دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری
پژوهشهای تولیدات دامی

"مقاله پژوهشی"

# تاثیر آتوروستاتین و جم فیبروزیل بر پاسخ ایمنی سلولی و هومورال در جوجه‌های گوشتی سویه راس ۳۰۸

عذرا حسنوند[۱]، حشمت‌اله خسروی‌نیا[۲] و بهمن پریزادیان کاوان[۳]

۱- کارشناس ارشد، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه لرستان، خرم آباد
۲- استاد، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، (نویسنده مسوول: khosravi_fafa@yahoo.com)
۳- استادیار، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه لرستان، خرم آباد

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۸/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۵/۱۹
صفحه: ۱۲ تا ۱۸

## چکیده مبسوط

**مقدمه و هدف:** کاهش چربی خون تاثیر مثبتی بر سلامت قلب و عروق و به دنبال آن بهبود عملکرد تولیدی پرندگان دارد. این آزمایش به‌منظور بررسی تاثیر افزودن دو داروی کاهش دهنده چربی خون آتوروستاتین و جم‌فیبروزیل در یک جیره غذایی پلت شده بر عملکرد تولیدی و فراسنجه‌های مرتبط با پاسخ ایمنی در جوجه‌های گوشتی اجرا شد.

**مواد و روش‌ها:** تعداد ۵۴ قطعه جوجه گوشتی نر سویه راس ۳۰۸ در سن ۱۰ روزگی برای بررسی اثرات سه تیمار آزمایشی شامل جیره شاهد (بدون افزودنی)، جیره شاهد به همراه ۲۰ mg/kg آتوروستاتین و جیره شاهد همراه ۱۸۰۰ mg/kg جم فیبروزیل مورد استفاده قرار گرفت. تاثیر هر تیمار در نه تکرار و دو پرنده در هر تکرار در قالب طرح بلوک‌های کامل تصادفی بررسی شد.

**یافته‌ها:** افزودن جم فیبروزیل به جیره باعث بهبود ضریب تبدیل خوراک جوجه ها در سن ۱۴ تا ۴۲ روزگی شد ($p<0/05$). تاثیر داروهای کاهنده چربی بر وزن اندام‌های ایمنی و شمارش تفریقی گلبول‌های سفید معنی‌دار نبود. جیره های آزمایشی تاثیر معنی‌داری بر تیتر آنتی‌بادی علیه ویروس بیماری نیوکاسل در سن ۲۱ روزگی داشتند ($p<0/05$). در این سن کمترین تیتر آنتی‌بادی علیه ویروس بیماری نیوکاسل در پرندگان تغذیه شده با جیره غذایی حاوی جم‌فیبروزیل مشاهده شد. برای میانگین تیتر آنتی‌بادی علیه ویروس بیماری‌های گامبورو و آنفلوانزا در سن ۲۱ روزگی و ویروس‌های بیماری های گامبورو، نیوکاسل و آنفلوانزا در ۳۵ روزگی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های آزمایشی مشاهده نشد. تفاوت معنی‌داری میان جوجه‌های گوشتی تغذیه شده با جیره غذایی پایه و جیره حاوی داروهای کاهنده چربی از نظر میزان التهاب ناشی از آنتی ژن فیتوهماگلوتینین در پرده بین انگشتان پا مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** افزودن داروهای کاهنده چربی آتوروستاتین و جم فیبروزیل در جیره غذایی مرغ گوشتی تاثیر قابل توجهی در بهبود پاسخ ایمنی پرنده نداشت.

