40 %), 6 группа (16 %).

Распределение титров антител в группе петушков и на этом этапе подтверждало общую тенденцию установленных закономерностей формирования поствакцинального иммунитета: 1 группа (4 %), 2 группа (40 %), 3 группа (36 %), 4 группа (8 %), 5 группа (4 %), 6 группа (8 %).

Данные рисунка 125 свидетельствуют о высокой эффективности проведенной вакцинации птицы против гриппа. На протяжении 65 дней после вакцинации отмечалось стабильное нарастание данного показателя.

В группе петушков значение индекса вакцинации на разных этапах формирования поствакцинального иммунитета было выше, чем в

контрольной группе курочек на 13,62 % в возрасте 104 дней, 24,42 % – в возрасте 119 дней.

В возрасте 173 дней в крови петушков индекс вакцинации был максимальным, увеличился в сравнении с исследованием в возрасте 119 дней на 21,45 %, у курочек, наоборот, снизился на 32,24 %.

При применении вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, отмечается формирование иммунного ответа, выраженного в большей степени у петушков, чем у курочек: по напряженности иммунитета – на 7,79-49,04 %, по однородности – на 3,07-33,16 %.

2.3.9 Экономическая эффективность результатов исследований

Результаты исследований показали, что низкопатогенный грипп птиц наносит значительный экономический ущерб предприятию. Потери в результате гибели курочек составили 4804 головы, с учетом их стоимости – 1750 руб. за одну голову, фактический экономический ущерб составил 8407 тысяч руб. Учитывая сохранность петушков, павшее количество было 867 голов, с учётом стоимости одного петушка, фактический экономический ущерб был равен 1517,25 тысяч руб. Оставшееся поголовье в связи с высокой смертностью и снижающейся продуктивностью было снято из производственного цикла на 70 дней раньше – это прямые потери, связанные с вспышкой низкопатогенного гриппа птиц. С учётом средней яйценоскости в неделю, равной 141542 яиц, общие потери были равны 990794 штук яиц. При средней стоимости одного инкубационного яйца, равной в среднем 20 руб., фактический экономический ущерб от недополучения инкубационного яйца в результате раннего выбытия птицы из производственного цикла составил 19815,88 тыс. руб. (таблица 26).

Следовательно, предприятию в результате вспышки низкопатогенного гриппа в расчете на одну стандартную партию птицы – 45000 голов был

нанесен экономический ущерб на сумму 29740,13 тыс. руб.

Таблица 26 – Фактический экономический ущерб

Вид фактического экономического ущерба	Величина фактического экономического ущерба, тыс. руб.
Ущерб от гибели курочек	8407
Ущерб от гибели петушков	1517,25
Ущерб от раннего выбытия птицы из производственного цикла	19815,88
Итого	29740,13

В результате оценки экономической эффективности мероприятий, направленных на профилактику гриппа птиц, включающих вакцинацию поголовья биопрепаратами, в составе которых разные штаммы вируса гриппа птиц (H9N2), было установлено следующее.

Так, в расчёте на партию птицы – 100000 кур в начале периода выращивания, вывод цыплят в контрольной группе, где птицу иммунизировали вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающую штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, составил 3298657 голов, в опытной, в которой применяли вакцину), включающую штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like – 3580172 голов. Следовательно, при применении новой технологии вакцинации было получено на 281515 цыплят больше, что обусловило получение дополнительной стоимости продукции, которая, с учётом стоимости одного цыпленка – 20 руб. составила 5630306 руб.

Птицу иммунизировали в возрасте 50 дней, или на 8 неделе жизни. С учётом средних показателей сохранности, вакцинации в расчёте на партию птицы – 100000 кур в начале периода выращивания было подвергнуто 111865 курочек и петушков. Стоимость одного флакона, объемом 500 мл (1000 доз) составляла 5380 руб. Для вакцинации 111865 голов птицы требуется 112 флаконов (остатки вакцины были утилизированы), общей стоимостью 602560 руб.

Трудоёмкость ветеринарных мероприятий по вакцинации птицы на

каждую тысячу составила 3,2 минуты (ветеринарный врач) и 45,1 минуты (ветеринарный санитар), на все поголовье – 5,97 и 84,08 часа соответственно. Заработная плата ветеринарного врача в час, рассчитанная на основании величины эффективного годового фонда рабочего времени ветеринарных работников предприятий АПК, составляла 306,57 руб., ветеринарного санитаря – 136,26 руб., затраты на оплату выполнения работ по вакцинацию птицы – 1830,22 руб. и 11456,74 руб. соответственно, общие затраты на оплату труда – 13286,96 руб., с начислениями – 17299,62.

Следовательно, общие затраты, связанные с проведением вакцинации птицы равны 149459,62 руб.

Экономический эффект, полученный в результате иммунизации птицы вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, устанавливаемый по разнице между дополнительной стоимостью и ветеринарными затратами, был положительным и составил 5010446,38 руб., экономическая эффективность мероприятий на один рубль затрат – 8,08 руб.

Результаты экономической эффективности использования новой технологии иммунизации кур вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like: в контрольной группе путем применения Астравита, в опытной – СПАО-комплекса в сравнении с базовой технологии, при которой применяли только указанную вакцину, были также основаны на величине производственных показателей.

Следует отметить, что основные производственные показатели: оплодотворяемость яиц, вывод цыплят, сохранность поголовья кур в опытных и контрольной группах статистически не отличались, но экономические показатели, рассчитанные на их основе, имели существенные различия.

На фоне применения как Астравита, так и СПАО-комплекса были достигнуты более высокие производственные показатели в сравнении с

базовой технологией производства птицепродуктов: в контрольной группе было получено на 16678 цыплят больше, в опытной – на 133614 цыплят. С учётом стоимости одного цыпленка – 20 руб., дополнительная стоимость составила 333560 и 2672280 руб. соответственно

В контрольной группе с учётом потребляемого объема воды, показателей сохранности, в день расходовали 3 кг Астравита, за весь период было израсходовано 27 кг. Стоимость препарата составила 2100 за один пакет, массой 1 кг, поэтому затраты, связанные со стоимостью Астравита, были равны 56700 руб.

Затраты времени, связанные с выпойкой препарата, составили 1,7 минут (ветеринарный врач) и 7,1 минут (ветеринарный санитар) в расчёте на одну тысячу голов в день, с учётом сохранности поголовья, трудоёмкость мероприятий по выпойке Астравита была равна 2,8 и 11,72 часа. Заработная плата ветеринарного врача в час составляла 306,57 руб., ветеринарного санитаря – 136,26 руб., на поэтому затраты на оплату выполнения работ по вакцинации птицы были равны 858,40 руб. и 1596,97 руб. соответственно, общие затраты на оплату труда (из расчета на один день применения препарата) – 2455,37 руб., с начислениями – 3196,89 руб., за весь период применения препарата – 28771,74 руб. Следовательно, общие затраты, связанные с применением Астравита на фоне вакцинации птицы, равны 85471,74 руб.

В опытной группе с учётом средних показателей сохранности, массы курочек, периода применения СПАО-комплекса, было израсходовано 68,22 кг препарата. Стоимость 1 кг составляла 4200 руб., в израсходованном количестве – 286524 руб.

Затраты времени, связанные с выпойкой препарата, основывались на трудоёмкости, которая соответствовала применению Астравита, затраты в расчете на один день применения СПАО-комплекса, были равны 3196,89 руб. (с начислениями), за период применения – 15984,45. Следовательно, общие затраты, связанные с применением СПАО-комплекса на фоне вакцинации

птицы равны 302508,45 руб.

Экономический эффект, полученный в результате иммунизации птицы вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, в сочетании с Астравитом и СПАО-комплексом был положительным и составил 248088,26 и 2369771,55 руб. соответственно, экономическая эффективность мероприятий на один рубль затрат – 2,9 и 7,83 руб.

Таким образом, в результате вспышки низкопатогенного гриппа в расчете на одну стандартную партию птицы – 45000 голов был нанесен экономический ущерб на сумму 29740,13 тыс. руб. Иммунизация птицы против гриппа птиц вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, на каждые 100000 голов на начало периода выращивания за счёт сохранности птицы и более высокого уровня вывода цыплят позволяет получить положительный экономический эффект, экономическая эффективность ветеринарных мероприятий по вакцинации кур против низкопатогенного гриппа составила 8,08 руб. на один рубль затрат. Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий по иммунизации кур вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, в сочетании с Астравитом на каждые 100000 голов на начало периода выращивания составила 2,9 руб., со СПАО-комплексом – 7,83 руб. на один рубль затрат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы текущей эпизоотической ситуации по отдельным заразным болезням птиц представляют собой актуальную ветеринарную проблему – специфическая профилактика в комплексе с общими оздоровительными мероприятиями имеет большое значение в борьбе с инфекционными болезнями птиц. Широкое распространение среди птицеводов вируса гриппа А подтипа Н9, классифицируемого как низковирулентный вирус, привело к большим экономическим потерям в птицеводстве из-за значительного снижения яйценоскости и высокой смертности, вызванной коинфекцией с другими патогенами [7; 16; 22].

Исследования и анализ открытых источников являются важной базой для мониторинга и контроля заболеваний птиц в регионе. Они позволяют выявить наличие и распространение определенных штаммов гриппа птиц, что в свою очередь важно для разработки эффективных стратегий по предотвращению распространения заболевания. Вирусы гриппа постоянно эволюционируют и могут изменяться со временем. Низкопатогенный штамм Н9N2 также может потенциально мутировать и приобрести более агрессивную форму. Поэтому важно проводить постоянный мониторинг и контроль за заболеваниями птиц, чтобы своевременно выявлять любые изменения и принимать соответствующие меры для защиты здоровья птиц и людей. Согласно проведенным исследованиям и анализу открытых источников в Челябинской области в период с 2017 по настоящее время регистрируются очаги низкопатогенного гриппа птиц с преимущественным выделением штамма Н9N2 линий G1 и Y280.

Массовое клиническое проявление и эпизоотия могут нанести значительный экономический ущерб и иметь серьезные последствия для птицеводческой отрасли. Многие страны, осознавая важность эффективных мер предотвращения и контроля гриппа птиц, применяют вакцинацию в качестве ведущего звена в системе мер по предотвращению заболевания

гриппом H9N2 у домашней птицы [20]. При этом выбор и применение вакцин должны осуществляться с учетом особенностей конкретного штамма и сценария заболевания, а также в соответствии с регулирующими и национальными стандартами. Помимо вакцинации, также необходимо применять другие меры контроля и профилактики, такие как санитарные и гигиенические меры, контроль за перемещением животных, обследование птиц с целью выявления инфекций и раннего реагирования на них, а также образование и обучение персонала по мерам профилактики и борьбы с гриппом птиц. В целом, комбинация различных подходов, включая вакцинацию, санитарные меры и мониторинг, является наиболее эффективным подходом к борьбе с гриппом птиц и предотвращению его распространения в птицефабриках и других птичьих хозяйствах [32].

Разработка фармакологических способов повышения эффективности вакцинации против низкопатогенного гриппа птиц (H9N2) в промышленных условиях птицеводства, представленная в работе, имеет большое значение для достижения благополучия в этой отрасли. Эффективность вакцинации может быть ограничена различными факторами, включая стрессы, связанные с промышленным птицеводством. Поэтому исследования, направленные на повышение эффективности вакцинации и снижение негативного влияния стресса на птиц, являются актуальными и важными.

В соответствии со схемой исследований, был проведен анализ вспышки низкопатогенного гриппа птиц: ее клинических признаков, патологоанатомического исследования, результатов серологических исследований, использовали цыплят-бройлеров, ремонтный молодняк кросса ROSS – 308 с 14 до 38 и с 40 до 120 суточного возраста соответственно.

В период 2017-2018 гг. в Челябинской области на крупном промышленном птицеводческом предприятии был выделен штамм вируса, вызывающий типичные признаки низкопатогенного гриппа птиц.

Анализируя клинические признаки болезни отметили, что они разнообразны и могут зависеть от многих факторов: штамма вируса,

возраста, пола, сопутствующих инфекций, приобретенного иммунитета и факторов окружающей среды, а также от степени тяжести заболевания и отличаются по степени поражения конкретных органов и тканей, а также отражают физиологические изменения, развивающиеся в дыхательном, пищеварительном аппарате органов, в мочеполовой системе, а патологоанатомические изменения в указанных аппаратах и системах при низкопатогенном гриппе птиц хорошо соотносятся с данными клинического наблюдения. Наиболее часто проявляющимися клиническими признаками были чихание, хрипы, обильное слезотечение, то есть признаки респираторной болезни, общие клинические признаки - взъерошенность перьевого покрова, скученность птиц, временный отказ от корма, снижение продуктивности, яйценоскости, диарея, что согласуется с данными многих авторов [85; 96, 114; 124; 127].

Вирус обладает эпителиотропностью и токсичностью поражает респираторный тракт, его эпителий, что сопровождается ларингитами, трахеитами, образованием казеозных пробок в нижней части трахеи, что способствует удушью птицы. При патологоанатомическом исследовании регистрировали гидроперикардит, спленит, полосчатые кровоизлияния на слизистой оболочке железистого желудка, катарально-геморрагический энтероколит, кровоизлияния в илиоцекальных железах, сальпингиты, желтковый перитонит.

Совокупность полученных результатов указывает на проявление низкопатогенного гриппа птиц.

