

Актуальность. В наступившем столетии ключевую роль в развитии научно-технического прогресса играет биотехнология, о чем свидетельствуют капиталовложения в эту отрасль, рост мирового рынка биотехнологической продукции и совершенствование законодательной базы [1]. Обеспечение продовольственной и биологической безопасности страны является основной задачей АПК на современном этапе, что делает актуальными научные разработки, направленные на ее решение [2, 3]. В настоящее время организм человека и животных подвергается воздействию целого комплекса неблагоприятных факторов, влияющих на нормальное функционирование основных систем жизнедеятельности, среди которых влияние ухудшающейся экологической обстановки, увеличение количества стрессовых ситуаций, массовое бесконтрольное применение химиотерапевтических препаратов, в том числе и антибиотиков [4, 5]. На животноводство приходится 40 % от общего объема мирового сельскохозяйственного производства. В России эта отрасль имеет положительную динамику, благодаря ряду целевых программ, направленных на ее развитие. Динамика потребления ветеринарных препаратов непосредственно связана с интенсивностью развития животноводства, которое зависит от успешной реализации целого комплекса мероприятий, обеспечивающих эпизоотическое благополучие хозяйства, куда входят ветеринарно-санитарные мероприятия; соблюдение технологии выращивания; использование пробиотиков, фитопрепаратов, а также препаратов, поддерживающих иммунную систему в качестве общеукрепляющих, повышающих резистентность и стрессоустойчивость [6]. При профилактике болезней сельскохозяйственных животных и птицы необходимо учитывать [7, 8, 9, 10, 11]: - наличие комплекса инфекций в хозяйствах, на фоне которого борьба с отдельно взятой инфекцией становится неэффективной за счет снижения общего иммунного статуса организма животных; - в условиях интенсивного промышленного ведения животноводства повышается роль болезней, обусловленных условно-патогенной микрофлорой и ассоциациями возбудителей; - большая концентрация животных создает благоприятные условия для быстрого перезаражения, при этом изменяется значение различных факторов передачи возбудителей от зараженных животных к восприимчивым; - неблагоприятные экологические факторы, недоброкачественные корма и несбалансированное кормление, плохое содержание животных приводят к резкому ухудшению качества продукции (мяса, молока, яиц) и несоответствию ее требованиям ФАО и ВОЗ. Интенсивный характер современных технологий выращивания сельскохозяйственных животных и птицы оказывает негативное влияние на микроэкологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), изменяя эволюционно сложившуюся в условиях свободного выгула структуру кишечного микробиотипа. Это служит одной из причин появления и распространения дисбактериозов животных и птицы, стратегия и тактика терапии и

профилактики которых с помощью только антибактериальных средств не всегда эффективна и безопасна. Одним из современных подходов к решению проблемы является разработка, производство и применение новых экологически безопасных эффективных препаратов, способных обеспечить биологическую защиту животных [12]. Такие препараты должны обеспечивать: повышение физиологического и иммунного статуса организма животных; лечение и профилактику заболеваний молодняка и взрослых особей за счет защиты от патогенных и условно-патогенных возбудителей болезней ЖКТ; компенсацию в рационе кормления дефицита аминокислот, витаминов и микроэлементов, а также повышение степени усвоения кормов; токсико- и радиопротективное действие, снижающее влияние неблагоприятных экологических факторов (загрязнения окружающей среды нитратами, пестицидами, гербицидами, тяжелыми металлами и радионуклидами); - повышение эффективности вакцинопрофилактики инфекций при ее использовании в комплексе оздоровительных мер; качество и безопасность продукции. Это обусловило интенсивное развитие эковиотехнологий, в частности направление, связанное с разработкой и применением пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков, как в здравоохранении, так и в ветеринарии [9, 10, 12, 13, 14]. Такие лечебно-профилактические и ростостимулирующие экологически чистые препараты физиологичны по своему действию, безвредны для животных, просты в наработке, дешевы, технологичны для группового применения, что особенно актуально для отечественного птицеводства, занимающего передовые позиции в АПК. Результаты анализа отечественного промышленного животноводства убедительно показывают необходимость создания условий содержания животных и птицы, обеспечивающих полную реализацию ее генетических возможностей. Как наиболее важные факторы, влияющие на эффективность отрасли, в настоящее время выделяют эпизоотическую ситуацию в хозяйстве, наличие и уровень стрессов, режимы кормления и выпаивания. Среди причин отхода животных и птицы, и в первую очередь молодняка, основное место занимают болезни, связанные с нарушением функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На предприятиях с высокой концентрацией поголовья они являются основной причиной гибели молодняка. Сдвиги в количественном и качественном составе нормальной и условно-патогенной микрофлоры приводят к дисбактериозу, снижению усвояемости питательных веществ корма и, как следствие, к диарее и падежу [15, 16]. Чаще всего этиологических факторов болезни несколько - ассоциация патогенов может быть представлена вирусами, бактериями, патогенными грибами, простейшими и другими паразитами в различных сочетаниях. Инфекционные болезни часто протекают в латентной и субклинической формах [12, 13, 15]. Это явление приобрело массовый, эпизоотический характер и негативно влияет на течение ассоциированных инфекций, вызывает обострение разнообразных сопутствующих патологических