**واژه‌های کلیدی:** آتورواستاتین، ایمنی سلولی، ایمنی هومورال، جم فیبروزیل، مرغ گوشتی

## مقدمه

در سیستم‌های پرورش صنعتی، طیور در معرض عوامل بیماری‌زای متعددی قرار دارند. جهت مبارزه با این بیماری‌ها و مصون ماندن از آسیب‌های ناشی از آنها، هر پرنده نیازمند یک سیستم ایمنی کارآمد می‌باشد. راه‌های مختلفی برای تقویت سیستم ایمنی پرندگان وجود دارد (۱۸،۱۱)، اما مشکل اصلی آنجاست که، بین صفات تولیدی و پاسخ‌های سیستم ایمنی و صفات مربوط به مقاومت به بیماری‌ها همبستگی منفی وجود دارد (۱۱). از آنجاییکه جیره‌نویسی برای طیور عمدتاً بر اساس شاخص‌های تولیدی مانند رشد، تولید تخم و بازده مصرف خوراک انجام می‌شود، غالباً از توجه به معیارهای لازم برای پاسخ‌های ایمنی مطلوب چشم‌پوشی می‌گردد (۱۶). امروزه خوراک مصرفی اغلب مزارع بزرگ پرورش طیور به صورت پلت (دانه مصنوعی) است. استفاده از دان پلت به‌رغم مزایای متعدد از جمله افزایش مصرف خوراک، کاهش ضایعات تغذیه‌ای، جلوگیری از افزایش رطوبت بستر، از بین رفتن میکروب‌های بیماری‌زا، کاهش عوامل ضد تغذیه‌ای، افزایش خوش‌خوراکی و در نهایت بهبود عملکرد طیور (۲۱)، معایبی نیز دارد که از جمله آنها می‌توان به افزایش احتمال بروز بیماری‌های کبد اشاره کرد که سبب بروز مشکلات متعدد برای سلامت و عملکرد طیور می‌شود (۵). یکی از راه‌های رفع این مشکل افزودن مواد کاهنده چربی خون و کبد به خوراک‌های پلت شده است. دو نمونه برجسته از این ترکیبات، آتوروستاتین و جم فیبروزیل می‌باشند. آتوروستاتین دارویی است که به طور رقابتی آنزیم ۳-هیدروکسی-۳- متیل گلوتاریل کوانزیم آ (HMG-CoA) ردوکتاز را مهار می‌کند. مهار این آنزیم مانع تبدیل HMG-CoA به موالونات و در نتیجه کاهش تولید کلسترول در کبد می‌گردد (۱۰). جم فیبروزیل با فعال کردن گیرنده نسخه‌برداری هسته‌ای موسوم به گیرنده آلفا فعال شونده با تکثیرکننده پراکسی زوم (PPAR-α) موجب تغییرات متعددی در متابولیسم لیپیدها شده که نتیجه آنها کاهش تری‌گلیسریدهای پلاسما و افزایش HDL خون است (۸). فرخیان و همکاران (۹) با بررسی دو سطح جم فیبروزیل (یک و دو گرم در کیلوگرم جیره غذایی) در خوراک جوجه های گوشتی، گزارش کردند که سطوح بالاتر جم فیبروزیل باعث کاهش خوراک مصرفی و کاهش وزن بدن جوجه های گوشتی شد و به همین دلیل اثر منفی بر بهبود ضریب تبدیل خوراک جوجه ها داشت. با این حال جم فیبروزیل باعث افزایش وزن ران، قلب و کبد و کاهش معنی‌دار چربی حفره شکم شد. گروهی دیگر از محققان با بررسی اثر استفاده از سطوح یک و دو گرم بر کیلوگرم آتورواستاتین در جیره غذایی جوجه‌های گوشتی گزارش کردند سطح یک گرم اتوروستاتین باعث کاهش معنی‌داری در وزن کل لاشه، وزن خالی لاشه، میزان چربی حفره شکمی و وزن سینه جوجه‌های گوشتی شد. افزودن دو گرم اتوروستاتین اثر معنی‌داری بر افزایش میزان گلوکز خون و فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز در جوجه‌ها نداشت، اما میزان کلسترول و تری‌گلیسرید را نسبت به گروه شاهد کاهش داد (۱۲). در هیچ

یک از گزارشات موجود به بررسی تاثیر آتوروستاتین و جم فیبروزیل بر پاسخ ایمنی مرغ گوشتی اشاره نشده است. لذا، این تحقیق با هدف مقایسه اثرات افزودن دو ترکیب لیپوتروپیک سنتتیک آتوروستاتین و جم‌فیبروزیل بر عملکرد تولیدی و پاسخ ایمنی مرغ گوشتی اجرا شد.

## مواد و روش‌ها

جهت انجام آزمایش حاضر، تعداد ۱۸۰۰ قطعه جوجه گوشتی یکروزه از سویه راس ۳۰۸ به صورت مخلوط دو جنس تا سن ۱۰ روزگی در شرایط مشابه با یک جیره غذایی سوپراستارتر کرامبل فرموله شده بر اساس توصیه انجمن ملی تحقیقات (۱۴) بر پایه ذرت–کنجاله سویا تغذیه شدند (جدول ۱). جیره مذکور فاقد هرگونه آنتی‌بیوتیک بود. در سن ۱۰ روزگی، جوجه‌های نر و ماده تفکیک و توزین شدند. از بین جوجه‌های نر، ۵۴ قطعه پرنده سالم بر اساس حداقل تفاوت وزنی جدا گردید و در ۲۷ قفس به طور تصادفی بین سه تیمار (هر تیمار نه تکرار) توزیع شدند. پس از سه روز عادت‌پذیری در قفس، تغذیه جوجه‌ها با سه جیره آزمایشی آغاز گردید. جیره‌های غذایی مورد استفاده برای مرغ‌های آزمایشی شامل جیره غذایی پایه به شکل پلت، جیره پایه پلت+ آتوروستاتین (۲۰ mg / kg) و جیره پایه پلت+ جم فیبروزیل (۱۸۰۰ mg / kg) بودند. مقادیر انتخاب شده برای افزودن داروها به جیره غذایی بر مبنای نتایج آزمایشات قبلی بود (۱۰،۱۳،۱۸). روزانه ۲۰ mg قرص آتوروستاتین و ۱۸۰۰ mg قرص جم‌فیبروزیل در ۱۰۰ ml آب حل شد و بر روی مقدار مورد نظر از جیره پایه پلیت اسپری گردید و بلافاصله به مصرف جوجه‌ها رسید. قفس‌ها در سالن پرورش به صورت ردیف‌های عمود بر جهت جریان هوا چیده شدند. لذا این آزمایش در قالب طرح بلوک کامل تصادفی انجام شد.