Необходимо отметить, что наблюдаемая картина патоморфологических изменений указывает на ассоциированное течение болезни, которое может приводить, по данным М.С. Волкова [21], к смертности до 60%, особенно среди птиц тяжелых кроссов. «В условиях птицефабрики, при скученном содержании и действии всевозможных стресс-факторов, явление моноинфекции практически не встречается. Ко-инфицирование является пусковым механизмом для увеличения патогенного действия вируса гриппа

H9 на организм птицы. Применение живых вакцин против респираторных инфекций на фоне заражения стада низкопатогенным гриппом птиц провоцирует развитие клинических симптомов и впоследствии увеличение смертности, т.к. патогенное действие нескольких вирусов с одинаковыми механизмами их репликации (одни и те же входные ворота, органы-мишени, клеточные рецепторы) может увеличиваться в разы. Результаты научных исследований зарубежных авторов подтверждают данную гипотезу. Повышенный отход птицы, особенно бройлеров, наблюдался при ассоциированном течении низкопатогенного гриппа H9 с респираторным микоплазмозом (*Mycoplasma gallisepticum*), инфекционным синовитом (*Mycoplasma synoviae*), орнитобактериозом кур (*Ornithobacterium rhinotracheale*), инфекционным ларинготрахеитом (*Herpesviridae*), инфекционной бурсальной болезнью (*Birnaviridae*), ньюкаслской болезнью (*Paramyxoviridae*)».

На начальном этапе развития болезни было установлено достаточно низкое среднее значение титров антител, которое составляло $291,12 \pm 870,14$, но значения по отдельным пробам варьировали от 1 до 3757, что отразилось на коэффициенте вариации – 298,89 %. Это свидетельствует о том, что картина не однородная. Это можно объяснить тем, что организм каждой отдельно взятой птицы по-разному реагирует на зараженность. По мере развития болезни средний уровень антител значительно возрастал, значение его было $10809,04 \pm 2665,83$ при коэффициенте вариации 24,66 %. Исследование крови кур по мере развития инфекции среди поголовья кур демонстрировало нарастание титра антител к низкопатогенному гриппу птиц в 37 раз при снижении коэффициента вариации в 12 раз.

Похожую ситуацию, наблюдаемую в Челябинской области, описывали ученые ФГБУ «ВНИИЗЖ» на другой птицефабрике яичного направления [21].

Наши исследования подтверждают мнение о том, что вирус низкопатогенного гриппа птиц циркулирует во всем мире среди диких и

домашних птиц. В подавляющем большинстве случаев заболевание вызвано вирусами подтипа H9N2. Сохранение риска заноса и распространения низкопатогенного гриппа птиц в промышленных птицеводческих хозяйствах и личных подсобных хозяйствах граждан подтверждает важность, необходимость и актуальность проведения мониторинговых исследований с целью выявления неблагополучных территорий по низкопатогенному гриппу птиц и своевременному проведению профилактических мероприятий [83].

Второй блок исследований заключался в повышении эффективности иммунного ответа после применения вакцины против гриппа птиц (H9N2) путём разработки и внедрения метода антистрессовой терапии. Он состоял из нескольких этапов.

На первом этапе провели оценку напряженности иммунитета на фоне применения вакцин против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, а также против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Syberia/03/2018 (H9N2) линии G1-like.

В условиях 12 производственных цехов птицеводческого комплекса агрохолдинга «Ситно» было установлено, что применение вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, обеспечивает иммунный ответ, характеризующийся выработкой антител, среднее значение титров которых варьировало от 2062,88 до 2990,64, титр соответствовал положительному значению в 68-78 % по группе птиц, однородность вакцинации была недостаточной высокой, коэффициент вариации составил от 49,91 % до 72,54 %. Невысокая и недостаточно однородную сероконверсия отражает низкий иммунный ответ птицы при иммунизации вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like. Данная вакцина в условиях этого предприятия с определенной эпизоотической ситуацией слабо эффективна.

В ООО «Чебаркульская птица» схема иммунизации птиц вакциной,

содержащей штамм A/chicken/Syberia/03/2018 (H9N2) линии G1-like, в возрасте 2 и 35 дней с последующей ревакцинацией позволила сформировать необходимый иммунный ответ у 80 % поголовья птицы и более.

Для ликвидации болезни в 2019 году начато применение вакцины, ассоциированной против гриппа птиц (H9N2) и ньюкаслской болезни инактивированной эмульсионной. Вакцина разработана ФГБУ «ВНИИЗЖ», содержит штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like и успешно применяется на территории Российской Федерации для ликвидации низкопатогенного гриппа птиц.

Второй этап включал проведение мониторинга низкопатогенных штаммов вируса гриппа H9N2 после вакцинации с оценкой способности вакцины создавать трансовариальный иммунитет. Результаты проведенных исследований крови кур 12 птичников показали, что среднее значение титров антител варьировало от 2062,88 до 2990,64, титр соответствовал положительному значению в 68-78 % по группе птиц, однородность вакцинации была недостаточной высокой, коэффициент вариации составил от 49,91 % до 72,54 %.

При это данные, отражающие эффективность применения биопрепарата, включающего штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, и его высокую иммуногенность с целью специфической профилактики низкопатогенного гриппа птиц, ограничены [49; 50]. Применение вакцины, включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, в условиях племенного репродуктора, расположенного в Челябинской области, не обеспечило необходимый уровень иммунного ответа.

Далее был проведен мониторинг эффективности вакцинации и контроля формирования трансовариального иммунитета. Результаты исследования крови птицы в начале периода выращивания показали низкую выявляемость антител к гриппу птиц. При этом уровень антител, титр которых был положительным, установлен в 25 % обследуемых птичниках. По результатам

исследований крови птицы методом иммуноферментного анализа обследуемые три площадки по производству инкубационного яйца, одна – по производству мяса бройлеров в условиях предприятия Челябинской области благополучны по гриппу птиц. Это может указывать на так называемые «следы» трансовариального иммунитета, так как цыплята получены от иммунизированной птицы [67, 68]. Тем не менее, очевидна необходимость вакцинации кур на начальном этапе выращивания, так как уровень трансовариального иммунитета не обеспечивает защиту от низкопатогенного гриппа птиц.

На третьем этапе было проведено изучение влияния антистрессового препарата отдельно и в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (в виде препарата Паратерм) на сероконверсию при иммунизации птиц вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like. Использование вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, в том числе в сочетании со СПАО-комплексом способствовало формированию положительного ответа в 76 % поголовья птицы, в сочетании со СПАО-комплексом и ацетилсалициловой кислотой – в 72 %. Среднее значение титров антител, соответствующих положительному, на фоне применения СПАО-комплекса увеличивалось на 20,25 %, СПАО-комплекса в сочетании с ацетилсалициловой кислотой – снижалось на 2,18 %. Индекс вакцинации на фоне применения СПАО-комплекса был выше в сравнении с вакцинацией без антистрессовых препаратов на 9,32 %, с применением СПАО-комплекса в сочетании с ацетилсалициловой кислотой – на 2,77 %. Однородность иммунного ответа варьировала от 65,34 % до 76,07 %.

Полученные данные, свидетельствующие о недостаточном уровне поствакцинального иммунитета после применения вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, обусловили необходимость проведения филогенетического

анализа изолятов вируса гриппа, выделенных в Челябинской области и сопоставления их с известными вакцинными штаммами, применяемыми для профилактики гриппа птиц H9N2. Всего для сравнения было использовано 92 штамма H9N2 ранее выделенных по всему миру вирусов. Филогенетический анализ генов H9 и N2, позволил заключить, что выделенные изоляты H9N2 A/chicken/Russia/D5167-1-2/2020 и A/chicken/Russia/D5167-2-3/2020 попали в одну G1-подобную линию вместе со всеми ближневосточными и некоторыми азиатскими вирусами [2, 73, 74, 118]. Используя модель географического распространения вируса [139], можно предположить, что занос вируса H9N2 в Челябинскую область начался из Китая в Иран, затем на территорию Российской Федерации и в Израиль. О способе передачи вируса и возникновения его на территории Челябинской области можно предположить, что анализ путей распространения вируса совпадает как с путями миграции перелетных птиц, так и с географическим расположением поставщиков ремонтных цыплят, частично располагающимися на территории Венгрии и Чехии, где циркулирует вирус из Ирана.

Изучение вируса гриппа посредством филогенетического анализа (четвертый этап исследований) актуально и важно для оценки эпизоотической ситуации. Широкое разнообразие субтипов, циркулирующих среди птиц на территории обуславливает изучение их молекулярно-биологических свойств. Филогенетический анализ выделенных штаммов может свидетельствовать об экологической связи вирусов между отдаленными географическими районами [16].

В итоге проведенный филогенетический анализ показал, что используемая вакцина против гриппа птиц (H9N2), включающая штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, выделенный в 2012 г. от кур на птицефабрике в Амурской области, в генетическом отношении отличается от штамма линии G1, циркулирующего на предприятии. В связи с установленным генетическим несоответствием, вакцинация кур против низкопатогенного гриппа птиц с применением биопрепарата, включающего

штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, не обеспечила необходимую защиту поголовья от циркулирующего на предприятии вируса. Учитывая результаты филогенетического анализа, наиболее близкой в генетическом отношении является вакцина, содержащая штамм UAE/415/99 сублинии G1-like.

Поэтому на пятом этапе исследований было изучено формирование иммунного ответа при применении вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм UAE/415/99 сублинии G1-like, и вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like. Результаты исследований продемонстрировали разный уровень активности специфического звена иммунной системы кур и профилактической эффективности, что соответствует проводимым аналогичным исследованиям по указанной проблеме [6, 33, 120].

Так, использование вакцины, содержащей штамм UAE/415/99 сублинии G1-like, позволяет обеспечить 100 % формирование иммунного ответа. В сравнении с вакциной, содержащей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, ее применение позволяет увеличить напряженность иммунитета в среднем на 45,2 % и однородность титров антител на 24,8 %, достоверно повысить сохранность кур родительского стада, снизив еженедельную смертность на 64,0 %, увеличить относительную яйценоскость на 5,23 %. Отмечено положительное влияние вакцины, включающей штамм штамм UAE/415/99 сублинии G1-like, на продуктивность птицы: абсолютную яйценоскость была увеличена на 3718 яиц или на 6,8 %, относительная яйценоскость – на 4,99 %.

В группе кур, которых иммунизировали препаратом, содержащим штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, яйценоскость была ниже нормативного значения на 0,43 %, в группе, привитых вакциной, содержащей штамм UAE/415/99 сублинии G1-like. – выше нормы на 4,56 пункта.

Шестой этап исследований, на котором было изучено влияние СПАО-

комплекса на сероконверсию при иммунизации птиц вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм UAE/415/99 сублинии G1-like позволил получить следующие результаты.

Эффективность иммунизации птицы связана с технологическими стрессами в птицеводстве, снижением иммунитета на фоне инфекций, предшествующих вакцинации, общим состоянием птицы и характером метаболизма [155]. Вызванный вирусом гриппа окислительный стресс играет важную роль в регуляции иммунной системы птицы, дополнительно снижая резистентность [163]. Хронический тепловой стресс может негативно сказываться на иммунном ответе у животных. Сама вакцинация, является стрессором, который может вызывать реакции, препятствующие росту и развитию цыплят [130]. Это приводит к необходимости изыскивать способы, повышающие эффективность вакцинации.

К.В. Прибытковой [94] разработан способ введения вакцины в сочетании с мирамистином интраназально для каждой носовой полости птицы. Этот метод предлагает повышение эффективности вакцинации. Мирамистин, антисептический препарат, обладает антимикробными и противовоспалительными свойствами. Его использование при вакцинации может способствовать улучшению иммунного ответа и повышению эффективности вакцинации.

Имеется информация о способе, который может обеспечить высокую защиту птиц от гриппа птиц подтипа H5N2. Согласно этому методу, птицы одновременно вакцинируются инактивированной эмульгированной вакциной против гриппа птиц H5N2 и скармливают химиопрепарат «Абактан-Р». Вакцинация инактивированной эмульгированной вакциной является одним из основных методов профилактики гриппа птиц. Это позволяет иммунной системе птицы развить специфические антитела против вируса и обеспечить ей защиту от инфекции. Эмульгированная форма вакцины повышает ее эффективность и увеличивает иммунный ответ организма птицы. Скармливание химиопрепарата «Абактан-Р» служит дополнительной мерой

для предотвращения распространения гриппа птиц. Данный препарат обладает противомикробными свойствами и может помочь снизить нагрузку возбудителя в окружающей среде. Указанная дозировка препарата и продолжительность его применения направлены на достижение максимальной эффективности и защиты птиц от возможной инфекции [93].

Известен способ повышения эффективности вакцинации птицы против гриппа, включающий использование Иммулянта, изготовленного на растительной основе, заключающийся в применении *Echinacea* и *Nigella sativa* [131]. Данный продукт зарубежного производства, поэтому его применение сопряжено с определенными трудностями в приобретении готовой формы препарата.

Иммунизация птицы против гриппа птиц (H9N2) в сочетании с антистрессовой терапией посредством применения СПАО-комплекса в сравнении с применением препарата Астравит способствовала усилению выработки антител на 51,67-51,62 %, усиливала однородность иммунитета на 7,5-41,99 %. Эффективность иммунного ответа в результате проведенной вакцинации на фоне применения СПАО-комплекс выше в среднем на 83,49 %, чем при применении Астравита. Это также оказало положительное влияние на ряд производственных показателей. Так, после вакцинации в процессе выращивания ремонтного молодняка за период наблюдений с 7 по 20 неделю жизни выбраковка курочек составила 0,178 % после применения СПАО-комплекс и 0,533 % – после применения препарата Астравит. За период с 23 по 41 неделю жизни смертность и выбраковка курочек в относительном выражении была достоверно ниже на 36,8 % и 25,7 % соответственно при применении СПАО-комплекс, в сравнении с применением Астравита, так же выше был средний вывод цыплят – на 1,3 %.