процессов. Протекание заболевания в ассоциативной и смешанной формах затушевывает истинные причины болезни и усложняет эпизоотическую ситуацию. В этом процессе также велика роль условно-патогенных микроорганизмов. К условно-патогенным относятся микроорганизмы, которые секретируют суперантигены, постоянно присутствующие в условиях промышленного содержания животных, ослабляют их иммунную систему, не вызывая при этом клинических признаков заболевания. Вследствие этого заболевания, вызываемые другими патогенами, протекают на фоне извращенного иммунного ответа и аутоаллергических реакций, что значительно усложняет их течение [17, 18]. Условно-патогенные микроорганизмы характеризуются многочисленностью, гетерогенностью популяций, участием в разных микробиоценозах. Гетерогенность выражена в устойчивости к антибиотикам, дезинфектантам и физическим факторам, создаёт сложности при идентификации выделенных культур. Кроме того, популяции не только гетерогенны, но и изменчивы. В процессе проведения лечебно-профилактических мероприятий устойчивые варианты переходят в множественно устойчивые. Нарушение микрoэкологического равновесия кишечного биотопа под действием ряда экзогенных (антибиотики, вакцинация) и технологических факторов приводит не только к доминированию потенциально патогенных микробов. Ускоряются темпы изменчивости условно-патогенных микроорганизмов, усиливаются генетический обмен и скорость формирования клонов, несущих плазмиды лекарственной устойчивости и нередко включающих гены, детерминирующие адгезивные, цитотоксические и энтеротоксические свойства условно-патогенных бактерий. Антибиотики (АБ) применяют в животноводстве и птицеводстве как для лечения и профилактики болезней (колибактериоза, респираторного микоплазмоза, сальмонеллеза, диарреи), так и в качестве стимуляторов роста (особенно в птицеводстве и свиноводстве). Терапевтические курсы АБ входят в технологию содержания бройлеров и свиней [15, 18]. К кормовым антибиотикам относят препараты, при введении которых в рационы животных и птицы улучшается обмен веществ, повышается коэффициент использования кормов, активизируется резистентность организма. Пробиотики, пребиотики и синбиотики. Важную роль в терапии основного заболевания и устранении факторов, вызвавших нарушение нормофлоры и ее функций, играют препараты, которые в настоящее время разделяют на 3 основные группы: пробиотики, пребиотики и синбиотики [5, 9, 10, 13, 18]. Пробиотики - это продукты биотехнологического производства, представляющие собой лечебно-профилактические препараты, которые содержат живые микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, обладают антагонистической активностью по отношению к патогенной микрофлоре и тем самым благотворно воздействуют на организм животного путем оздоровления микрофлоры кишечника. В последние годы в нашей стране и за

рубежом в животноводстве (в том числе и птицеводстве) возрос интерес к пробиотическим препаратам. Согласно результатам маркетинговых исследований, начиная с 2005 года, доля пробиотических препаратов среди общего количества иммунобиопрепаратов составила 3 % и продолжается увеличиваться (рис.1). Современные представления о пробиотиках обобщены в работах отечественных и зарубежных ученых [5, 9, 10, 11, 13, 18, 20, 21, 22].