جدول ۱– اجزاء و ترکیب شیمیائی جیره‌های غذایی

Table 1. Ingredients and chemical composition of the diets

| اجزای جیره (٪) | جیره آغازین | جیره رشد |
|---|---|---|
| ذرت | ۵۶/۵۸ | ۶۲/۲ |
| سویا | ۳۷/۵ | ۳۰ |
| روغن گیاهی | ۱/۵ | ۴/۱ |
| دی ال–متیونین | ۰/۲ | ۰/۲ |
| ال–لیزین | ۰/۲۸ | ۰ |
| مونو کلسیم فسفات | ۱/۲۴ | ۱/۳ |
| کربنات کلسیم | ۱/۸ | ۱/۳ |
| نمک | ۰/۴ | ۰/۴ |
| مکمل معدنی[1] | ۰/۲۵ | ۰/۲۵ |
| مکمل ویتامینه[2] | ۰/۲۵ | ۰/۲۵ |
| | | |
| ترکیبات شیمیایی جیره (٪) | | |
| انرژی قابل متابولیسم[3] | ۳۰۰۰ | ۳۱۷۶ |
| پروتئین خام | ۲۱/۵ | ۱۹ |
| کلسیم | ۰/۹۶ | ۰/۸۰ |
| فسفر قابل استفاده | ۰/۴۸ | ۰/۴۱ |
| سدیم | ۰/۲ | ۰/۲ |
| کلر | ۰/۲ | ۰/۲ |
| متیونین | ۰/۵۶ | ۰/۵ |
| متیونین+سیستین | ۱/۰۸ | ۰/۵۵ |
| لیزین | ۱/۴۴ | ۱ |
| ترئونین | ۰/۹۷ | ۰/۷۲ |

[1و2]: مقادیر به ازای هر kg جیره غذایی آغازین حاوی ۱۲۰۰۰ IU ویتامین A ، ۵۰۰۰ IU ویتامین D3، ۸۰ واحد IU ویتامین E، ۳/۲ mg ویتامین K3, ۳/۲ mg ویتامین B1، ۸/۶ mg ویتامین B2، ۲۰mg ویتامین B3، ۶۵ mg ویتامین B5، ۴/۳ mg ویتامین B6، ۲/۲ mg ویتامین B9 ، ۰/۰۱۷mg ویتامین B12، ۰/۳۰mg ویتامین H2، ۱۷۰۰ mg کولین کلراید، ۱۲۰mg روی، ۱۱۰mg منگنز، ۱۶mg مس، ۰/۳mg سلنیوم، ۱/۲۵mg ید و ۲۰mg آهن می‌باشد. این مقادیر به ازای ۲/۵ kg مکمل ۰/۵ ٪ در جیره غذایی رشد می‌باشد: ۹۰۰۰۰۰۰ واحد IU ویتامین A، ۲۰۰۰۰۰۰ IU ویتامین D3؛ ۱۸۰۰۰ IU ویتامین E، ۲۰۰۰mg ویتامین K3، ۱۸۰۰ mg ویتامین B1، ۶۶۰۰ mg ویتامین B2؛ ۱۰۰۰۰ mg ویتامین B3؛ ۳۰۰۰۰ mg ویتامین B5؛ ۳۰۰۰ mg ویتامین B6؛ ۱۰۰۰ mg ویتامین B9؛ ۱۵ mg ویتامین B12؛ ۱۰۰ mg ویتامین H2؛ ۲۵۰۰۰۰ mg کولین کلراید و ۱۰۰۰ mg آنتی اکسیدان؛ ۱۰۰۰۰۰mg منگنز؛ ۸۵۰۰۰ mg روی؛ ۱۰۰۰۰ mg مس؛ ۲۰۰ mg سلنیوم؛ ۱۰۰۰ mg ید و ۵۰۰۰۰ mg آهن. [3] بر حسب kcal/ kg.

فراسنجه‌های عملکردی مورد ارزیابی شامل مصرف خوراک، افزایش وزن روزانه و ضریب تبدیل غذایی بود. جهت تعیین مصرف خوراک ابتدا تمام خوراک مورد نیاز پرندگان تهیه و در داخل کیسه‌های غیر قابل نفوذ به رطوبت قرار داده شد. مقدار لازم از خوراک به صورت روزانه پس از توزین و افزوده شدن تیمار موردنظر، در اختیار پرندگان هر قفس قرار گرفت. در انتهای هر هفته خوراک باقی‌مانده در دانخوری‌ها توزین و تفاوت خوراک داده شده در طی هفته و خوراک باقی مانده به عنوان خوراک مصرف‌شده برای هر قفس منظور شد. برای تعیین افزایش وزن روزانه در ابتدای هر هفته میانگین وزن مرغ‌های هر قفس با استفاده از ترازو تعیین شد. تفاوت وزن مرغ‌های هر قفس در دو وزن کشی متوالی، میزان افزایش وزن را نشان داد. برای محاسبه ضریب تبدیل غذایی، مقدار خوراک مصرفی بر افزایش وزن تقسیم شد. برای تعیین عیارآنتی بادی علیه ویروس بیماری های نیوکاسل، گامبورو و آنفلوانزا طی دو مرحله، در ۲۱ و ۳۵ روزگی، از هر پن یک قطعه جوجه انتخاب و از ورید بال آنها دو ml خون تهیه و جهت تعیین عیار آنتی‌بادی با روش رقیق‌سازی متوالی

(سنجش هماگلوتیناسیون میکروتیتر یا روش ممانعت از هماگلوتیناسیون) مورد استفاده قرار گرفت (۶). برای شمارش تفریقی گلبول‌های سفید، در سن ۳۵ روزگی از رگ زیر بال تمام پرندگان نمونه خون در لوله‌های آزمایش حاوی ماده ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری شد. تعیین درصد سلول‌های خون (لنفوسیت، مونوسیت، ائوزینوفیل و هتروفیل) از طریق رنگ‌آمیزی و شمارش تفریقی چشمی با استفاده از میکروسکوپ نوری انجام شد. از هر گسترش ۲۰ تا ۲۵ نقطه تصادفی و در مجموع از هر گسترش حداقل ۲۰۰ سلول خونی شمارش شد. برای محاسبه وزن اندام‌های ایمنی (طحال، بورس فابریسیوس و تیموس)، در سن ۳۵ روزگی یک مرغ از هر تکرار ذبح شد، اندام‌ها تفکیک و با استفاده از ترازوی الکترونیکی با دقت ۰/۰۱ g توزین شدند. وزن نسبی هر اندام از تقسیم وزن مطلق آن به وزن زنده پرنده قبل از کشتار محاسبه شد و به صورت درصد بیان گردید. برای تعیین میزان پاسخ ایمنی سلولی به آنتی‌ژن گیاهی فیتوهماگلوتینین (Sigma, L8754 St, Louis Mo, USA) ۰/۲ ml از این سم در ضخامت پرده بین انگشت‌های سوم و چهارم پا در ۹ پرنده برای هر تیمار هر پرنده، در سن ۴۰ روزگی تزریق شد. قبل از تزریق و در ساعات ۶، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ پس از تزریق ضخامت پرده مذکور با استفاده از کولیس دیجیتال با دقت ۰/۰۱ mm اندازه‌گیری شد.