Учитывая полученные нами результаты, а также данные аналогичных исследований, следует отметить, что способы повышения эффективности иммунизации птицы против гриппа заслуживают особого внимания.

На седьмом этапе исследований были изучены особенности

формирования иммунного ответа к вирусу гриппа птиц у разнополой птицы при применении вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм UAE/415/99 сублинии G1-like. У петушков формирование иммунного ответа было выражено в большей степени, чем у курочек: по напряженности иммунитета – на 7,79-49,04 %, по однородности титров антител на 3,07-33,16 %. На данном этапе исследований мы не нашли каких-либо закономерностей, поэтому считаем, что это направление необходимо более тщательно изучить в дальнейших исследованиях.

В результате вспышки низкопатогенного гриппа в расчете на одну стандартную партию птицы – 45000 голов был нанесен экономический ущерб на сумму 29740,13 тыс. руб. Иммунизация птицы против гриппа птиц вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, на каждые 100000 голов на начало периода выращивания за счёт сохранности птицы и более высокого уровня вывода цыплят позволяет получить положительный экономический эффект, экономическая эффективность ветеринарных мероприятий по вакцинации кур против низкопатогенного гриппа составила 8,08 руб. на один рубль затрат. Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий по иммунизации кур вакциной против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм A/chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, в сочетании с Астравитом на каждые 100000 голов на начало периода выращивания составила 2,9 руб., со СПАО-комплексом – 7,83 руб. на один рубль затрат.

Положительное влияние фармакологического комплекса СПАО объясняется механизмом его действия. Он, в свою очередь, связан с фармакодинамикой лития, янтарной и аскорбиновой кислот. Доказано, что СПАО-комплекс обладает выраженными стресс-протективными свойствами и антиоксидантной активностью. Антистрессовое действие связано с специфическим влиянием на центральную нервную систему, направлено на стабилизацию процессов возбуждения и торможения, а также на прямое воздействие на симпато-адреналовую систему, за счет подавления синтеза

катехоламинов в период развития адаптационных реакций. Антиоксидантное действие позволяет бороться с свободными радикалами и другими недоокисленными продуктами, вызывающими оксидативный стресс на молекулярном уровне. Окончательно механизм действия не выяснен, он довольно сложен., но точно доказано, что компоненты, включенные в состав комплекса, потенцируют действие друг друга, позволяя снизить эффективную дозу и токсичность более чем на 30% [3; 4; 82; 95].

Известно, что стресс, особенно хронический стресс вызывает подавление активности иммунной системы, еще в самом начале развития теории стресса Хансом Селье была отмечена выраженная инволюция тимуса у животных при действии стрессоров. В птицеводстве такими стрессорами выступают технологические факторы, в том числе вакцинации, так называемые иммунологические стрессоры, особенно парентеральные вакцинации, которые сопровождаются отловом птицы, введением вакцин, зачастую болезненным. В связи с чем фармакологическая профилактика стресса до и после введения вакцин оказывается [1; 34; 36; 37; 78; 80; 81; 98].

Несмотря на возможность специфической профилактики низкопатогенного гриппа птиц, мнения ученых разделились. Одни рекомендуют проводить обязательную вакцинацию птицепоголовья для предотвращения экономического ущерба и выноса заболевания за пределы птицефабрики. Другие наоборот предполагают, что проведение иммунизации на птицефабрике в условиях наличия большой скученности птицы может способствовать «тихому» распространению вируса гриппа птиц, его мутации, и что самое опасное, болезнь может сочетаться с другими неопасными инфекциями, сопутствующей или вторичной бактериальной флорой, в результате чего повышается падеж птицы и увеличивается ее выбраковка [102].

Результаты проведенных нами исследований позволяют сделать вывод о необходимости вакцинации поголовья птиц при диагностировании

циркуляции вируса низкопатогенного гриппа H9N2 [91, 99, 111]. Выбор вакцины необходимо проводить только после генетического анализа изолятов циркулирующего вируса и сопоставления его с вариантами вируса, включенного в вакцину. Повышение эффективности вакцинации путем применения антистрессового литийсодержащего фармакологического средства СПАО-комплекс эффективно и экономически обосновано, но только при правильном выборе вакцины.

ВЫВОДЫ

1. На промышленных птицеводческих предприятиях Челябинской области в период с 2017 года по настоящее время регистрируются очаги низкопатогенного гриппа птиц с преимущественным выделением штамма H9N2 сублиний G1 и Y280.

2. Вспышка гриппа птиц среди родительского стада кур, зарегистрированная в условиях юга Челябинской области в период с 2017 по 2019 гг. характеризуется нарастанием титра антител к уровню начала регистрации инфекции в 37 раз, снижением коэффициента вариации в 12 раз. Клинические проявления включают непродолжительный отказ от корма в продромальный период, скученность, взъерошенное оперение, снижение продуктивности, яйценоскости; комплекс респираторных симптомов: чихание, хрипы, слезотечение, ларингит, трахеит, образование казеозных пробок в нижней части трахеи, удушье птицы, статистически выраженное снижение массы яиц и их деформация. Патологоанатомические изменения характеризуются поражением органов грудной и брюшной полости с признаками ассоциированного течения и наличия секундарных инфекций в виде гидроперикардита, спленита, полосчатых кровоизлияний на слизистой оболочке железистого желудка, катарально-геморрагического энтероколита, кровоизлияний в илиоцекальных железах, сальпингита, желточного перитонита. Экономический ущерб в расчете на одну стандартную партию 45000 голов взрослой птицы родительского стада составляют в среднем 29740130 руб.

3. Применение вакцины, включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, в условиях племенного репродуктора, расположенного на юге Челябинской области, не обеспечило необходимый уровень иммунного ответа - титр антител соответствовал положительному значению на уровне 68-78 % и коэффициент вариации от 49,91 % до 72,54 %. Иммунизации птиц в возрасте 2 и 35 дней с последующей ревакцинацией с применением вакцины, содержащей штамм

A/chicken/Syberia/03/2018 (H9N2) линии G1-like, позволила сформировать необходимый иммунный ответ у более чем 80 % поголовья птицы.

4. Обнаруженный низкий уровень формирования трансовариального иммунитета в 25 % исследуемых проб указывает на необходимость обязательной вакцинации ремонтных цыплят.

5. Сочетанное применение СПАО-комплекс и ацетилсалициловой кислоты не приводит к повышению токсичности и хорошо переносится цыплятами даже при применении в пятикратных и десятикратных дозах. Применение высоких доз СПАО-комплекс и препарата Паратерм не приводит к снижению массы тела и среднесуточных приростов. Обнаруженные изменения касаются отдельных биохимических показателей крови, указывающих на компенсаторный характер изменений, не связанных с острым токсическим действием препаратов. Снижение уровня мочевины и кальция в крови на 28,3% и 13,6 % при применении фармакологических средств в пятикратных терапевтических дозах может быть следствием поступления в организм большого количества органических кислот, входящих в состав СПАО-комплекс на фоне высоких доз ацетилсалициловой кислоты.

6. Разработанная схема профилактики вакцинальных стрессов, включающая применение фармакологических средств СПАО-комплекс и Паратерм позволила повысить среднее значение титров антител на 20,25 % и индекс вакцинации на 9,32 %, однако, это не оказало существенного влияния на повышение эффективности иммунизации вакциной, включающей штамм A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like.

7. Филогенетический анализа изолятов вируса показал, что на предприятии циркулируют варианты H9N2 A/chicken/Russia/D5167-1-2/2020 и A/chicken/Russia/D5167-2-3/2020, они представляют одну G1-подобную линию вместе со всеми ближневосточными и некоторыми азиатскими вирусами. В связи с обнаруженным генетическим несоответствием эффективность вакцинации, препаратом, содержащим штамм сублинии

Y280-like, была недостаточной для обеспечения высокой защиты поголовья от циркулирующего на предприятии вируса.

8. При использовании вакцины, включающей вариант штамм A/chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, в сравнении со штаммом A/chicken/Amursky/03/12/H9N2 сублинии Y280-like, напряженность иммунитета у птиц увеличивается в среднем на 45,2 %, однородность титров антител – на 24,8 %, достоверно снизилась смертность кур родительского стада на 64,0 %, увеличилась яйценоскость на 5,23 %, в период пика абсолютная яйценоскость повышается на 6,8 %.

9. При иммунизации вакциной, содержащей штамм A/ chicken /UAE/415/99 сублинии G1-like, разработанная схема профилактики стрессов повышает эффективность вакцинации. Применение витаминно-аминокислотного комплекса Астравит способствует усилению выработки антител на 51,67-51,62 %, усиливает однородность иммунитета на 7,5-41,99 %. Эффективность иммунного ответа в результате проведенной вакцинации на фоне применения СПАО-комплекс выше в среднем на 83,49 %, чем при применении Астравита, выбраковка курочек снижается в 3 раза до уровня 0,178 %. Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на каждые 100000 голов составила 2,9 руб. на 1 рубль затрат при применении Астравита и 7,83 руб. при использовании СПАО-комплекса.

10. При применении вакцины против гриппа птиц (H9N2), включающей штамм UAE/415/99 сублинии G1-like у петушков формирование иммунного ответа было выражено в большей степени, чем у курочек. Напряженность иммунитета выше на 7,79-49,04 % и выше однородности титров антител на 3,07-33,16 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. На предприятиях промышленного типа при наличии клинической картины и патологоанатомических изменений характерных для низкопатогенного гриппа птиц необходима лабораторная диагностика возбудителя серологическими методами в РТГА или РДП и ИФА согласно плану мониторинга ветеринарной безопасности (Приказ Минсельхоза России от 22 января 2016 г. № 22 «Об утверждении Правил осуществления мониторинга ветеринарной безопасности территории Российской Федерации»). При диагностировании варианта вируса H9N2 необходимо провести комплекс мероприятий, направленных на ликвидацию возбудителя, включающий обязательную вакцинацию. Выбор вакцины необходимо проводить согласно филогенетическому анализу изолятов возбудителя, вакцина должна включать подтип циркулирующего вируса и содержать варианты вируса наиболее близкие в генетическом отношении к циркулирующим вариантам. Использование вакцин с низкой степенью гомологии по отношению к циркулирующему вирусу может привести к клиническому заболеванию и усилить экскрецию вируса во внешнюю среду у вакцинированного поголовья при заражении, что дополнительно провоцирует появление новых вариантов вируса.

2. Для повышения эффективности вакцинации необходимо профилактировать развивающиеся в процессе вакцинации стрессы. Предлагаем применение через систему медикаторов фармакологического средства СПАО-комплекс дозе 185 мг/кг массы тела за три дня до вакцинации, в день вакцинации и в течение одного дня после её проведения.

3. Для оптимизации диагностики и разработки системы профилактических мероприятий и ликвидации низкопатогенного гриппа птиц разработан и утвержден «Регламент по диагностике, профилактике и ликвидации низкопатогенного гриппа птиц (H9N2) в условиях промышленных птицеводческих предприятия», который включает перечень

подробных методических рекомендаций и план оздоровления.

4. Разработчикам вакцин для повышения их эффективности рекомендуем включать все штаммы H9N2, циркулирующие на территории Российской Федерации, включая варианты вируса G1, Y280, Y439. Выбор вирусного штамма, который будет включен в состав вакцин для птиц, должен осуществляться на основе сравнительного анализа циркулирующих полевых штаммов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аминова, Э. М. Изучение активности специфического звена иммунной системы кур на фоне применения литийсодержащего фармакологического средства «СПАО-комплекс» / Э. М. Аминова, А. В. Мифтахутдинов. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы биотехнологии и ветеринарных наук: теория и практика : материалы национальной научной конференции Института ветеринарной медицины, Троицк, 27–28 июня 2019 года. – Троицк : Южно-Уральский государственный аграрный университет, 2019. – С. 7-13.

2. Анализ генетических свойств изолята вируса гриппа a/chicken/Chelyabinsk/30/2019 H9N2, выделенного на территории Челябинской области / Н. Г. Зиняков, О. С. Осипова, П. Б. Акшалова [и др.]. – DOI 10.29326/2304-196X-2019-4-31-49-53. – Текст : непосредственный // Ветеринария сегодня. – 2019. – № 4 (31). – С. 49-53.

3. Аносов, Д. Е. Стресс-протективные свойства фармакологического комплекса СПАО при переводе, вакцинации и спайкинге кур / Д. Е. Аносов, В. В. Пономаренко, А. В. Мифтахутдинов. – Текст : непосредственный // Advances in Agricultural and Biological Sciences. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 23-28.

4. Антистрессовая активность и эффективность применения фармакологического комплекса СПАО курам родительского стада / В. И. Фисинин, А. В. Мифтахутдинов, В. В. Пономаренко, Д. Е. Аносов. – Текст : непосредственный // Аграрный вестник Урала. – 2015. – № 12(142). – С. 54-58.

5. Артишевский, А. А. Гистология с техникой гистологических исследований : учебное пособие / А. А. Артишевский, А. С. Леонтьев, Б. А. Слука. – Минск : Высшая школа, 1999. – 240 с. – Текст : непосредственный.