Рис. 1 - Структура рынка биопрепаратов для животных: 1 - Вакцины для птиц (57 %); 2 - Вакцины для КРС (15 %); 3 - Вакцины для свиней (9 %); 4 - Вакцины для нескольких животных (5 %); 5 - Пробиотики (3 %); 6 - Сыворотки лечебные (3 %); 7 - Аллерген (3 %); 8 - Вакцины прочих видов (2 %); 9 - Прочее (3 %)

В настоящее время сформулированы взгляды на нормальную микрофлору животного организма: дана ее характеристика и состав, роль и участие в процессах жизнедеятельности, роль микрoэкологических нарушений в развитии патологических процессов, приведены наиболее важные представители резидентной (бифидо- и лактобактерии) и транзитной микрофлоры, их действие на организм. Рассмотрены основы бактериотерапии, направленной на поддержание и сохранение, формирование или коррекцию видового и численного состава резидентной микрофлоры ЖКТ, установлено ведущее звено метода бактериотерапии - штаммовый состав пробиотиков. Установлены основные требования, предъявляемые к штаммам для пробиотических препаратов. Перечень пробиотиков, зарегистрированных в Российской Федерации, насчитывает более 80 наименований отечественных и импортных препаратов, а также другие аналогичные по составу препараты: Галлиферм, Пропиацид, СБА, Лактобактерин, Эндобактерин, Лактицид, Интестевит, Бакттоферон, Иммунобак, Бифинорм, Споробактерин, Бактоцеллоактин, Пробиовет, Споролакт, Бактонеотим, Биобак, Биомин-СХЖ, Бифидум-СХЖ, Зоонорм, Лактоферон, Лактобифид, Стрептобифид, Субалин, Фитобактрин. Они различны по составу, качеству, направленности действия, показаниям к применению. Часть этих препаратов присутствует на рынке, однако некоторые препараты не востребованы практикой. Ассортимент ветеринарных и медицинских препаратов на основе спорообразующих бактерий достаточно разнообразен и свидетельствует о постоянном научном и практическом интересе к этой группе ЛС и кормовых добавок [18, 22, 23]. Пробиотический эффект за счет улучшения кишечного микробного баланса животного-хозяина способны оказывать как автохтонные микроорганизмы, постоянно присутствующие в экосистеме кишечника и типичные для нее, так и некоторые аллохтонные, не являющиеся нормофлорой ЖКТ животных. В ветеринарной практике применяют несколько десятков пробиотиков на основе спорообразующих бактерий рода *Bacillus subtilis*, изолированных из различных природных источников (в основном из почвы), не обладающих генами токсинообразования и антибиотикоустойчивости и характеризующихся, кроме

классической пробиотической активности, целым рядом полезных свойств: высокой ферментативной активностью, угнетением роста плесневых грибов и ферментативной инактивацией их вторичных метаболитов - микотоксинов [3, 11, 16, 20, 21, 22, 24, 25]. Группа пробиотиков на основе микроорганизмов рода *Bacillus* сформировалась недавно и это направление развивается очень активно. В работе [26] сделан анализ состава, биологических свойств и применения в ветеринарии пробиотиков на основе спорообразующих микроорганизмов рода *Bacillus*. Лечебно-профилактическая эффективность обеспечивается несколькими взаимосвязанными процессами. Спектр действия пробиотических препаратов на основе природных микроорганизмов рода *Bacillus* представлен в таблице 1 [26].