داده‌های جمع‌آوری شده (به استثناء ضخامت پرده بین انگشتان پا) در قالب طرح بلوک‌های کامل تصادفی با سه تیمار و نه تکرار تنظیم شدند. قبلا ذکر شده. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از مدل (۱) و رویه Mixed در نرم‌افزار SAS [نسخه ۹/۱] استفاده شد (۱۹).

$$Y_{ijk}=\mu+M_i+B_j+e_{ijk} \quad (۱)$$

در این مدل، $Y_{ij}$: متغیر وابسته (صفت اندازه‌گیری شده)، $\mu$: میانگین مشاهدات برای صفت مورد نظر، $M_i$: اثر i امین تیمار، $B_j$: نشانگر اثر بلوک j ام و $e_{ijk}$: خطای تصادفی مربوط به هر مشاهده برای هر متغیر است. مقایسه میانگین تیمارها با استفاده از آزمون توکی در سطح معنی‌داری ۵٪ انجام شد. برای آنالیز داده‌های مربوط به تیتر آنتی‌بادی و واکنش پوست پرده پا به تزریق فیتوهماگلوتینین از روش اندازه‌گیری‌های تکرار شده در زمان (مدل ۲) استفاده شد.

$$Y_{ijkl}=\mu+T_i+y_{ij}+A_k+(TA)_{ik}+B_l+e_{ijkl} \quad (۲)$$

در این مدل، $Y_{ijkl}$: مشاهده مربوط به j امین تیمار وk امین زمان اندازه گیری در l امین بلوک، $\mu$: میانگین کل جامعه برای صفت مورد ارزیابی، $T_i$: اثر ثابت i امین تیمار، $A_k$: اثر k امین زمان آزمایش، $(TA)_{ik}$: اثر متقابل تیمار با زمان، $B_i$ اثرتصادفی مربوط به iامین بلوک کامل است و $e_{ijkl}$ :اشتباه تصادفی با میانگین صفر و انحراف معیار خطا که واریانس بین حیوانات درون هر تیمار یا کوواریانس بین دو رکورد متوالی هر حیوان است

## نتایج و بحث

افزودن داروهای کاهنده چربی به جیره غذایی تاثیر معنی‌داری بر افزایش وزن زنده و مصرف خوراک در بازه سنی ۱۴ تا ۴۲ روزگی نداشت. ضریب تبدیل غذایی در پرندگان تغذیه شده با جیره حاوی جم فیبروزیل بهبود یافت ($p<۰/۰۵$؛ جدول ۲). تفاوت معنی‌داری در وزن بورس فابرسیوس، طحال و تیموس در بین مرغ‌های تغذیه شده با تیمارهای مختلف مشاهده نشد (جدول ۳). تاثیر جیره‌های آزمایشی بر شمارش تفریقی گلبول‌های سفید در جدول شماره ۴ گزارش شده است. از نظر درصد لنفوسیت، مونوسیت، ائوزینوفیل، بازوفیل، هتروفیل و نسبت هتروفیل به لنفوسیت در خون تفاوت معنی‌داری میان مرغ‌های تغذیه شده با جیره‌های حاوی آتوروستاتین و جم فیبروزیل در مقایسه با جیره پایه مشاهده نشد. جیره‌های آزمایشی تاثیر معنی‌داری بر تیتر آنتی‌بادی علیه ویروس بیماری نیوکاسل در سن ۲۱ روزگی داشتند ($p<۰/۰۵$). در این سن کمترین تیتر آنتی‌بادی علیه ویروس بیماری نیوکاسل در پرندگان تغذیه شده با جیره غذایی حاوی جم‌فیبروزیل مشاهده شد. برای میانگین تیتر آنتی‌بادی علیه ویروس بیماری‌های گامبورو و آنفلوانزا در سن ۲۱ روزگی و ویروس‌های بیماری های گامبورو، نیوکاسل و آنفلوانزا در ۳۵ روزگی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های آزمایشی مشاهده نشد.