6. Вакцины против гриппа птиц в птицеводстве / Л. В. Костина, А. Д. Забережный, Т. В. Гребенникова [и др.]. – DOI 10.18821/0507-4088-2017-62-

2-53-60. – Текст : непосредственный // Вопросы вирусологии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 53-60.

7. Варкентин, А. В. Низкопатогенный грипп птиц, вызванный вирусом подтипа H9. Обзор литературы / А. В. Варкентин, М. С. Волков, В. Н. Ирза. – Текст : непосредственный // Труды Федерального центра охраны здоровья животных. – 2014. – Т. 12. – С. 41-53.

8. Васильев, Ю. Ингибиторы нейраминидазы для специфической профилактики и терапии гриппозной инфекции / Ю. Васильев – Текст : непосредственный // Врач. – 2014. – № 2. – С. 17-19.

9. Васильев, Ю. М. Адьюванты гриппозных вакцин - современное состояние / Ю. М. Васильев – Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 1. – С. 100-110.

10. Васильев, Ю. М. Вакцины против вируса гриппа птиц / Ю. М. Васильев – Текст : непосредственный // Вопросы вирусологии. – 2008. – Т. 53, № 6. – С. 4-15.

11. Васильев, Ю. М. Иммуноадьювантные свойства препаратов на основе хитозана с различными физико-химическими свойствами при добавлении к инактивированной вакцине против вируса гриппа птиц / Ю. М. Васильев, О. С. Каширина, А. А. Турундаева. – Текст : непосредственный // Материалы конференций молодых ученых, 2008-2013 годы, г. Москва / Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова Российской академии медицинских наук. – Киров : Международный центр научно-исследовательских проектов, 2013. – С. 89-106.

12. Васильев, Ю. М. Получение инактивированной вакцины против вирусов гриппа птиц / Ю. М. Васильев, Ю. З. Гендон – Текст : непосредственный // Ветеринария. – 2010. – № 4. – С. 58-61.

13. Ветвицкая, А. Цыплят по осени считают: ситуация по высокопатогенному гриппу птиц сегодня / А. Ветвицкая. – Текст :

непосредственный // Эффективное животноводство. – 2020. – № 7 (164). – С. 8-9.

14. Ветеринарные правила лабораторной диагностики гриппа А птиц : приложение к приказу Минсельхоза России от 3 апреля 2006 года № 105. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901976707> (дата обращения: 12.08.2023). – Текст : электронный.

15. Ветеринарные правила осуществления профилактических, диагностических, ограничительных и иных мероприятий, установления и отмены карантина и иных ограничений, направленных на предотвращение распространения и ликвидацию очагов высокопатогенного гриппа птиц : утверждены приказом Минсельхоза России от 24 марта 2021 года № 158. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/603446871> (дата обращения: 12.08.2023). – Текст : электронный.

16. Вирус гриппа А в популяциях диких птиц юга Западной Сибири (2009-2010 гг.) / М. В. Сивай, К. А. Шаршов, А. В. Прокудин [и др.]. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2016. – № 1 (29). – С. 38-4.

17. Волков, М. Высоко- и низкопатогенный грипп птиц / М. Волков. – DOI 10.25701/ZZR.2021.97.56.003. – Текст : непосредственный // Животноводство России. – 2021. – № 6. – С. 17-22.

18. Волков, М. Высоко- и низкопатогенный грипп птиц / М. Волков. – DOI 10.25701/ZZR.2021.97.56.003. – Текст : непосредственный // Животноводство России. – 2021. – № S3. – С. 50-54.

19. Волков, М. С. О распространении вируса низкопатогенного гриппа А/Н9N2 в мире и на территории Российской Федерации. Проблемы искоренения болезни / М. С. Волков, А. В. Варкентин, В. Н. Ирза. – DOI 10.29326/2304-196X-2019-3-30-51-56. – Текст : непосредственный // Ветеринария сегодня. – 2019. – № 3 (30). – С. 51-56.

20. Волков, М. С. Особо опасные болезни – угроза промышленному птицеводству / М. С. Волков, Д. А. Лозовой, В. Н. Ирза. – Текст :

непосредственный // Аграрникъ. – 2018. – № 3 (83). – С. 28-31.

21. Волков, М. С. Эпизоотологические особенности и контроль гриппа птиц на территории Российской Федерации (2005-2021 гг.) : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Волков Михаил Сергеевич. – Владимир, 2022. – 428 с. – Текст : непосредственный.

22. Высокопатогенный грипп птиц в мире: стратегии вакцинации (обзор) / О. И. Захарова, О. А. Бурова, Н. Н. Торопова [и др.]. – DOI 10.30766/2072-9081.2022.23.3.295-306. – Текст : непосредственный // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2022. – Т. 23, № 3. – С. 295-306.

23. Гистологические изменения в головном мозге цыплят-бройлеров при низкопатогенном гриппе / И. Н. Громов, И. А. Субботина, М. А. Реутенко, Е. В. Коцюба. – Текст : непосредственный // Эколого-биологическое благополучие растительного и животного мира : тезисы докладов международной научно-практической конференции, Благовещенск, 20–21 октября 2022 года. – Благовещенск : Дальневосточный государственный аграрный университет, 2022. – С. 94.

24. Гистологические изменения у цыплят-бройлеров при низкопатогенном гриппе / И. Н. Громов, И. А. Субботина, Е. В. Коцюба, М. А. Реутенко. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. – 2022. – № 25-2. – С. 266-272.

25. Грипп птиц / В. Н. Ирза, Э. Д. Джавадов, И. М. Сажаев [и др.]. – Текст : непосредственный // БИО. – 2021. – № 1 (244). – С. 24-30.

26. Грипп птиц / В. Н. Ирза, Э. Д. Джавадов, О. Г. Петрова [и др.]. – Текст : непосредственный // БИО. – 2021. – № 2 (245). – С. 22-27.

27. Грипп птиц. Специфическая профилактика / А. В. Фролов, С. В. Панкратов, Т. Н. Рождественская [и др.]. – DOI 10.30917/АТТ-VK-1814-9588-2020-7-17. – Текст : непосредственный // Ветеринария и кормление. – 2020. – № 7. – С. 64-66.

28. Громов, И. Патоморфология и диагностика высоко- и

низкопатогенного гриппа птиц / И. Громов. – Текст : непосредственный // Ветеринарное дело. – Минск, 2021. – № 4. – С. 26-32.

29. Громов, И. Патоморфология и диагностика высоко- и низкопатогенного гриппа птиц / И. Громов // Ветеринарное дело (Минск). – 2021. – № 4. – С. 26-32. – EDN LYBGHK.

30. Громов, И. Птицеводство: принципы дифференциальной патоморфологической диагностики гриппа и болезни Ньюкасла / И. Громов, И. Субботина, Е. Коцюба. – Текст : непосредственный // Белорусское сельское хозяйство. – 2022. – № 2. – С. 46-51.

31. Джавадов, Э. Д. Вакцинация как основной фактор поддержания биобезопасности птицеводческих предприятий / Э. Д. Джавадов. – Текст : непосредственный // Организация системы контроля инфекционных болезней, применения антимикробных препаратов и выпуска безопасной продукции птицеводства : коллективная монография. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2018. – С. 149-166.

32. Джавадов, Э. Д. Особенности вакцинопрофилактики в промышленном птицеводстве / Э. Д. Джавадов, М. Е. Дмитриева. – Текст : непосредственный // Птица и птицепродукты. – 2011. – № 5. – С. 37-39.

33. Джавадов, Э. Д. Патогены у птиц: меры борьбы и профилактики / Э. Д. Джавадов. – Текст : непосредственный // Ветеринария и кормление. – 2008. – № 3. – С. 7-8.

34. Дихтярук, И. Н. Влияние антистрессовой терапии на напряженность иммунитета против болезни Ньюкасла у кур яичного направления продуктивности / И. Н. Дихтярук. – Текст : непосредственный // Использование современных технологий в сельском хозяйстве и пищевой промышленности : материалы международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых / ФГБОУ ВО «Донской государственной аграрный университет». – пос. Персиановский, 2020. – С. 375-380.

35. Дихтярук, И. Н. Экономическая эффективность применения СПАО-комплекс на фоне вакцинации кур яичного направления продуктивности / И. Н. Дихтярук. – Текст : непосредственный. // Молодые исследователи агропромышленного и лесного комплексов – регионам : сборник научных трудов по результатам работы V международной молодежной научно-практической конференции / ФГБОУ ВО «Вологодская государственная молочнохозяйственная академия им. Н.В. Верещагина». – Вологда ; Молочное : Вологодская ГМХА, 2020. – Том 3, часть 2 : Биологические науки. – С. 54-59.

36. Дихтярук, И. Н. Эффективность антистрессовой терапии при вакцинации кур яичного направления продуктивности / И. Н. Дихтярук, А. В. Мифтахутдинов. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы биотехнологии и ветеринарных наук: теория и практика : материалы национальной научной конференции Института ветеринарной медицины, Троицк, 16–20 марта 2020 года. – Троицк : Южно-Уральский государственный аграрный университет, 2020. – С. 37-43.

37. Дихтярук, И.Н. Влияние антистрессового фармакологического комплекса «СПАО» на эффективность профилактической иммунизации кур против болезни Ньюкасла / Мифтахутдинов А.В., Дихтярук И.Н. // Аграрная наука. – 2020. – № 3. – С. 13-16.

38. Донник, И. М. Динамика напряженности поствакцинального иммунитета у экспериментальной птицы при гриппе А / И. М. Донник, Е. Н. Шилова. – Текст : непосредственный // Ветеринария Кубани. – 2009. – № 3. – С. 2-3.

39. Донник, И. М. Мониторинг специфической профилактики гриппа А / И. М. Донник, Е. Н. Шилова. – Текст : непосредственный // Ветеринария. – 2009. – № 7. – С. 6-8.

40. Донник, И. М. Сравнительная оценка эффективности разных вакцин против гриппа птиц у экспериментальной птицы / И. М. Донник, Е. Н. Шилова, В. А. Михляев. – Текст : непосредственный // Аграрный вестник

Урала. – 2009. – № 9 (63). – С. 74-76.

41. Енгашев, С. В. Влияние материнского иммунитета на эффективность вакцинации цыплят против гриппа птиц / С. В. Енгашев, А. А. Гусев, В. А. Бабак – Текст : непосредственный // Ветеринария. – 2022. – № 9. – С. 10-12. – DOI 10.30896/0042-4846.2022.25.9.10-12.

42. Журавель, Н. А. Моделирование алгоритма экономической оценки мероприятий по внедрению антистрессовой терапии в промышленное птицеводство в условиях цифровизации / Н. А. Журавель, А. В. Мифтахутдинов, В. В. Журавель. – Текст : непосредственный // Экономика знаний: теория, практика, перспективы развития : сборник материалов Международной научно-практической конференции, посвященной 50-летнему юбилею института, Донецк, 25 октября 2019 года. – Донецк : Институт экономических исследований, 2020. – С. 863-871.

43. Журавель, Н. А. Особенности определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий, направленных на профилактику стресса у цыплят-бройлеров на предубойном этапе / Н. А. Журавель, А. В. Мифтахутдинов. – Текст : непосредственный // АПК России. – 2017. – Т. 24, № 3. – С. 747-753.

44. Журавель, Н. А. Особенности расчета экономической эффективности ветеринарных мероприятий, включающих вакцинацию кур-несушек / Н. А. Журавель, А. В. Мифтахутдинов. – Текст : непосредственный // Современное состояние, традиции и инновационные технологии в развитии АПК : материалы международной научно-практической конференции в рамках XXVIII Международной специализированной выставки «Агрокомплекс-2018», Уфа, 14–16 марта 2018 года / Башкирский государственный аграрный университет. – Уфа : Башкирский государственный аграрный университет, 2018. – С. 88.

45. Журавель, Н. А. Цифровизация методологии экономической оценки внедрения инновационных методов и средств ветеринарного применения в птицеводство / Н. А. Журавель, А. В. Мифтахутдинов. – Текст :

непосредственный // Достижения науки и техники АПК. – 2019. – Т. 33, № 11. – С. 91-94.

46. Журавель, Н. А. Экономическая эффективность фармакологической профилактики стрессов при выращивании ремонтного молодняка и содержания родительского стада кур мясного направления продуктивности / Н. А. Журавель, Д. Е. Аносов, А. В. Мифтахутдинов. – Текст : непосредственный // Достижения науки и техники АПК. – 2017. – Т. 31, № 1. – С. 44-48.

47. Изучение динамики иммунного ответа после применения экспериментальной вакцины против гриппа и Ньюкаслской болезни птиц / А. С. Иголкин, М. А. Циванюк, Т. Б. Манин [и др.] – Текст : непосредственный // Ветеринарная патология. – 2007. – № 4(23). – С. 152-154..

48. Изучение иммунного ответа цыплят после экспериментального заражения изолятами вируса гриппа птиц А/Н9N2 / О. С. Осипова, М. А. Волкова, С. В. Фролов [и др.] – Текст : непосредственный // Ветеринария сегодня. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 70-76. – DOI 10.29326/2304-196X-2022-11-1-70-76.

49. Изучение иммуногенной активности инактивированной вакцины против гриппа птиц / С. В. Фролов, Т. Б. Манин, А. В. Борисов [и др.]. – Текст : непосредственный // Труды Федерального центра охраны здоровья животных. – 2007. – Т. 5. – С. 138-143.