Таблица 1 - Спектр активности пробиотиков на основе микроорганизмов рода <i>Bacillus</i>	
Действие	Процессы, его обеспечивающие
Подавление роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов	Синтез веществ, обладающих антибиотическими свойствами (антибиотики, лизоцим, пептиды с антибиотическими свойствами и др.), снижение pH среды, высокая конкурентная способность в процессе размножения
Нормализация пищеварения	Синтез пектолитических, протеолитических ферментов, липазы
Стимуляция неспецифической резистентности макроорганизма	Стимуляция лимфоцитов, макрофагов, индукция эндогенного α - и γ -интерферона, увеличение содержания гамма-глобулиновой фракции крови
Антитоксическое действие	Дезинтеграция высокомолекулярных белков. Способность связывать тяжелые металлы
Антиаллергическое действие	Расщепление аллергенов на биологические инертные субъединицы
Восстановление эндогенной микрофлоры, коррекция микробиоценоза	Филогенетическая общность представителей нормальной симбионтной микрофлоры
Синтез заменимых и незаменимых аминокислот и витаминов	Экзоцеллюлярная продукция треонина, глутаминовой кислоты, тирозина, гистидина, орнитина и др.
Выведение тяжелых металлов и радионуклидов	Способность к повышенной сорбции тяжелых металлов и радионуклидов в сочетании с быстрой элиминацией
Противоопухолевая и антиметастатическая активность	Стимуляция естественных киллерных клеток и Т-лимфоцитов, стимуляция макрофагов

Однако близкое родство *Bacillus subtilis* с опасными патогенами - *Bacillus anthracis*, *Cl. Botulinum* и *Cl. Perfringens* - сдерживает их широкое применение и требует подтверждения их безопасности. В странах с развитым законодательством в ветеринарии и здравоохранении производители кормовой добавки при регистрации пробиотика обязаны провести его генетическую паспортизацию (подтвердить отсутствие генов токсинообразования), отсутствие которой может привести к тому что, кормовые добавки окажутся токсинообразующими, либо способными распространять ген антибиотикоустойчивости. Например, бактерии *B. cereus* и *B. licheniformis* без генетической паспортизации в неблагоприятных условиях могут синтезировать токсины, аналогичные стафилококковому энтеротоксину, термолабильному

токсину клостридий и веротоксину энтерогеморрагической *E. coli*. При изменении внутренней среды кишечника (применение антимикробных и др. антибиотических препаратов, инфекции пищеварительного тракта, стрессы, изменение рациона и т.д.) использование препаратов с недостаточно полно охарактеризованными по безопасности спорообразующими бактериями чревато токсическими явлениями и осложнениями первичного патологического процесса [10, 24]. Микрофлора ЖКТ играет важную роль в общем метаболизме организма животного. При нарушении равновесия между полезной, нейтральной микрофлорой и потенциально патогенными бактериями ослабляются защитные функции организма, возникают диарея и другие заболевания. Увеличение числа бактерий, в норме отсутствующих или встречающихся в незначительных количествах, изменение их ферментативной активности может привести к серьезным осложнениям, увеличивающим отход и замедляющим рост молодняка. Преимущества пробиотиков: - в отличие от АБ не вызывают привыкания со стороны патогенных микроорганизмов, обладающих R-плазмидой, кодирующей устойчивость к химиопрепаратам; - не накапливаются в органах и тканях животных; - не влияют негативно на качественные показатели мяса и субпродуктов; - не опасны для окружающей среды и обслуживающего персонала. Микроорганизмы, входящие в состав пробиотических препаратов, сочетают высокую энергию роста с синтезом значительных объемов питательных и биологически активных веществ, что улучшает обменные процессы, рост и продуктивность животных. Например, для бактерий и дрожжей сроки удвоения биомассы составляют 1 - 6 ч. Микроорганизмы синтезируют большое количество разнообразных ферментов, поэтому способны использовать пищевые источники, недоступные для высших животных. Многолетний опыт использования пробиотиков доказал их физиологичность и экологическую безопасность, высокий профилактический и лечебный эффект при ЖКЗ, дисбактериозах, нарушениях обмена веществ, положительное влияние на продуктивность животных и рост молодняка. Препараты просты в применении - их, как правило, смешивают с водой, молоком, сухим кормом. В настоящее время активное развитие получил новый класс пробиотиков, полученных на основе рекомбинантных штаммов [10, 24]. Субалин - препарат, содержащий ген лейкоцитарного интерферона человека, полученный путем плазмидной трансформации природного штамма *B. subtilis*, наряду с присущей исходному штамму высокой АнтА обладает противовирусным, противоопухолевым, антиметастатическим и химиомоделирующим действием. Его использование для профилактики инфекционных заболеваний телят снижало заболеваемость на 62,7 %, диспепсии протекали в более легкой форме, животные быстрее выздоравливали. Препарат Ветом-1.1 на основе рекомбинантного штамма *B. subtilis* (исходный природный вариант этого штамма является основным компонентом препарата Ветом-3), который выживает и сохраняется в полости