جدول ۲- تاثیر افزودن آتورواستاتین و جم فیبروزیل به جیره غذایی بر وزن بدن، مصرف خوراک و ضریب تبدیل خوراک در مرغ گوشتی در سن ۱۴تا ۴۲ روزگی

Table 2. Effects of dietary inclusion of Atorvastatin and Jemfibrozil on body weight, feed intake and feed conversion ratio in broiler chickens during days 14 to 42 of age

| تیمار | افزایش وزن بدن (g) | مصرف خوراک (g) | ضریب تبدیل غذایی |
|---|---|---|---|
| جیره غذایی پایه | ۱۲۷۱/۶۷ | ۲۵۶۳/۲۲ | ۲/۰۲$^{ab}$ |
| آتورواستاتین | ۱۲۴۰/۴۴ | ۲۵۲۱/۶۷ | ۲/۰۵$^{a}$ |
| جم فیبروزیل | ۱۲۷۰/۷۸ | ۲۵۴۶/۱۱ | ۲/۰۰$^{b}$ |
| SEM | ۶۴/۴۴ | ۱۱۲/۷۳ | ۰/۰۵ |
| p-value | ۰/۵۴۱۳ | ۰/۰۸۴ | ۰/۰۴۰ |

a-b: میانگین های فاقد حروف مشترک در هر ستون دارای اختلاف معنی‌دار هستند ($p<۰/۰۵$)
SEM: خطای استاندارد میانگین

جدول ۳- تاثیر افزودن آتورواستاتین و جم فیبروزیل به جیره غذایی بر وزن نسبی اندام‌های ایمنی در جوجه‌های گوشتی در ۴۲ روزگی (درصد از وزن بدن)

Table 3. Effects of dietary inclusion of Atorvastatin and Jemfibrozil on proportional weight of immune orgns in broiler chickens during days 14 to 42 of age

| عامل تغییر | بورس فابریسیوس | طحال | تیموس |
|---|---|---|---|
| جیره غذایی پایه | ۰/۱۸ | ۰/۱۰ | ۰/۱۸ |
| آتورواستاتین | ۰/۱۸ | ۰/۰۸ | ۰/۲۵ |
| جم فیبروزیل | ۰/۱۸ | ۰/۱۱ | ۰/۱۸ |
| SEM | ۰/۰۲ | ۰/۰۰۹ | ۰/۰۴ |
| P-value | ۰/۶۸۴۷ | ۰/۲۰۸۲ | ۰/۷۷۱۰ |

SEM: خطای استاندارد میانگین

جدول ۴- تاثیر افزودن آتورواستاتین و جم فیبروزیل به جیره پایه بر شمارش تفریقی گلبول‌های سفید خون در جوجه‌های گوشتی در سن ۴۲ روزگی

Table 4. Effects of dietary inclusion of Atorvastatin and Jemfibrozil on differential count of white blood cells in broiler chickens during days 14 to 42 of age.

| جیره آزمایشی | لنفوسیت (٪) | مونوسیت (٪) | ائوزینوفیل (٪) | بازوفیل (٪) | هتروفیل (٪) | نسبت هتروفیل به لنفوسیت |
|---|---|---|---|---|---|---|
| جیره پایه | ۷۶/۸۷ | ۹/۹۵ | ۴/۴۲ | ۱/۷۸ | ۴/۲۶ | ۰/۰۶ |
| آتورواستاتین | ۸۰/۶۰ | ۱۰/۲۴ | ۳/۸۷ | ۲/۲۷ | ۳/۴۷ | ۰/۰۴ |
| جم‌فیبروزیل | ۴۱/۷۷ | ۱۰/۵۳ | ۴/۲۳ | ۳/۷۴ | ۳/۷۰ | ۰/۰۵ |
| SEM | ۳/۴۲ | ۱/۵۲ | ۱/۳۱ | ۰/۷۲ | ۰/۹۴ | ۰/۰۱ |
| P-value | ۰/۷۷۱۰ | ۰/۹۹۵۶ | ۰/۳۵۵۶ | ۰/۳۳۱۰ | ۰/۸۸۱۲ | ۰/۸۷۹۶ |

SEM: خطای استاندارد میانگین

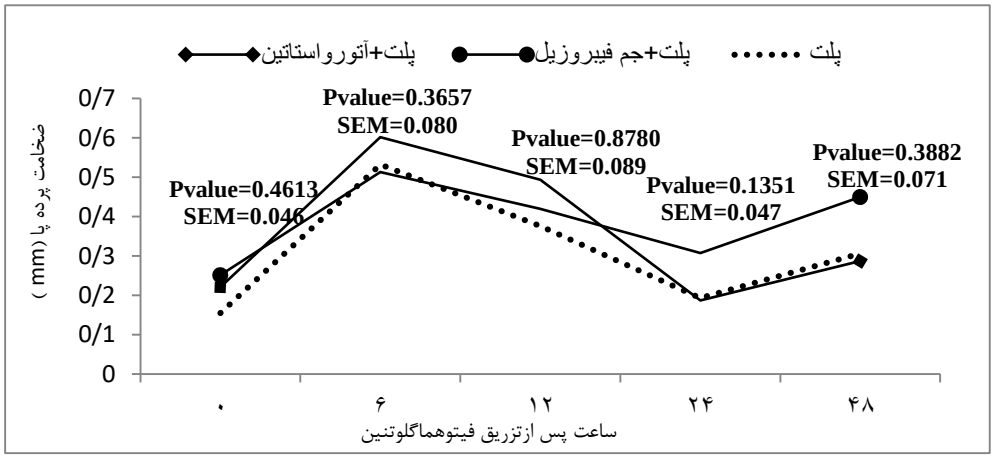
جدول ۵- تاثیر افزودن آتورواستاتین و جم فیبروزیل به جیره پایه بر تیترآنتی‌بادی علیه ویروس بیماری‌های گامبورو، نیوکاسل و آنفلوانزا در روزهای ۲۱ و ۳۵ دوره پرورش (log2).