50. Изучение иммуногенных свойств экспериментальной ассоциированной вакцины против гриппа птиц (H9N2) и ньюкаслской болезни инактивированной эмульгированной / А. В. Варкентин, М. С. Волков, И. А. Чвала [и др.]. – Текст : непосредственный // Достижения молодых ученых в ветеринарную практику : материалы IV Международной научной конференции, посвященной 55-летию аспирантуры ФГБУ «ВНИИЗЖ», Владимир, 06 декабря 2016 года. – Владимир : Федеральное государственное учреждение «Федеральный центр охраны здоровья животных», 2016. – С. 34-38.

51. Изучение протективной активности инактивированной вакцины из Изучение протективной активности инактивированной вакцины из низкопатогенного вируса гриппа подтипа Н9 в отношении вируса высокопатогенного гриппа подтипа Н5 / А. В. Варкентин, М. С. Волков, Д. Л. Долгов, В. Н. Ирза. – Текст : непосредственный // Труды Федерального центра охраны здоровья животных. – 2018. – Т. 16. – С. 335-345.

52. Инструкция по ветеринарному применению вакцины «АВИВАК-НБ+ГП-Н9» : номер регистрационного удостоверения 29-1-19.21-4785№ПВР-1-19.21/03668. – URL: http://www.avivac.com/files/Ins_INFND.pdf (дата обращения: 15.10.2023). – Текст : электронный.

53. Инструкция по ветеринарному применению вакцины «АВИВАК-НБ+ГП-Н9-ПНЕВМО» : номер регистрационного удостоверения 29-1-14.23-4991№ПВР-1-14.23/03814 от 17.05.23. – Текст : электронный // Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» : сайт. – URL: <https://www.vidal.ru/veterinar/avivak-nbgn-n9pnevmo-31302> (дата обращения: 15.10.2023).

54. Инструкция по ветеринарному применению вакцины «ВНИИЗЖ-АвиФлуВак» : регистрационное удостоверение 12-1-20.22-4907№ПВР-1-20.22/03746. – URL: <https://shop.arriah.ru/upload/iblock/ed2/1eqcrdl00ytfqjxwj09bker81jskwo8o.pdf> (дата обращения: 15.10.2023). – Текст : электронный.

55. Инструкция по ветеринарному применению вакцины «ГриппарМ» : регистрационный номер 02-1-20.23-5007№ПВР-1-20.23/03827 от 24.07.23. – Текст : электронный // Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» : сайт. – URL: <https://www.vidal.ru/veterinar/gripparm-31314> (дата обращения: 15.10.2023).

56. Инструкция по ветеринарному применению вакцины ассоциированной против гриппа птиц (H9N2) и ньюкаслской болезни инактивированной эмульсионной : регистрационный номер 12-1-2.20-4612№ПВР-1-13.14/03099 от 02.12.2020. – URL: <https://xn-->

80ajgpcpbhkds4a4g.xn--p1ai/vetpreps_instructions/4612.pdf (дата обращения: 15.10.2023). – Текст : электронный.

57. Инструкция по ветеринарному применению вакцины против гриппа птиц инактивированной эмульгированной ФЛУ ПРОТЕКТ Н5 : номер регистрационного удостоверения 05-1-11.12-2597№ПВР-1-3.5/01518 от 09.09.21. – URL: <https://www.stavbio.ru/files/flu-protekt-n5.pdf> (дата обращения: 15.10.2023). – Текст : электронный.

58. Инструкция по ветеринарному применению вакцины против гриппа птиц инактивированной эмульгированной : регистрационный номер 02-1-21.22-4909№ПВР-1-21.22/03748 от 08.08.2022. – Текст : электронный // Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» : сайт. – URL: <https://www.vidal.ru/veterinar/vaktsina-protiv-grippa-ptits-inaktivirovannaya-emulgirovannaya-31236> (дата обращения: 15.10.2023).

59. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата Вирсин 276 : регистрационный номер 376-1-22.23-5012№ПВИ-1-22.23/05990 от 02.08.2023. – Текст : электронный // Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» : сайт. – URL: <https://www.vidal.ru/veterinar/virsin-276-31312> (дата обращения: 15.10.2023).

60. Инструкция по применению вакцины против гриппа птиц (H9) инактивированной эмульгированной : номер регистрационного удостоверения 12-1-13.14-2469№ПВР-1-13.14/03103 от 20.01.15. – URL: <https://shop.arriah.ru/upload/iblock/0df/0df5260cb9665aa12cc0717dad9d3b9e.pdf> (дата обращения: 15.10.2023). – Текст : электронный.

61. Ирза, В. Н. Ситуация по особо опасным вирусным болезням в промышленном птицеводстве Российской Федерации / В. Н. Ирза, М. С. Волков, А. В. Варкентин. – Текст : непосредственный // Птица и птицепродукты. – 2020. – № 2. – С. 50-52.

62. Ирза, В. Н. О текущей панзоотии высокопатогенного гриппа птиц / В. Н. Ирза, М. С. Волков, А. В. Варкентин. – Текст : непосредственный // Эффективное животноводство. – 2022. – № 5 (180). – С. 85-86.

63. Кавтарашвили, А. Ш. Физиология и продуктивность птицы при стрессе (обзор) / А. Ш. Кавтарашвили, Т. Н. Колокольникова. – Текст : непосредственный // Сельскохозяйственная биология. – 2010. – Т. 45, № 4. – С. 25-37.

64. Клинический случай низкопатогенного гриппа птиц H9N2 на птицефабрике яичного направления / А. В. Варкентин, В. Н. Ирза, М. С. Волков, Л. А. Демченко. – Текст : непосредственный // Птица и птицепродукты. – 2020. – № 3. – С. 10-13.

65. Кодекс здоровья наземных животных. Том 1. Общие положения / Всемирная организация здоровья животных. – 28-е изд. – Paris, 2019. – URL: https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/oie/oie_terrestrial_code_g_t1.pdf (дата обращения: 22.08.2023). – Текст : электронный.

66. Кодекс здоровья наземных животных. Том 2. Рекомендации по болезням Списка МЭБ и другим важным для международной торговли болезням / Всемирная организация здоровья животных. – 28-е изд. – Paris, 2019. – URL: https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/oie/oie_terrestrial_code_g_t2.pdf (дата обращения: 22.08.2023). – Текст : электронный.

67. Козлова, С. В. К вопросу о трансвариальном иммунитете / С. В. Козлова. – Текст : непосредственный // Сборник статей «Современные направления развития науки в животноводстве и ветеринарной медицине», посвященной 60-летию кафедры Технологии производства и переработки продуктов животноводства и 55-летию кафедры Иностранных языков (25 апреля 2019 года) / ФГБОУ ВО «Государственный аграрный университет Северного Зауралья». – Тюмень, 2019. – С. 117-121.

68. Козлова, С. В. Трансвариальная передача специфических антител / С. В. Козлова. – Текст : непосредственный // Аграрная наука и образование Тюменской области: связь времен : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 140-летию Тюменского реального училища, 60-летию Тюменского государственного сельскохозяйственного института, Тюмень, 6–7 июня 2019 года. – Тюмень : Государственный

аграрный университет Северного Зауралья, 2019. – С. 91-98.

69. Концептуальные вопросы отбора проб для лабораторной диагностики высокопатогенного гриппа птиц / Т. В. Михалева, Т. Ю. Беспалова, С. Г. Дресвянникова, Г. А. Джаилиди. – Текст : непосредственный // Ветеринария. – 2020. – № 9. – С. 11-14.

70. Коррекция развития теплового стресса у цыплят-бройлеров в комплексе ветеринарно-санитарных мероприятий, применяемых на птицефабрике промышленного типа / А. В. Мифтахутдинов, Э. Р. Сайфульмулюков, С. Г. Дорофеева, Д. Е. Аносов. – Текст : непосредственный // Аграрная наука. – 2022. – № 7-8. – С. 49-54.

71. Коцюба, Е. В. Патоморфология сердечно-сосудистой системы цыплят-бройлеров при низкопатогенном гриппе / Е. В. Коцюба. – Текст : непосредственный // Студенты – науке и практике АПК : материалы 107-й Международной научно-практической конференции студентов и магистрантов, Витебск, 20 мая 2022 года. – Витебск : Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2022. – Часть 1. – С. 200-202.

72. Коцюба, Е. В. Структурные изменения в нервной системе цыплят-бройлеров при низкопатогенном гриппе и ньюкаслской болезни / Е. В. Коцюба. – Текст : непосредственный // Студенты – науке и практике АПК : материалы 107-й Международной научно-практической конференции студентов и магистрантов, Витебск, 20 мая 2022 года. – Витебск : Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2022. – Часть 1. – С. 202-203.

73. Курченко, Г. А. Выделение и патотипирование вирусов гриппа птиц H9N2, циркулирующих в популяциях с.-х. птицы в Индии / Г. А. Курченко. – Текст : непосредственный // Ветеринария. Реферативный журнал. – 2009. – № 2. – С. 428.

74. Курченко, Г. А. Молекулярная характеристика низкопатогенных вирусов гриппа птиц, выделенных из продуктов питания, импортированных в

Сингапур / Г. А. Курченко. – Текст : непосредственный // Пищевая и перерабатывающая промышленность. Реферативный журнал. – 2010. – № 4. – С. 929.

75. Макеева, Ю. В России обсуждается изменение стратегии вакцинации промышленного поголовья на птицефабриках / Ю. Макеева. – Текст : электронный // Ветеринария и жизнь : информационный портал и газета. – URL: <https://vetandlife.ru/sobytiya/v-rossii-obsuzhdaetsya-izmenenie-strategii-vakcinacii-promyshlennogo-pogolovya-na-pticefabrikah/>. – Дата публикации: 19.09.2022.

76. Меркулов, Г. А. Курс патологогистологической техники / Г. А. Меркулов. – 5-е изд., испр. и доп. – Ленинград : Медицина, 1969. – 423 с. : ил. – Текст : непосредственный.

77. Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий : утверждена Департаментом ветеринарии Минсельхозпрода РФ 21 февраля 1997 г. – Текст : непосредственный // Ветеринарное законодательство / под ред. В. М. Авилова. – Москва : Росзоветснабпром, 2000. – Том 1. – С. 293-326.

78. Мифтахутдинов, А. В. Влияние антистрессового фармакологического комплекса «СПАО» на эффективность профилактической иммунизации кур против болезни Ньюкасла / А. В. Мифтахутдинов, И. Н. Дихтярук. – Текст : непосредственный // Аграрная наука. – 2020. – № 3. – С. 13-16.

79. Мифтахутдинов, А. В. Инновационные решения проведения экономического анализа внедряемых методов и средств ветеринарного назначения в производство продукции птицеводства в условиях цифровизации / А. В. Мифтахутдинов, Н. А. Журавель, В. В. Журавель. – Текст : непосредственный // Инновации и современные технологии в производстве и переработке сельскохозяйственной продукции : сборник статей по материалам Всероссийской (национальной) научно-практической конференции, Курган, 20 января 2022 года. – Курган : Курганская

государственная сельскохозяйственная академия им. Т.С. Мальцева, 2022. – С. 154-157.

80. Мифтахутдинов, А. В. Оценка влияния антистрессовых фармакологических средств на серологический статус при профилактике теносеновита кур / А. В. Мифтахутдинов, Н. А. Журавель, В. В. Пономаренко. – Текст : непосредственный // Российская сельскохозяйственная наука. – 2021. – № 4. – С. 60-64.

81. Мифтахутдинов, А. В. Разработка и испытание антистрессовых фармакологических средств для повышения иммунологической эффективности вакцинопрофилактики кур / А. В. Мифтахутдинов, Э. М. Аминева. – Текст : непосредственный // АПК России. – 2019. – Т. 26, № 5. – С. 857-863.

82. Мифтахутдинов, А. В. Тепловой и транспортный стресс в промышленном птицеводстве: проблемы и решение / А. В. Мифтахутдинов, Э. Р. Сайфульмулюков, Т. А. Пономарева. – DOI 10.31857/S2500262722040111. – Текст : непосредственный // Российская сельскохозяйственная наука. – 2022. – № 4. – С. 60-65.

83. Мониторинг низкопатогенного штамма гриппа птиц подтипа H9 / О. С. Осипова, М. А. Волкова, Д. Б. Андрейчук, И. А. Чвала. – Текст : непосредственный // Научные основы производства и обеспечения качества биологических препаратов : материалы Международной практической конференции, посвященной 100-летию Армавирской биофабрики, Армавир, 20–21 августа 2021 года. – Армавир : Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности, 2021. – С. 69-73.

84. Никитин, И. Н. Формирование алгоритма определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий, включающих вакцинацию цыплят-бройлеров / И. Н. Никитин, Н. А. Журавель, А. В. Мифтахутдинов. – Текст : непосредственный // АПК России. – 2022. – Т. 29, № 3. – С. 374-379.

85. Новикова, М. В. Изучение первичной структуры генома изолятов вируса высокопатогенного гриппа птиц А/Н5N1, выделенных на территории Российской Федерации : специальность 06.02.02 «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Новикова Мария Викторовна. – Покров, 2012. – 205 с. – Текст : непосредственный.

86. Обзор эпидемиологической ситуации по высокопатогенному вирусу гриппа птиц в России в 2018 г / В. Ю. Марченко, Н. И. Гончарова, В. А. Евсеенко [и др.]. – DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-42-49. – Текст : непосредственный // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – № 1. – С. 42-49.

87. Обзор эпизоотологической ситуации по высокопатогенному вирусу гриппа птиц в России в 2019 г / В. Ю. Марченко, Н. И. Гончарова, Т. N. Tran [и др.]. – DOI 10.21055/0370-1069-2020-2-31-37. – Текст : непосредственный // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 2. – С. 31-37.