кишечника при пероральном введении в течение 96 часов, обеспечивает индукцию интерферонов, способствует стимуляции клеточных и гуморальных факторов иммунитета и повышает неспецифическую резистентность организма, стимулирует аллергическую устойчивость и регенерационные процессы, нормализует обмен веществ и предупреждает развитие дисбактериозов. Его применяют для профилактики и лечения ЖКЗ с синдромом диареи, бактериальных и вирусных инфекций (сальмонеллез, кокцидиоз, колибактериоз, дизентерия, ротавирусный энтерит, грипп, парагрипп, ринотрахеит, гепатит, чума плотоядных и т.д.), а также для коррекции иммунодефицитных состояний у телят, поросят, плотоядных, собак, птицы, стимуляции роста и развития молодняка. Лечебно-профилактический препарат РАС (генетическая рекомбинация штамма *B. subtilis* 534) обладает ингибирующей активностью к возбудителям сибирской язвы, чумы, холеры, мелиоидозу, устойчивостью к антибиотикам. С целью коррекции дисбактериоза испытан на телятах - установлено значительное уменьшение количества заболевших диареей животных и сокращение длительности заболевания, увеличение среднесуточных привесов более чем в 2 раза по сравнению с контролем. На основании ФЗ РФ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» все препараты на основе рекомбинантных штаммов должны получить разрешение межведомственной комиссии по генно-инженерной деятельности на их применение. Мазь Биосептин (рекомбинантные штаммы *B. subtilis* и *B. licheniformis* и продукты их жизнедеятельности) - препарат наружного применения, обладающий выраженными антисептическими, противовоспалительными и протеолитическими свойствами, применяется для лечения асептических, гнойно-некротических ран и дерматитов у животных. При добавлении к рациону *Bacillus subtilis* БПС-44 наблюдается рост протеолитической активности; тогда как амиолитическая и целлюлозолитическая активность была снижена. Протеолитические, пектинолитические, липолитические и целлюлозолитические способности бактерий рода *Bacillus*, затрагивая процессы пищеварения, могут приводить к нормализации процессов, происходящих в рубце животных. Использование комплекса миксоферон, фармоксидин и пробиотик Субтилис (ООО «НИИ пробиотиков») значительно снизило заболеваемость коров серозным (скрытым) маститом. Препараты способствовали: повышению естественной резистентности животных; улучшению обмена веществ; лучшей усвояемости корма (силос, сенаж, сено); практическому исчезновению заболеваний ЖКТ, эндометритов и диарей; повышению воспроизводительной функции и на 60 % продуктивности животных; снижению подверженности простудным заболеваниям; возвращению в основное стадо и увеличению удоев; увеличению продолжительности жизни животных; снижению затрат на ЛС, применяемые до этого в хозяйстве; улучшению молокоотдачи излеченных коров; повышению качества молока

(высший и первый сорт) и, как результат, повышению доходов хозяйства. В работах [27, 28] представлены данные об иммуномодулирующем и лечебном действии пробиотиков, содержащих различные виды и штаммы бактерий - представителей нормальной микрофлоры человека. Изучение воздействия бактерий *E. coli*, продуцирующих микроцины, на кроветворение и неспецифическую резистентность показало, что концентрация гемоглобина, СОЭ, количества эритроцитов, лейкоцитов и лейкоцитарная формула у телят опытных групп после трехнедельного выпаивания препаратов оставались на уровне исходного периода. При этом фагоцитарная активность сыворотки крови, фагоцитарный индекс, бактериальная и лизоцимная активности, как правило, повышались ($P < 0,0500,001$), т.е. оба продуцента микроцинов стимулировали неспецифическую резистентность телят практически в одинаковой степени [10]. В работах [11, 29] показано многогранное и разностороннее положительное действие пробиотиков на организм животного-хозяина, которое опосредуется через регулирование кишечного микробного баланса (образование антибактериальных веществ и ингибирование кишечных патогенов, конкуренция за питательные вещества и места адгезии), изменение метаболизма, стимуляцию иммунной системы, противораковое и антихолестеринемическое действие. Авторами сформулированы общие требования к бактериальным штаммам, которые используются при производстве пробиотических препаратов (табл.2) [29]. Эффективность пробиотиков при диареях молодняка зависит от концентрации живых бактериальных клеток, степени антагонизма к возбудителям болезни, своевременного и правильного применения, формы течения болезни и качества выпаиваемого молозива [8]. При профилактике диарей в эффективности пробиотиков играет роль происхождение микроорганизмов, входящих в их состав, потому что влияет на их приживляемость в кишечнике. При отсутствии таковой пробионты будут быстро элиминированы из организма, и их действие окажется кратковременным и минимальным. В организме телят лучше приживаются лактобактерии и другие пробионты, происходящие от них же, а не от человека или птицы. Одним из перспективных направлений является разработка нового класса бесклеточных пробиотиков метаболитного типа [27]. Установлено [28], что спорообразующие бактерии и их метаболиты обладают рядом свойств, позволяющих считать их перспективными в качестве основы пробиотиков нового поколения. Таблица 2 - Иммуномодулирующее действие пробиотиков