Table 5. Effects of dietary inclusion of Atorvastatin and Jemfibrozil on antibody titer against Gumboro, Newcastle and Influenza viruces (log2) in broiler chickens in day 21and 35 of age

| عامل تغییر | گامبورو (۲۱ روزگی) | نیوکاسل (۲۱ روزگی) | آنفلوانزا (۲۱ روزگی) | گامبورو (۳۵ روزگی) | نیوکاسل (۳۵ روزگی) | آنفلوانزا (۳۵ روزگی) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| جیره پایه | ۳۶۷/۹۹ | ۶/۳۸$^{ab}$ | ۵/۶۰ | ۱۹۶۰/۱۲ | ۸/۰۰ | ۷/۵۰ |
| آتورواستاتین | ۶۷۳/۹۰ | ۷/۶۰$^{a}$ | ۶/۴۰ | ۱۶۴۰/۷۷ | ۸/۱۱ | ۶/۶۶ |
| جم فیبروزیل | ۳۸۲/۰۰ | ۵/۷۸$^{b}$ | ۴/۲۰ | ۱۲۲۷/۸۷ | ۶/۶۲ | ۶/۷۵ |
| SEM | ۱۵/۹۱ | ۱/۰۴ | ۰/۸۵ | ۴۷/۲۲ | ۰/۶۳ | ۰/۲۲ |
| P-value | ۰/۷۱۸ | ۰/۰۵۳۱ | ۰/۰۹۷۷ | ۰/۰۶۸۲ | ۰/۳۲۸۹ | ۰/۰۸۹۴ |

a-b: میانگین‌های فاقد حروف مشترک در هر ستون دارای اختلاف معنی‌دار هستند ($p<0/05$)
SEM: خطای استاندارد میانگین

شکل شماره ۱ تاثیر گروه‌های آزمایشی مختلف بر میزان حساسیت پوستی جوجه‌های گوشتی به تزریق آنتی‌ژن فیتوهماگلوتینین را نشان می‌دهد. تفاوت معنی‌داری میان جوجه‌های گوشتی تغذیه شده با جیره غذایی پایه و جیره حاوی داروهای کاهنده چربی از نظر میزان التهاب ناشی از آنتی ژن مذکور مشاهده نشد.




شکل ۱- تاثیر افزودن آتورواستاتین و جم فیبروزیل به جیره غذایی بر میزان التهاب ناشی از تزریق آنتی ژن گیاهی فیتوهماگلوتینین (ضخامت پرده بین انگشتان پا بر حسب mm) در ساعات مختلف پس از تزریق در سن ۴۱ روزگی

Figure 1. Effects of dietary inclusion of Atorvastatin and Jemfibrozil on post injection inflammation resulted from phyohemaglutinine (foot web tichness, mm) in day 41 of age

با توجه به نتایج تحقیق حاضر مصرف خوراک برای جیره‌های حاوی آتوروستاتین و جم فیبروزیل در مقایسه با جیره بدون افزودن دارو تفاوت معنی‌داری را نشان نداد، ولی بیشترین مقدار مصرف خوراک مربوط به پرندگان تغذیه شده با جیره پایه (بدون افزودنی) بود. لذا می‌توان استنباط کرد که داروهای کاهنده چربی آتوروستاتین و جم فیبروزیل تاثیری در افزایش مصرف خوراک نداشتند. برخی محققین کاهش اشتها در انسان را به عنوان اثر جانبی مصرف اتوروستاتین (۱۰) و جم فیبروزیل (۸) تایید نموده‌اند. فرخیان و همکاران (۹) اثر مشابهی را برای ال-کارنتین و جم فیبروزیل در مرغ تخمگذار گزارش نمودند. تاثیر مثبت مصرف یک و دو گرم آتوروستاتین در کیلوگرم خوراک بر بهبود عملکرد مرغ گوشتی نیز توسط جعفری گلرخ و همکاران (۱۲) گزارش شده است ولی این محققین افزایش وزن مشاهده شده را به وضوح ناشی از افزایش مصرف خوراک ندانستند.

ضریب تبدیل خوراک یکی از مهمترین شاخص‌های ارزیابی وضعیت مدیریت و اقتصاد تولید در پرورش صنعتی طیور است (۱) و هرچه مقدار آن از نظر عددی کمتر باشد نشان‌دهنده کارایی بیشتر هضم و جذب مواد مغذی در دستگاه گوارش پرنده تلقی می‌گردد (۶). در تحقیق حاضر بالاترین ضریب تبدیل خوراک در پرندگان تغذیه شده با جیره غذایی حاوی آتوروستاتین بود و جیره حاوی جم‌فیبروزیل منجر به بهبود ضریب تبدیل خوراک شد. جم فیبروزیل دارویی از دسته فیبراتها است که با تاثیر با متابولسیم سلول‌های کبد و افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز خارج کبدی باعث تمایز بافت های ذخیره چربی و تغییرات قابل توجهی در دینامیک لیپیدها در انسان (۱۵) و ماهی (۱۹) می‌شود.