88. Обзор эпизоотологической ситуации по высокопатогенному гриппу птиц в России в 2020 г / В. Ю. Марченко, Н. И. Гончарова, Е. В. Гаврилова [и др.]. – DOI 10.21055/0370-1069-2021-2-33-40. – Текст : непосредственный // Проблемы особо опасных инфекций. – 2021. – № 2. – С. 33-40.

89. Обзор эпизоотологической ситуации по высокопатогенному гриппу птиц в России и мире в 2022 г / В. Ю. Марченко, С. В. Святченко, Г. С. Онхонова [и др.]. – DOI 10.21055/0370-1069-2023-1-48-55. – Текст : непосредственный // Проблемы особо опасных инфекций. – 2023. – № 1. – С. 48-55.

90. Опыт профилактики теплового стресса у кур-несушек / И. А. Посохова, С. И. Перекотий, Е. Ю. Чернякова, Ю. В. Козлов. – Текст : непосредственный // Научное обеспечение агропромышленного комплекса : сборник статей по материалам 76-й научно-практической конференции студентов по итогам НИР за 2020 год, Краснодар, 10–30 марта 2021 года. –

Краснодар : Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина, 2021. – Часть 1. – С. 216-218.

91. Оценка иммуногенности масляного адьюванта АБ-М4 на примере вакцины против гриппа птиц / Ю. А. Глушенкова, Е. В. Сусский, В. Е. Михеев [и др.]. – DOI 10.47804/978-5-89904-0290_2021_126. – Текст : непосредственный // Научные основы производства и обеспечения качества биологических препаратов : материалы Международной практической конференции, посвященной 100-летию Армавирской биофабрики, Армавир, 20–21 августа 2021 года. – Армавир : Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности, 2021. – С. 126-131.

92. Патент № 2350350 С1 Российская Федерация, МПК А61К 39/145, С12N 7/00, А61Р 31/16. Вакцина против гриппа птиц инактивированная эмульгированная ФЛУ ПРОТЕКТ Н5 и способ профилактики гриппа птиц : № 2007123402/13 : заявл. 22.06.2007 : опубл. 27.03.2009 / Д. К. Львов, Т. И. Алипер, П. Г. Дерябин [и др.]. – 9 с. – Текст : непосредственный.

93. Патент № 2383357 С1 Российская Федерация, МПК А61К 39/145. Способ профилактики гриппа А птиц : № 2008138270/13 : заявл. 26.09.2008 : опубл. 10.03.2010 / В. Н. Смирнов, М. М. Зубаиров, Е. В. Чуфарова [и др.] ; заявитель ГНУ ВНИИ ветеринарной вирусологии и микробиологии. – 4 с. – Текст : непосредственный.

94. Патент № 2408370 С2 Российская Федерация, МПК А61К 31/14, А61К 39/17, А61К 39/145. Способ вакцинации птицы против гриппа : № 2009114430/15 : заявл. 17.04.2009 : опубл. 10.01.2011 / К. В. Прибыткова, О. В. Попова, Г. Н. Кузьмин [и др.] ; заявитель Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Воронежский государственный аграрный университет имени К. Д. Глинки (ФГОУ ВПО ВГАУ). – 6 с. – Текст : непосредственный.

95. Патент № 2761514 С1 Российская Федерация, МПК А61D 99/00. Средство для коррекции теплового стресса при транспортировке птицы в

предубойный период : № 2021109413 : заявл. 05.04.2021 : опубл. 09.12.2021 / Е. А. Мифтахутдинова, А. В. Мифтахутдинов, Э. Р. Сайфульмулюков [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный аграрный университет». – 9 с. – Текст : непосредственный.

96. Патологоанатомическая диагностика болезней птиц / А. В. Акулов, В. М. Апатенко, Б. Ф. Бессарабов [и др.] ; под ред. В. П. Шишкова. – Москва : Колос, 1978. – 440 с. : ил. – Текст : непосредственный.

97. Печенкина, А. А. Грипп птиц: история, возбудитель, эпидемиология / А. А. Печенкина. – Текст : непосредственный // Вестник современных исследований. – 2020. – № 5-1 (35). – С. 16-20.

98. Пономаренко, В. В. Оценка сравнительного воздействия СПАО-комплекс и цитрата лития на показатели вакцинального иммунитета кур / В. В. Пономаренко. – Текст : непосредственный // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки : материалы международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, Троицк, 16–17 декабря 2015 года. – Троицк : Южно-Уральский государственный аграрный университет, 2016. – Секция 1. – С. 178-181.

99. Поствакцинальный иммунитет к гриппу птиц у гусей / А. В. Варкентин, А. В. Фролов, М. А. Циванюк [и др.]. – Текст : непосредственный // Ветеринария. – 2009. – № 3. – С. 25-27.

100. Правила осуществления мониторинга ветеринарной безопасности территории Российской Федерации : утверждены Приказом Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 22 января 2016 года № 22. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/420336883> (дата обращения: 18.10.2023). – Текст : электронный

101. Проблема потенциального распространения гриппа птиц в Российской Федерации / Э. Д. Джавадов, А. В. Дегтярева, Н. В. Тарлавин [и др.]. – Текст : непосредственный // Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны : материалы XI международной

научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Санкт-Петербург, 24–25 ноября 2022 года. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2022. – С. 138-139.

102. Проведение профилактической вакцинации поголовья птицы (родительского стада) на промышленных птицеводческих предприятиях против низкопатогенного гриппа птиц типа А в Кемеровской области - Кузбассе / С. Г. Лысенко, А. А. Завьялов, А. Н. Миронов, В. А. Плешков. – DOI 10.55934/2587-8824-2023-30-3-404-409. – Текст : непосредственный // АПК России. – 2023. – Т. 30, № 3. – С. 404-409.

103. Радыгин, М. А. Особенности высокопатогенных штаммов вируса гриппа домашних кур и диких птиц / М. А. Радыгин, Е. К. Дылева. – Текст : непосредственный // Научные труды студентов Ижевской ГСХА : сборник. – Ижевск : Ижевская государственная сельскохозяйственная академия, 2022. – Том 1 (14). – С. 730-734.

104. Роль гистологического исследования в диагностике низкопатогенного гриппа у цыплят-бройлеров / И. Н. Громов, И. А. Субботина, Е. В. Коцюба [и др.]. – Текст : непосредственный // Перспективы развития современной ветеринарной науки : сборник научных трудов по итогам Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию Прикаспийского зонального научно-исследовательского ветеринарного института - филиал ФГБНУ «ФАНЦ РД», Махачкала, 22–23 сентября 2022 года / Прикаспийский зональный НИВИ - филиал ФГБНУ «ФАНЦ РД». – Махачкала : Издательство АЛЕФ, 2022. – С. 167-173.

105. Садовников, Н. В. Лабораторная диагностика и вакцинопрофилактика гриппа птиц / Н. В. Садовников, И. М. Шараевская. – Текст : непосредственный // Аграрный вестник Урала. – 2016. – № 11 (153). – С. 56-61.

106. Свидетельство о государственной регистрации программы для

ЭВМ № 2018618108 Российская Федерация. Программа «Экономическая оценка внедрения новых методов и средств ветеринарного назначения в промышленное птицеводство» : № 2018615635 : заявл. 31.05.2018 : опубл. 09.07.2018 / Н. А. Журавель, Е. С. Комарова, Е. В. Тимошенкова, А. В. Мифтахутдинов ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный аграрный университет» . – Текст : непосредственный.

107. Современные технологии производства вакцин против инфекционных болезней птиц / А. М. Румянцев, А. В. Сидорин, Е. В. Самбук, М. В. Падкина. – DOI 10.17816/ecogen71021. – Текст : непосредственный // Экологическая генетика. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 241-262.

108. Создание универсальной антигенной детерминанты для вакцины против вируса гриппа птиц / Т. И. Манухова, Е. А. Евтушенко, Н. А. Никитин, О. В. Карпова. – Текст : непосредственный // Биотехнология: состояние и перспективы развития : материалы международного конгресса, Москва, 25–27 февраля 2019 года. – Москва : Русские Экспо Дни Групп, 2019. – Выпуск 17. – С. 188-190.

109. Сосипаторова, В. Ю. Биологические свойства вируса гриппа А/Н5N1 при экспериментальном заражении птиц : специальность 03.02.02 «Вирусология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Сосипаторова Виктория Юрьевна, 2018. – 132 с. – Текст : непосредственный.

110. Сохранение производственных показателей у цыплят-бройлеров в условиях теплового стресса / Г. Ю. Бабин, Т. В. Полуночкина, С. Г. Дорофеева [и др.]. – DOI 10.32634/0869-8155-2022-355-1-19-23. – Текст : непосредственный // Аграрная наука. – 2022. – № 1. – С. 19-23.

111. Специфическая профилактика гриппа птиц / А. В. Фролов, С. Н. Норкина, Т. Н. Рождественская, С. В. Панкратов. – Текст : непосредственный // Сборник статей Научно-практической конференции «Современные научные разработки и передовые технологии для промышленного

птицеводства», Санкт-Петербург, 12–14 июля 2023 года. – Санкт-Петербург : Медиапаяир, 2023. – С. 44-48.

112. Сравнение иммуногенной активности вакцин против низкопатогенного гриппа птиц подтипа H9N2, изготовленных на основе вирусов генетических линий G1 и Y280 / С. В. Фролов, Л. О. Щербакова, Н. В. Мороз [и др.]. – DOI 10.29326/2304-196X-2021-3-38-224-229. – Текст : непосредственный // Ветеринария сегодня. – 2021. – № 3 (38). – С. 224-229.

113. Структурные нарушения в сердечно-сосудистой системе птиц при низкопатогенном гриппе / И. Н. Громов, И. А. Субботина, М. А. Реутенко, Е. В. Коцюба. – Текст : непосредственный // Эколого-биологическое благополучие растительного и животного мира : тезисы докладов международной научно-практической конференции, Благовещенск, 20–21 октября 2022 года. – Благовещенск : Дальневосточный государственный аграрный университет, 2022. – С. 96.

114. Сюрин, В. Н. Диагностика вирусных болезней животных : справочник / В. Н. Сюрин, Р. В. Белоусова, Н. В. Фомина. – Москва : Агропромиздат, 1991. – 528 с. : ил. – Текст : непосредственный.

115. Технологические решения для осуществления цифрового взаимодействия при ветеринарном обслуживании промышленного птицеводства / Н. А. Журавель, А. В. Мифтахутдинов, А. С. Мижевикина, В. В. Журавель. – Текст : непосредственный // Ветеринарные и биологические науки – агропромышленному комплексу России : материалы Международной научно-практической конференции Института ветеринарной медицины, Троицк, 10–12 ноября 2021 года. – Челябинск : Южно-Уральский государственный аграрный университет, 2021. – С. 88-92.

116. Фисинин, В. И. Методология определения эффективности внедрения новых ветеринарных методов и средств в птицеводстве / В. И. Фисинин, Н. А. Журавель, А. В. Мифтахутдинов. – Текст : непосредственный // Ветеринария. – 2018. – № 6. – С. 14-20.

117. Фисинин, В. И. Эффективная защита от стрессов в птицеводстве:

от витаминов к витагенам / В. И. Фисинин, П. Сурай. – Текст : непосредственный // Птица и птицепродукты. – 2011. – № 5. – С. 23-26.

118. Фомина, Н. В. Анализ нуклеотидной последовательности гена гемагглютинаина корейских изолятов вируса гриппа птиц H9N2 и оценка уровня патогенности изолята MS96. (Южная Корея. США) / Н. В. Фомина. – Текст : непосредственный // Ветеринария. Реферативный журнал. – 2003. – № 4. – С. 1224.

119. Хитозан как адъювант для инактивированных вакцин против вирусов гриппа птиц / Ю. З. Гендон, Ю. М. Васильев, С. Г. Маркушин [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 2. – С. 40-47.

120. Черникова, М. И. Вакцины против гриппа с иммуноадъювантами: данные прямых сравнительных исследований / М. И. Черникова, Ю. М. Васильев. – Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – № 5. – С. 88-102.

121. Шастин, П. Н. Опыт ликвидации высокопатогенного гриппа птиц в Республике Татарстан / П. Н. Шастин, Е. Н. Трофимова. – DOI 10.31588/2413-4201-1883-243-3-284-289. – Текст : непосредственный // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2020. – Т. 243, № 3. – С. 284-289.

122. Экономическая эффективность мероприятий по вакцинации птицы против реовирусной инфекции на фоне антистрессовой терапии / А. В. Мифтахутдинов, Н. А. Журавель, И. Н. Дихтярук, В. В. Пономаренко. – Текст : непосредственный // АПК России. – 2020. – Т. 27, № 3. – С. 537-545.

123. A Global Perspective on H9N2 Avian Influenza Virus / Peacock T., James J., Sealy J. E., Iqbal M. – Text : electronic // Viruses. – 2019. – Vol. 11 (7). – P. 620. – URL: <https://doi.org/10.3390/v11070620> (дата обращения: 11.09.2023).

124. Assessment of national strategies for control of high-pathogenicity avian influenza and low-pathogenicity notifiable avian influenza in poultry, with

emphasis on vaccines and vaccination / D. E. Swayne, G. Pavade, K. Hamilton, B. Vallat, K. Miyagishima. – Text : direct // Rev. Sci. Tech. – 2011. – Vol. 30 (3). – P. 839-870.