Влияние пробиотиков на функциональную активность фагоцитов

Показано, что бифидо- и лактобактерии стимулируют фагоцитарную активность макрофагов и лейкоцитов, энтероцитов и колоноцитов

синтез иммуноглобулинов

Установлено, что *L. casei* и *L. plantarum* стимулируют синтез антител к этим видам лактобактерий, а также, что пробиотики активизируют синтез антител как на системном уровне, так и на уровне слизистых оболочек

активность лимфоцитов. При введении *L. plantarum* отмечается увеличение уровня CD8⁺-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки. Таким образом, влияние различных культур пробиотиков на функциональную активность лимфоцитов, возможно, связано с их различной способностью к стимуляции выработки цитотоксинов иммунокомпетентными клетками продукции цитокинов. Выраженная стимуляция продукции мононуклеарами ИЛ-10 была замечена лишь в отношении *L. plantarum* развитие иммунного ответа. Различные виды и штаммы представителей нормальной микрофлоры слизистых оболочек могут оказывать разнонаправленное влияние на развитие иммунного ответа. Особенно перспективным в этом отношении является лактобактерии. *B. subtilis*, в большинстве своем, являются безвредными для организма человека и животных; обладают высокой АНТА к широкому спектру патогенных и условно-патогенных микроорганизмов; имеют высокую ферментативную активность, способную обусловить существенное регулирование и стимулирование пищеварения; характеризуются противоаллергическим и антитоксическим действием; технологичны в производстве и стабильны при хранении. Использование инактивированной культуры бацилл позволяет полностью исключить возможность транслокации негативного влияния препарата, связанного с повышенным размножением бацилл в ЖКТ. Бактериоциноподобные вещества лактобактерий (метаболиты симбиотического бактериоциногенного штамма *L. fermentum* 97) при взаимодействии с патогенными штаммами эшерихий (гемолитические Hly и энтерогеморрагические O157:H7) вызывают у последних выраженные деструктивные процессы (ультраструктурные изменения клеток), приводящие к гибели клеток-мишеней. Предполагается [13], что в микробиоценозах защита составляющих его микроорганизмов от токсического действия гидроксильных радикалов осуществляется за счет продукции доминантными и ассоциативными бактериями метаболитов, инактивирующих гидроксильные радикалы или предупреждающие их образование. Проверены КЖ 16 штаммов *Lactobac. spp.*, 21 штамм *Corinebacterium spp.*, 8 штаммов *Micrococcus spp.*, 17 штаммов *Staphylococcus spp.* и полученные из них фракции на бактерицидный эффект гидроксильных радикалов по отношению к колибактериям (по их выживаемости). Для обсуждения механизма действия пробиотиков необходимо понимание факторов, отрицательно влияющих на функцию ЖКТ животных. ЖКБ молодняка являются системными и имеют полиэтиологический характер. По этой причине пробиотики должны рассматриваться, в первую очередь, как важная часть в общем комплексе лечебных мер, и только потом как самостоятельное средство лечения [18]. Пребиотики препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивный эффект на организм хозяина через селективную стимуляцию роста или усиление метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника. В эту группу входят препараты, относящиеся к различным