برخلاف عملکرد رشد، انتظار نمی‌رود گله‌های تجاری مرغ گوشتی تغذیه شده با جیره پلیت، به دلیل کم تحرکی و پرخوری و تاثیرپذیری منفی اندام‌های مهمی مثل کبد، کلیه و قلب از این موضوع، پاسخ ایمنی مطلوبی در مقابل عوامل بیماری‌زای بیرونی از خود نشان دهند. در این آزمایش، افزودن داروهای کاهش‌دهنده چربی خون باعث بهبود پاسخ اینمی هومورال و سلولی نشد و حتی جوجه‌های دریافت‌کننده جم فیبروزیل تیتر آنتی‌بادی کمتری علیه ویروس نیوکاسل را در مقایسه با گروه شاهد نشان دادند. نتیجه تحقیق حاضر با آزمایش ویسنت و همکاران (۲۱) مطابقت داشت، آن‌ها دریافتند که هر عاملی که سبب افزایش نسبت هتروفیل به لنفوسیت شود سیستم ایمنی را تضعیف می‌نماید. عوامل تنش‌زا با تحریک ترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپین و هورمون‌های غدد فوق کلیوی موجب افزایش نسبی تعداد هتروفیل به لنفوسیت در طیور می‌شوند. بر این اساس، شمارش هتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها و تعیین نسبت هتروفیل به لنفوسیت در خون پرندگان به عنوان شاخصی برای تخمین میزان تنش در مرغ گوشتی ذکر شده است (۲۲،۱۳). بسیاری از مطالعات نشان داده است که دست‌کاری چربی جیره ممکن است تعدادی از فراسنجه‌های سیستم ایمنی مثل تکثیر لنفوسیت‌ها، سنتز سیتوکین‌ها، فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی و فاگوسیتوز را تحت تاثیر قرار دهد (۷). گزارش شده است که آتوروستاتین و جم‌فیبروزیل از جمله داروهای کاهنده کلسترول و چربی خون می‌باشند که علاوه بر نقش کاهشی بر میزان لیپید خون، بر سیستم ایمنی نیز تأثیر دارند (۱۷). احتمال می رود که داروهای مذکور با کاهش تجمع لیپیدها در کبد و تسهیل متابولیسم این اندام مهم به سلامت عمومی پرنده کمک نمایند. در این راستا، انفسی و همکاران (۲) گزارش نمودند که در جوجه‌های تغذیه شده با جیره ای حاوی کلسترول بالا (۲ درصد) و چربی بالا (روغن پالم)، استفاده از آتوروستاتین به میزان ۳ mg/ kg در روز، نه تنها باعث کاهش سطح پلاسمایی کلسترول و تری‌گلیسرید خون شد، بلکه میزان استئاتوز کبد، التهاب و آسیب سلول‌های کبدی را نیز کاهش داد. با این وجود، امکان تحلیل تاثیر این داروها بر پاسخ ایمنی در مرغ، بدلیل تعداد اندک گزارشات موجود در دسترس، وجود ندارد.

## نتیجه‌گیری کلی

با توجه به یافته‌های بدست آمده از آزمایش حاضر می‌توان نتیجه گرفت افزودن داروهای کاهنده چربی خون آتورواستاتین و جم فیبروزیل در یک جیره غذایی لیپوژنیک پلیت شده تاثیر بر عملکرد سیستم ایمنی پرنده نداشت. بررسی این موضوع نیاز به آزمایشات دقیق‌تر و کامل‌تر دارد.

## تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه لرستان جهت حمایت مالی برای انجام پژوهش حاضر تشکر می‌گردد.

## منابع

1. Amerah, A.M., V. Ravindran, R.G. Lentle and D.G. Thomas. 2008. Influence of feed particle size on the performance, energy utilization, digestive tract development, and digesta parameters of broiler starters fed wheat and corn based diets. Poultry Science, 87: 2320-2328.
2. Anfossi, G., P. Massucco, K. Bonomo and M. Trovati. 2004. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver disease: a subtle balance between risks and benefits. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 14: 215-224.
3. Banach, M., C. Serban, A. Sahebkar, D.P. Mikhailidis, S. Ursoniu and K.K. Ray. 2015. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies". BMC Medicine, 13(1): 229-235.
4. Brickett, K.H., J.P. Dahiya, H.L. Classen and S. Gomis. 2007. Influence of dietary nutrient density, feed form, and lighting on growth and meat yield of broiler chickens. Poultry Science, 86: 2172-2181.
5. Corrier, D.F. and J.R. Deloach. 1990. Evaluation of cell mediated cutaneous basophil hypersensitivity in young chickens by an interdigital skin test. Poultry Science, 69: 403-408.
6. Cutlip, S.E., J.M. Hott, N.P. Buchanan, A.L. Rack, J.D. Latshaw and J.S. Moritz. 2008. The effect of steam-conditioning practices on pellet quality and growing broiler nutritional value. Journal of Applied Poultry Research, 17: 249-261.
7. De Simone, C., G. Famularo, S. Tzantzoglou, V. Trinchieri, S. Moretti and F. Sorice. 1994. Carnitine depletion in peripheral blood mononuclear cells from patients with AIDS: effect of or L-carnitine. AIDS, 8: 655-660.
8. Doummar, J. and M. Aoun. 2018. Assessment of the origin and transport of four selected emerging micropollutants sucralose, Acesulfame-K, gemfibrozil, and iohexol in a karst spring during a multi-event spring response". Journal of Contaminant Hydrology, 215: 11-20.
9. Farrokhyan, P., M. Bouyeh, F.M. Lartey and A. Seidavi. 2014. The effects of dietary L-carnitine and gemfibrozil on performance, carcass characteristics, cholesterol and triglycerides in broiler chicks. Avian Biology Research, 7: 160-166.
10. Gentile, S., S.C. Turco, G. Guarino, C.F. Sasso, M. Amodio and P. Magliano. 2000. Comparative efficacy study of atorvastatin vs simvastatin, pravastatin, lovastatin and placebo in type 2 diabetic patients with hypercholesterolaemia". Diabetes, Obesity & Metabolism, 2(6): 355-362.
11. Hegazy, S.M. and Y. Aadachi. 2000. Comparison of the effects of dietary selenium and zinc supplementation on growth and immune response between chick groups that were inoculated with salmonella and aflatoxin or salmonella. Poultry Science, 79: 331-335.
12. Jafari Golrokh, A., M. Bouyeh, A. Seidavi, R.A. van den Hoven, V. Laudadio and V. Tufarelli. 2016. Effect of different dietary levels of atorvastatin and l-carnitine on performance, carcass characteristics and plasma constitutes of broiler chickens. Poultry Science, 53: 201-207.
13. Nazar, F.N., A.P. Magnoli, A.M. Dalcero and R.H. Marin. 2012. Effect of feed contamination with aflatoxin B1 and administration of exogenous corticosterone on Japanese quail biochemical and immunological parameter. Poultry Science, 91: 47-54.
14. NRC. 1994. Nutrient Requirements of Domestic Animals. Nutrient Requirements of Poultry. 157 p. 9th rev. ed. National Research Council, National Academy Press.
15. Rodney, G., P. Uhlendorf, R.E. Maxwell. 1976. The hypolipidaemic effect of gemfibrozil (CI-719) in laboratory animals". Proceedings of the Royal Society of Medicine. 69 Suppl 2 (2-suppl): 6-10.
16. Sahin, K., M.O. Smith, M. Onderci, N. Sahin, M.F. Gursu and O. Kueuk. 2005. Supplementation of zinc from organic or inorganic source improves performance and antioxidant status of heat- distressed quail. Poultry Science, 84: 882-887.
17. Sampietro, T., F. Bigazzi, G. Rossi, B. Dalpino, M.R. Puntoni, F. Sbrana, E. Chella and E. Bion. 2005. Upregulation of the immune system in primary hypercholesterolaemia: effect of atorvastatin therapy. Journal of Internal Medicine, 257: 523-530.
18. Sarfazaei, M., H. Saleh, M.T. Mirakzehi, O. Jangjoo. 2021. The effect of different levels of zinc and selenium supplementation in diets containing oxidized oil on immune system and lymphatic organs of broiler chickens. Research on Animal Production, 12(32): 11-19 (In Persian).
19. SAS. 2003. SAS/STAT software, version 9. SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA.
20. Serrate, S., Z. Wang, C. Coto, F. Yan and P.W. Waldroup. 2009. Effect of pellet diameter in broiler starter diets on subsequent performance. Journal of Applied Poultry Research, 18: 590-597.
21. Skolness, S.Y., E.J. Durhan, K.M. Jensen, M.D. Kahl, E.A. Makynen, D.L. Villeneuve, G.T. Ankley. 2012. Effects of gemfibrozil on lipid metabolism, steroidogenesis, and reproduction in the fathead minnow (Pimephales promelas). Environmental Toxicology Chemistry, 31(11): 2615-2624.
22. Tavakoli-Alamouti, M., A. Mohit, M. Hassanzadeh and M. Mohiti-Asli. 2022. The effect of stocking density and different dietary energy levels on immune system response and body weight of broiler breeders in rearing and laying period. Research on Animal Production, 12(33): 19-28 (In Persian).
23. Vicente, J.L., A. Torres-Rodriguez, S.E. Higgins, C. Pixley, G. Tellez, A.M. Donoghue and B. Hargis. 2008. Effect of a selected Lactobacillus spp.-based probiotic on Salmonella enterica serovar enteritidis-infected broiler chickens. Avian Disease, 52: 143-146.

# Effects of Atorvastatin and Gemfibrozil on Cellular and Humoral Immune Response in Ross 308 Broiler Chickens

**Azra Hassanvand[1], Heshmatollah Khosravinia[2] and Bahman Prizadian Kavan[3]**

1- M.Sc., Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, Lorestan University, Khorramabad
2- Professor, Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, Lorestan University, Khorramabad, (Corresponding author: khosravi_fafa@yahoo.com)
3- Assistant professor, Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, Lorestan University, Khorramabad
Received: 6 November, 2020 Accepted: 10 August, 2021

**Extended Abstract**

**Introduction and Objectives:** A reduced circulatorys lipids influences carduvascular health and therefore it may improves productive performance in birds. This experiment was conducted to investigate the effects the dietary inclusion of the atorvastatin and gemfibrozil drugs into a pelleted diet on productive performance and immune response in broiler chickens.

**Material and Methods:** a total number of 54, 10-day old broiler chicks were used to examine the efftes of the three experimental treatents. The treatments consisted of a basal diet in the pelleted form (control), and addition of atorvastatin (20 mg/kg) and gemfibrozil (1800 mg/kg) in the same diet. Effects of the treatments were evaluated in a completely randomized design in 9 replicates of 2 birds each.

**Results:** Inclusion of gemfibrozil into the basal diet improved feed conversion ratio during day 14 to 42 of age ($p<0.05$). Nosignificant effect was found for lipid-lowering drugs on the proportional weight of the immune organs and differential leukocytes counts. Antibody titer against Newcastle virus showed a significant difference among the treatments at day 21 of age. There was a lower antibody titer against Newcastle virus in the birds maintained on the diet containing gemfibrozil ($p<0.05$). Cutaneous basophil hypersensitivity responses elicited by intradermal injection of phytohemagglutinin were not differing among birds receiving basal diet with lipid-lowering drugs atorvastatin and gemfibrozil.

**Conclusion:** No significant effect of lipid-lowering drugs atorvastatin and gemfibrozil were found on immune system function in broiler chickens.

**Keywords:** Atorvastatin, Broiler, Cellular immunity, Gemfibrozil, Humoral immunity