125. Avian influenza A (H9N2): computational molecular analysis and phylogenetic characterization of viral surface proteins isolated between 1997 and 2009 from the human population / A. M. Butt, S. Siddique, M. Idrees, Y. Tong. – Text : electronic // Virology Journal. – 2010. – Vol. 7. – URL: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-7-319> (дата обращения: 12.11.2023).

126. Avian influenza H9N2 subtype in Ghana: Virus characterization and evidence of co-infection / Awuni J. A., Bianco A., Dogbey O. J. [et al.]. – Text : direct // Avian pathology : journal of the W.V.P.A. – 2019. – Vol. 48 (5). – P. 470-476.

127. Avian influenza vaccines: a practical review in relation to their application in the field with a focus on the Asian experience / M. Peyre, G. Fusheng, S. Desvaux, F. Roger. – Text : direct // Epidemiology and Infection. – 2009. – 137 (1). – P. 1-21.

128. Avian influenza vaccines: a practical review in relation to their application in the field with a focus on the Asian experience / Eyre M., Fusheng G., Desvaux S., Roger F. – Text : electronic // Epidemiology and Infection. – 2009. – Vol. 137 (1). – P. 1-21. – URL: <https://doi.org/10.1017/S0950268808001039> (дата обращения: 12.10.2023).

129. Characterization of the pathogenicity of members of the newly established H9N2 influenza virus lineages in Asia / Y. J. Guo, S. Krauss, D. A. Senne [et al.]. – Text : direct // Virology. – 2000. – Vol. 267. – P. 279-288.

130. Chronic heat stress weakened the innate immunity and increased the virulence of highly pathogenic avian influenza virus H5N1 in mice / Y. Jin, Y. Hu, D. Han, M. Wang. – Text : electronic // Journal of Biomedicine & Biotechnology. – 2011. – Vol. 2011. – P. 367846. – URL: <https://doi.org/10.1155/2011/367846> (дата обращения: 12.10.2023).

131. Comparative immune response and pathogenicity of the H9N2 avian influenza virus after administration of Immulant®, based on Echinacea and Nigella sativa, in stressed chickens / A. H. Eladl, N. Arafat, R. A. El-Shafei [et al.]. – Text : direct // Comparative immunology, microbiology and infectious diseases. – 2019. – Vol. 65. – P. 165-175.

132. Comparison of the Effectiveness of Two Different Vaccination Regimes for Avian Influenza H9N2 in Broiler Chicken / S. Talat, R. R. Abouelmaatti, R. Almeer [et al.]. – Text : electronic // Animals. – 2020. – Vol. 10 (10). – P. 1875. – URL: <https://doi.org/10.3390/ani10101875> (дата обращения: 11.09.2023).

133. Complete genome sequence of influenza virus H9N2 associated with a fatal outbreak among chickens in Dubai / S. Y. Lau, S. Joseph, K. H. Chan [et al.]. – Text : electronic // Genome announcements. – 2016. – Vol. 4. – P. e00752-16. – URL: <https://doi.org/10.1128/genomeA.00752-16> (дата обращения: 11.09.2023).

134. Control of avian influenza in China: Strategies and lessons / S. Liu, Q. Y. Zhuang, S. C. Wang [et al.]. – Text : direct // Transboundary and emerging diseases. – 2020. – Т. 67, № 4. – С. 1463-1471.

135. Estimating the risk of pandemic avian influenza / Tripathi A., Dhakal H. C., Adhikari K. [et al.]. – Text : direct // Journal of Biological Dynamics. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 327-341.

136. Evaluation of vaccination strategies to control an avian influenza outbreak in French poultry production networks using EVACS tool / Hautefeuille C., Azzouguen B., Mouchel S. [et al.]. – Text : electronic // Preventive veterinary medicine. – 2020. – Vol. 184. – P. 105129. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105129> (дата обращения: 12.10.2023).

137. Evolution of H9N2 influenza viruses from domestic poultry in Mainland China / Li C., Yu K., Tian G. [et al.]. – Text : direct // Virology. – 2005. – Vol. 340. – P. 70-83.

138. Full-genome analysis of avian influenza virus H9N2 from Bangladesh reveals internal gene reassortments with two distinct highly pathogenic avian

influenza viruses / R. Parvin, K. Heenemann, M. Y. Halami [et al.]. – Text : direct // Archives of virology. – 2014. – Vol. 159 (7). – P. 1651-1661.

139. Genetic Characteristic and Global Transmission of Influenza A H9N2 Virus / Hu M., Jin Y., Zhou J. [et al.]. – Text : electronic // Frontiers in microbiology. – 2017. – Vol. 8. – P. 2611. – URL: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02611> (дата обращения: 12.10.2023).

140. Genetic characterization of avian influenza viruses isolated in Israel during 2000-2006 / Golender N., Panshin A., Banet-Noach C. [et al.]. – Text : direct // Virus Genes. – 2008. – Т. 37, № 3. – С. 289-297.

141. Genetic characterization of HA gene of low pathogenic H9N2 influenza viruses isolated in israel during 2006-2012 periods / I. Davidson, I. Shkoda, N. Golender [et al.]. – Text : direct // Virus Genes. – 2013. – Vol. 46 (2). – P. 255-263.

142. Geographical distribution of low pathogenic avian influenza viruses of domestic poultry in Vietnam and their genetic relevance with Asian isolates / K. I. Kim, J. G. Choi, H. M. Kang [et al.]. – Text : direct // Poultry science. – 2013. – Vol. 92. – P. 2012-2023.

143. Grogan, K. B. Avian Influenza Vaccination: A Commentary Focusing on H5N1 High Pathogenicity Avian Influenza / Grogan K. B., Halvorson D. A., Slemons R. D. – 2007. – URL: https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNADK678.pdf (дата обращения: 12.10.2023). – Text : electronic.

144. High frequency vaccination-induced immune stress reduces bone strength with the involvement of activated osteoclastogenesis in layer pullets / M. Song, X. Lin, J. Zhao [et al.]. – Text : direct // Poultry Science. – 2020. – Vol. 99 (2). – P. 734-743.

145. Highly Pathogenic Avian Influenza H5N6 Viruses Exhibit Enhanced Affinity for Human Type Sialic Acid Receptor and In-Contact Transmission in Model Ferrets / H. Sun H., J. Pu, Y. Wei [et al.]. – Text : direct // Journal of virology. – 2016. – Vol. 90 (14). – P. 6235-6243.

146. Identification of Efficacious Vaccines Against Contemporary North

American H7 Avian Influenza Viruses / E. Spackman, M. J. Pantin-Jackwood, I. Sitaras I. [et al.]. – Text : direct // Avian diseases. – 2021. – T. 65, № 1. – C. 113-121.

147. Influenza virus-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cell-mediated immunity induced by infection and vaccination / J. M. Jansen, T. Gerlach, H. Elbahesh [et al.]. – Text : direct // Journal of clinical virology. – 2019. – Vol. 119. – P. 44–52.

148. Large-scale sequencing of human influenza reveals the dynamic nature of viral genome evolution / Elodie Ghedin, Naomi A. Sengamalay, Martin Shumway [et al.]. – Text : direct // Nature. – 2005. – Vol. 437 (7062). – P. 1162-1166.

149. Mettelman, R. C. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract / R. C. Mettelman, E. K. Allen, P. G. Thomas. – Text : direct // Immunity. – 2022. – Vol. 55. – P. 749-780.

150. Miftakhutdinov, A. Comparative economic efficiency of using pharmacological agents for the stress prevention in the course of immunization of birds against reovirus tenosynovitis / A. Miftakhutdinov, N. Zhuravel, I. Dikhtyaruk. – Text : direct // Agronomy Research. – 2020. – Vol. 18, №. 4. – P. 2478-2488.

151. Molecular characterization of H9N2 avian influenza viruses isolated from vaccinated broiler chickens in northeast Iran / Bahari P., Pourbakhsh S. A., Shoushtari H., Bahmaninejad M. A. – Text : direct // Tropical animal health and production. – 2015. – Vol. 47 (6). – P. 1195-1201.

152. Molecular mechanisms enhancing the proteome of influenza A viruses: an overview of recently discovered proteins / A. V. Vasin, O. A. Temkina, V. V. Egorov [et al.]. – Text : direct // Virus research. – 2014. – Vol. 185. – P. 53-63.

153. Puvadolpirod, S. Model of physiological stress in chickens: 4. Digestion and Metabolism / S. Puvadolpirod, J. P. Thaxton. – Text : direct // Poultry science. – 2000. – № 79. – P. 383-390.

154. Rapid evolution of low-pathogenic H9N2 avian influenza viruses following poultry vaccination programmes / Park K. J., Kwon H. I., Song M. S. [et

al.]. – Text : direct // The Journal of general virology. – 2011. – Vol. 92. – P. 36-50.

155. Spackman, E. Practical aspects of vaccination of poultry against avian influenza virus / E. Spackman, M. J. Pantin-Jackwood. – DOI 10.1016/j.tvjl.2014.09.017. – Text : direct // Veterinary Journal. – 2014. – Vol. 202, № 3. – P. 408-415.

156. Status and Challenges for Vaccination against Avian H9N2 Influenza Virus in China / J. Dong, Y. Zhou, J. Pu, L. Liu. – Text : electronic // Life. – 2022. – Vol. 12. – P. 1326. – URL: <https://doi.org/10.3390/life12091326> (дата обращения: 12.10.2023).

157. Study on pathogenesis of low pathogenic avian influenza virus H9 in broiler chickens / S.M. Subtain, Z. I. Chaudhry, A.A. Anjum [et al.]. – Text : direct // Pakistan Journal of Zoology. – 2011. – Vol. 43, № 5. – P. 999-1008.

158. Swayne, D. E. Principles for vaccine protection in chickens and domestic waterfowl against avian influenza: Emphasis on Asian H5N1 high pathogenicity avian influenza / D. E. Swayne. – Text : direct // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2006. – Vol. 1081. – P. 174-181.

159. Swayne, D. E. Vaccines, vaccination and immunology for avian influenza viruses in poultry / D. E. Swayne, D. Kapczynski. – Text : direct // Avian Influenza / ed. Swayne D. E. – Ames, Iowa : Blackwell Publishers, 2008. – P. 407-452.

160. Tavakkoli, H. Effectiveness of two H9N2 low pathogenic avian influenza conventional inactivated oil emulsion vaccines on H9N2 viral replication and shedding in broiler chickens / Tavakkoli H., Asasi K. Mohammadi A. – Text : direct // Iranian Journal of Veterinary Research. – 2011. – Vol. 12 (3). – P. 214-221.

161. Terregino, C. Conventional diagnosis of avian influenza / Terregino C., Capua I. – Text : direct // Avian Influenza and Newcastle Diseases / eds.: I. Capua, D. J. Alexander. – Milan, 2009. – P. 73-86.

162. The molecular basis of antigenic variation among a(H9N2) avian

influenza viruses / T. P. Peacock, W. T. Harvey, J. R. Sadeyen [et al.]. – Text : electronic // *Emerging microbes & infections*. – 2018. – Vol. 7 (1). – P. 176. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0178-y> (дата обращения: 11.09.2023).

163. The role of oxidative stress in influenza virus infection / M. Liu, F. Chen, T. Liu [et al.]. – Text : direct // *Microbes and infection*. – 2017. – Vol. 19 (12). – P. 580-586.

164. Wein, Y. Avoiding handling-induced stress in poultry: use of uniform parameters to accurately determine physiological stress / Y. Wein, E. Bar Shira, A. Friedman. – Text : direct // *Poultry science*. – 2017. – Vol. 96 (1). – P. 65-73.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
Патент на изобретение
«Способ повышения эффективности вакцинации птиц против вируса гриппа»
№ RU 2805265 C1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 805 265**⁽¹³⁾ **C1**(51) МПК
A61K 31/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(52) СПК
A61K 31/00 (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2022135182, 29.12.2022
 (24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 29.12.2022
 Дата регистрации:
 13.10.2023
 Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 29.12.2022
 (45) Опубликовано: 13.10.2023 Бюл. № 29
 Адрес для переписки:
 454080, г. Челябинск, пр-кт Ленина, 75, ФГБОУ
 ВО Южно-Уральский ГАУ, Институт
 агроинженерии

(72) Автор(ы):
 Мифтахутдинов Алевтин Викторович (RU),
 Мифтахутдинова Елена Александровна
 (RU),
 Сайфульмулюков Эрнест Раисович (RU),
 Журавель Виталий Васильевич (RU),
 Журавель Нина Александровна (RU),
 Ноговицина Елена Александровна (RU),
 Банов Дмитрий Владимирович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
 Федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Южно-Уральский
 государственный аграрный университет"
 (ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГАУ) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: МИФТАХУТДИНОВ А.В., и др.,
 Влияние антистрессового фармакологического
 комплекса "СПАО" на эффективность
 профилактической иммунизации кур против
 болезни Ньюкасла, Аграрная наука, 2020, N
 3, с. 13-16. SPACKMAN E, et al., Practical aspects
 of vaccination of poultry against avian influenza
 virus. Vet J. 2014 Dec; 202(3):408-15. doi: (см.
 прод.)