фармакотерапевтическим группам, но обладающие общим свойством - способностью стимулировать рост и развитие нормальной микрофлоры кишечника [22]. При диареях молодняка животных хорошо зарекомендовали себя Лактобактерин, бифидумбактерин - СХЖ, реалак, ромакол, лактобифадол и др. [10]. Однако в практике часто наблюдается низкая лечебная эффективность пробиотиков - обычно не наблюдается радикального действия препаратов (лактобактерин, бифидумбактерин, ветом-3, бифилакт, бифитрилак) при диареях, протекающих с признаками выраженного угнетения, токсикоза и обезвоживания [8]. Эффективность лечения больных животных возрастает при комплексном использовании с антитоксическими и регидратационными средствами, адсорбентами и иммуномодуляторами (пребиотиками). Пребиотические добавки на основе лактулозы в сочетании с экстрактами ряда овощей и трав активизируют метаболизм полезных представителей ЖКТ и положительно влияют на организм кур-несушек. В настоящее время наиболее перспективными считают не отдельные синтетические соединения, обладающие биологической активностью, а природные комплексы, воздействие которых на организм протекает более физиологично и не сопровождается риском возникновения нежелательных побочных эффектов. К препаратам, увеличивающим адаптационный потенциал животных, относится селеносодержащий пребиотик Biotal SC-Platinum (на основе живых дрожжей штамма *Saccharomyces cerevisiae* I-1077), разработанные компанией Lallemand Ltd. Действие БАД направлено на коррекцию обменных процессов, что обуславливает увеличение молочной продуктивности, воспроизводительной функции, повышение резистентности организма [23, 25, 27]. В последние годы в России наблюдается заметный всплеск внимания к созданию на основе мицелиальных грибов и продуктов их метаболизма пищевых и кормовых добавок [23]. Особый интерес биотехнологов к мицелиальным грибам можно объяснить следующими причинами: способностью синтезировать такие же соединения, как и в клетках тканей животных; - возможностью использования для получения ценных биологически активных соединений, продуцентами которых ранее служили растения и животные; наличием у плодовых тел многих макромицетов лечебного действия (антивирусной, онкостатической, гепатопротекторной и иммуностимулирующей активности), способности усиливать резистентность организма к некоторым инфекционным заболеваниям; экологической чистотой этих препаратов благодаря биотехнологическому способу их получения; - неограниченной возможностью производства благодаря отсутствию дефицита сырьевых ресурсов (по численности грибы уступают только насекомым) и большой гетерогенности состава, которая проявляется в физиолого-биохимических особенностях и химическом составе клеток, их морфологии и способах размножения; безотходными технологическими схемами, поскольку биологически активные препараты получают как из мицелия, так и из