(54) Способ повышения эффективности вакцинации птиц против вируса гриппа

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии. Сущность изобретения заключается в том, что способ повышения эффективности вакцинации против гриппа птиц типа А, подтипа H9N2, включает применение фармакологического комплекса, состоящего из цитрата лития, аскорбиновой, ацетилсалициловой и янтарной кислот, бутафосфана, L-карнитина и глюкозы, в дозе 185 мг/кг массы тела за три дня до вакцинации, в день вакцинации и сутки после ее проведения, при следующем соотношении компонентов (мас. %): цитрат лития - 10,0-12,0;

аскорбиновая кислота - 15,0-17,0; янтарная кислота - 10,0-12,0; бутафосфан - 20,0-22,0; L-карнитин - 15,0-17,0; ацетилсалициловая кислота - 8,0-10,0; глюкоза - остальное до 100. Применение разработанного способа при вакцинации птиц против гриппа способствует более интенсивному достижению уровня однородности вакцинации на 7,56-41,99%, повышению напряженности поствакцинального иммунитета на 20,74-51,62%, а также сохранению длительности иммунитета. Показатель индекса вакцинации, демонстрирующий высокие значения при успешно

RU 2805265 C1

RU 2805265 C1

ПРИЛОЖЕНИЕ Б
Патент на изобретение
«Способ повышения эффективности промышленного выращивания цыплят-бройлеров» № RU 2785659 С1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 785 659**⁽¹³⁾ **С1**

(51) МПК
A23K 20/00 (2016.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A23K 20/00 (2022.08); *A61P 3/00* (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2021118174, 21.06.2021
 (24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 21.06.2021
 Дата регистрации:
 12.12.2022
 Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 21.06.2021
 (45) Опубликовано: 12.12.2022 Бюл. № 35
 Адрес для переписки:
 454080, г. Челябинск, пр-кт Ленина, 75, ФГБОУ
 ВО Южно-Уральский ГАУ, Институт
 агроинженерии

(72) Автор(ы):
 Мифтахутдинов Алевтин Викторович (RU),
 Сайфульмулюков Эрнест Раисович (RU),
 Ноговицина Елена Александровна (RU),
 Пономаренко Виталий Викторович (RU),
 Баннов Дмитрий Владимирович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
 Федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Южно-Уральский
 государственный аграрный университет"
 (ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГАУ) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2517745 C2, 27.05.2014. RU
 2580761 C1, 10.04.2016. RU 2729746 C1,
 11.08.2020. EA 15078 B1, 29.04.2011.

(54) Способ повышения эффективности промышленного выращивания цыплят-бройлеров

(57) Реферат:

Изобретение относится к ветеринарии, а именно к способам повышения эффективности промышленного выращивания цыплят-бройлеров в условиях уплотненной посадки и высокой температуры окружающей среды. Способ заключается в применении за 5-6 суток до убоя водорастворимого комплекса, состоящего из цитрата лития, аскорбиновой кислоты, янтарной кислоты, бутафосфана, L-карнитина, глюкозы. Дополнительно в рацион птицы за 5-6 суток до убоя вводят метионин в дозе 10% от его исходного содержания в кормах, хлорид калия в дозе 0,3% от общего объема кормов и бетаин в

дозе 10% от общего объема кормов. За 2 часа до пиковых температур птицам выпаивают ацетилсалициловую кислоту в дозе 50-60 мг/кг массы тела. При снижении температуры до оптимальной птицам выпаивают водорастворимый комплекс с добавлением в него экстракта эвкалипта и пропиленгликоля из расчета 195 мг на 1 кг массы тела. Использование изобретения позволит повысить продуктивность бройлеров в условиях переуплотнения поголовья, а также в период высокой температуры окружающей среды. 3 табл., 2 пр.

RU 2 7 8 5 6 5 9 С 1

RU 2 7 8 5 6 5 9 С 1

ПРИЛОЖЕНИЕ В
Акт внедрения

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель
ООО «Нагайбакский птицеводческий
комплекс»
Модель С.П.



« 26 » декабря 2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Мы нижеподписавшиеся, комиссия в составе доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой морфологии, физиологии и фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет» Мифтахутдинова А.В., доктора ветеринарных наук, заведующего кафедрой инфекционных болезней и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет» Журавель Н.А., старшего ветеринарного врача ООО «Нагайбакский птицеводческий комплекс», кандидата ветеринарных наук Филиппова П.Г., докторанта кафедры морфологии, физиологии и фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет» кандидата биологических наук Ноговициной Е.А. аспиранта кафедры морфологии, физиологии и фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет» Баннова Д.В., составили настоящий акт в том, что в период с 2017-2022 гг провели комплекс научных исследований, направленных на профилактику низкопатогенного гриппа птиц.

Результаты указывают на необходимость вакцинации поголовья птиц против низкопатогенного гриппа H9N2 в связи с тем, что в Челябинской области в период с 2017 по настоящее время регистрируются очаги низкопатогенного гриппа птиц с преимущественным выделением штамма H9N2 линий G1 и Y280. Выбор вакцины необходимо проводить только после генетического анализа изолятов циркулирующего вируса и сопоставления его с вариантами вируса, включенного в вакцину. Повышение эффективности вакцинации путем применения антистрессового литийсодержащего фармакологического средства СПАО-комплекс эффективно и экономически обосновано, но только при правильном выборе вакцины.

Иммунизация птицы в сочетании с антистрессовой терапией путем применения СПАО-комплекса в сравнении с применением препарата Астравит способствует усилению выработки титров антител на 51,67-51,62 %, усиливает однородность иммунитета на 7,5-41,99 %. Эффективность иммунного ответа в результате проведенной вакцинации на фоне применения СПАО-комплекс выше в среднем на 83,49 %, чем при применении Астравита.

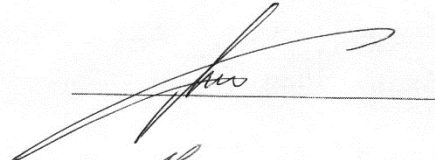
После вакцинации в процессе выращивания ремонтного молодняка за период наблюдений с 7 по 20 неделю жизни выбраковка курочек составила 0,178 % после применения СПАО-комплекс и 0,533 % после применения препарата Астравит.

При содержании кур родительского стада за период наблюдений с 23 по 41 неделю жизни смертность и выбраковка курочек в относительном выражении была достоверно ниже на 36,8 % и 25,7 % соответственно при применении СПАО-комплекс, в сравнении с Астравитом, так же выше был средний вывод цыплят на 1,3 %.

Экономический эффект, полученный в результате иммунизации птицы в сочетании с Астравитом и СПАО-комплексом был положительным и составил 248 088,26 и 2 369 771,55 руб. соответственно, экономическая эффективность мероприятий на один рубль затрат составила при применении Астравита 2,9 руб. и при использовании СПАО-комплекс 7,83 руб.

Для повышения эффективности вакцинации необходимо профилактировать развивающиеся в процессе вакцинации стрессы. Предлагаем применение через систему медикаторов фармакологического средства СПАО-комплекс дозе 185 мг/кг массы тела за три дня до вакцинации, в день вакцинации и в течение одного дня после её проведения.

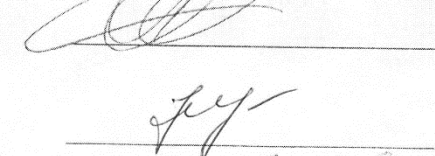
Мифтахутдинов А.В.



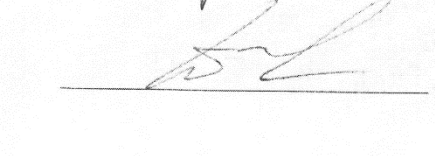
Журавель Н.А.



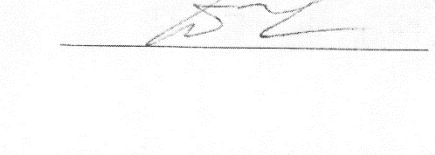
Филиппов П.Г.



Ноговицина Е.А.



Баннов Д.В.




ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Регламент по диагностике, профилактике и ликвидации низкопатогенного гриппа птиц (H9N2) в условиях промышленных птицеводческих предприятия

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель
ООО «Нагайбакский
птицеводческий комплекс»
Модель С.П.


«26» декабря 2022г.

РЕГЛАМЕНТ

по диагностике, профилактике и ликвидации низкопатогенного гриппа птиц (H9N2) в условиях промышленных птицеводческих предприятий

Введение

Проблема распространения вируса гриппа птиц носит глобальный характер. Для сельскохозяйственного производства вирус представляет непосредственную угрозу. Из-за экономического ущерба, нанесенного энзоотическим низкопатогенным вирусом H9N2, многие страны, включая Китай, Израиль и др. приняли вакцинацию на национальном или местном уровне в качестве ключевого подхода к профилактике заболевания.

В условиях крупного промышленного производства птицеводческой продукции важным аспектом является то, что специфический инфекционный фон и система вакцинаций вирусных заболеваний птиц могут оказать влияние на эффективность вакцинации от птичьего гриппа, поэтому приоритет при выборе вакцины и решение о целесообразности вакцинации целого региона может быть получено только путем натуральных испытаний и экспериментальной проверкой с оценкой патоморфологических изменений в организме, которые могут вызвать вакцинные штаммы возбудителя.

Ликвидация гриппа птиц в условиях птицефабрик является единственным эффективным способом борьбы с заболеванием при его развитии в виде эпизоотии и массовом клиническом проявлении у птиц при промышленном содержании.

Общие положения

Настоящий регламент разработан с целью, систематизации вопросов диагностики, профилактики и ликвидации низкопатогенного гриппа птиц в промышленном птицеводстве, в соответствии с Законом РФ № 4979-1 «О ветеринарии», от 14 мая 1993 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д
Монография

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Южно-Уральский государственный аграрный университет»

Институт ветеринарной медицины

А.В. Мифтахутдинов, Н.А. Журавель, Д.В. Баннов, Е.А. Ноговицина,

Э.Р. Сайфульмулюков, В.В. Журавель, Е.А. Мифтахутдинова

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА К ВИРУСНЫМ БОЛЕЗНЯМ
ПТИЦ НА ФОНЕ РАЗВИТИЯ ВАКЦИНАЛЬНЫХ СТРЕССОВ

Монография

Троицк

2022

УДК 619:616.98:578-085.371-092.19:636.5

ББК 48.43-961

Авторский коллектив:

А.В. Мифтахутдинов, Н.А. Журавель, Д.В. Баннов, Е.А. Ноговицина,
Э.Р. Сайфульмулюков, В.В. Журавель, Е.А. Мифтахутдинова

Рецензенты:

Пашкина Юлия Викторовна – доктор ветеринарных наук, профессор, заведующая кафедрой Эпизоотологии, паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия»

Сидорова Клавдия Александровна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой Анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «Государственный аграрный университет Северного Зауралья»

Потенцирование иммунного ответа к вирусным болезням птиц на фоне развития вакцинальных стрессов: монография / А.В. Мифтахутдинов, Н.А. Журавель, Д.В. Баннов, Е.А. Ноговицина, Э.Р. Сайфульмулюков, В.В. Журавель, Е.А. Мифтахутдинова. – Троицк : ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГАУ, 2022. – 115 с.

ISBN

Представлены теоретические и практические аспекты разработки и испытания фармакологических средств, кормовых добавок для профилактики стрессов на птицефабриках промышленного типа с целью повышения эффективности вакцинации кур и цыплят мясного и ячного направления продуктивности. В монографии представлены результаты экспериментальной работы, доказывающие, что использование антистрессовых средств, обладающих антиоксидантной активностью, позволяет снизить иммуносупрессивное влияние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в период развития адаптационных реакций у птиц в период развития технологических стрессов. Издание предназначено для ученых, занимающихся вопросами птицеводства и ветеринарной фармакологии, практикующих ветеринарных врачей и для обучающихся по специальности «Ветеринария».

УДК 619:616.98:578-085.371-092.19:636.5

ББК 48.43-961

© Авторский коллектив, 2022

© ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГАУ, 2022

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Диплом об участии в выставке «Золотая осень 2022»



ЗОЛОТАЯ ОСЕНЬ 2022

XXIV ВСЕРОССИЙСКАЯ АГРОПРОМЫШЛЕННАЯ ВЫСТАВКА

ДИПЛОМ

НАГРАЖДАЕТСЯ

ЗОЛОТОЙ МЕДАЛЬЮ

**ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет»,
Челябинская область, г. Троицк**

*За разработку методов повышения эффективности промышленного птицеводства
на фоне развития технологических стрессов в период иммунизации против гриппа птиц
и других особо опасных вирусных болезней*

МИНИСТР СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Д.Н. ПАТРУШЕВ

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Диплом об участии в выставке Агропром-Урал



13–15 сентября 2022 | Екатеринбург, МВЦ «Екатеринбург-ЭКСПО»

ДИПЛОМ

1 степени

Ветеринария

Номинация

ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГАУ

Организация, Ф.И.О.

(Мифтахутдинов А. В., Журавель Н.А., Баннов Д.В., Журавель В.В.)

за разработку и внедрение результатов научно-исследовательской работы
"Формирование новых методологических аспектов к вопросам профилактики
гриппа птиц и других вирусных болезней в промышленном птицеводстве"

Министр агропромышленного
комплекса и потребительского рынка
Свердловской области

А.А. Бахтерев

Ректор ФГБОУ ВО Уральский ГАУ

О.Г. Лоретц

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Диплом об участии в выставке Агро-2022



ДИПЛОМ

I место

награждается

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГАУ»

проект

«Разработка методов повышения эффективности иммунизации против вирусных болезней птиц и изучение адаптивного иммунного ответа к гриппу птиц на фоне развития вакцинальных стрессов в условиях промышленного птицеводства»

в конкурсе за внедрение инновации
в АПК Челябинской области

Заместитель министра
Подшивалова И.Ю.