культуральной жидкости культуры базидиомицета; многоцелевым использованием оборудования (получение ассортимента БАВ на одной биотехнологической установке); предпочтительным спросом на лекарственные препараты природного происхождения вместо продуктов химического синтеза. При глубинном культивировании источником БАД служит не только мицелий гриба, но и культуральная жидкость. Разработка режимов глубинного (погруженного) выращивания грибов путем варьирования состава питательной среды, условий аэрации и перемешивания позволяет получить культуральную жидкость с высоким содержанием различных БАД, в том числе обладающих высокой антибиотической активностью. Спектр препаратов, преимущественно биологически активных добавок (БАД), разработанных и изготавливаемых на основе мицелиальной массы грибов, разнообразен: Мипровит (монокультура высшего гриба-дейтеромицета *Fusarium sambucinum* PS-64), «Флоравит» и др. Препараты сертифицированы как БАД [23]. Общие требования, предъявляемые к пребиотикам, можно сформулировать следующим образом: - они не должны гидролизаться и адсорбироваться в верхних отделах желудочно-кишечного тракта; - быть селективным субстратом одного или ограниченного количества представителей микрофлоры кишечника, стимулируя их рост и/или метаболическую активность, что приводит к улучшению баланса микробной популяции кишечника; - должны индуцировать общий эффект, улучшающий общее состояние макроорганизма; - обладать антиоксидантной активностью. Для достижения максимального эффекта необходимо применение пробиотиков и пребиотиков в составе синбиотического комплекса. Синбиотики (эубиотики) - это препараты или комплексы пробиотиков с пребиотическими веществами, полученные в результате рациональной их комбинации, в которых живые микроорганизмы сочетаются с субстратами, стимулирующими их рост. В работах [9, 10] приводятся определения про-, пре- и синбиотиков, дана классификация пробиотиков (споровые микроорганизмы, чаще *B. subtilis*; дрожжи и продукты их жизнедеятельности; пробиотики, восстанавливающие пристеночное пищеварение и колонизационную резистентность), их фармакологическое действие и показания к применению, а также характеристика факторов, способствующих нарушению нормальной микрофлоры животных и птицы. Симбиотики - продукты биотехнологического производства, содержащие микроорганизмы, продуцирующие в желудочно-кишечном тракте животных и птиц аминокислоты (в том числе незаменимые), ферменты, витамины, таким образом способствующие повышению продуктивности. Симбиоз животных и полезных микроорганизмов играет важную роль в нормальном функционировании организма животных и птицы, а так же реализации их генетического потенциала продуктивности. В настоящее время активно развивается использование симбиотиков не только как антагонистов патогенной микрофлоры, но и как продуцента лизина - незаменимой аминокислоты, которая

входит в состав структурных тканевых белков и белковых ферментов, является значимым фактором биологически полноценного кормления, способствует улучшению пищеварения, играет важную роль в формировании костяка, повышении продуктивности сельскохозяйственных моногастричных животных (птицы и свиней). Эти симбиотики впервые были предложены авторами работ [30, 31, 32] и используются в качестве альтернативы дорогостоящему синтетическому лизину (моногоидрохлорид лизина), в основном, импортного производства. Свиноводство в нашей стране является одним из основных источников производства мяса и жира животного происхождения. На фоне специфических условий и, в частности, в связи с концентрацией большого количества свиней на ограниченных производственных площадях возрастает роль организации сбалансированного кормления разных возрастных групп свиней. В структуре производства мяса всех видов продуктивных животных - птица занимает второе место после свиней. Стратегическая тенденция свидетельствует о наиболее быстрых темпах производства и потребления птичьего мяса, основу которых составляют бройлеры (85 %). Контроль аминокислотного питания животных и птицы стал сегодня ключевым моментом организации нормированного кормления и является решающим фактором повышения продуктивности. В составе белка животного происхождения присутствует более 20 аминокислот. Однако десять (у птицы одиннадцать) из них не синтезируются организмом и должны обязательно поступать с кормом, а три-четыре из группы несинтезируемых поступают в организм с традиционными кормами в недостаточном количестве. Наиболее часто в рационе не хватает лизина и метионина. Эти аминокислоты - главные фигуранты белкового обмена в части формирования тканей мышц, внутренних органов, веществ, ответственных за иммунитет в организме. Они необходимы для синтеза мышечной ткани, белков яйца, молока. Достоверно известно, что при достаточном поступлении в организм лизина и метионина можно сэкономить до 20 % общего количества вводимого в рацион протеина, в тоже время даже незначительный дефицит этих аминокислот резко снижает синтез белка, а значит и выход мяса, молока, яиц. Расщепляясь в организме, эти аминокислоты обратному восстановлению не подлежат, практически невозможно их перераспределение между тканями и органами. Это означает, что в каждой суточной порции корма должно содержаться достаточное количество незаменимых аминокислот, а их оптимальный уровень следует поддерживать весь период выращивания [30, 31]. Специфика кормовой базы в большинстве регионов РФ и типичные кормовые рационы пшеничного типа с добавлением соевого, подсолнечного шрота или жмыха, отрубей, отличаются низкой доступностью питательных веществ и энергии, и вызывают необходимость применения ферментных препаратов и добавления в рацион аминокислот и прежде всего лизин. В настоящее время во многих странах при кормлении продуктивных животных и птицы используют

синтетический лизин (моногидрохлорид лизина). Эта незаменимая аминокислота жизненно важна для построения белков организма. Лизин входит в триаду аминокислот, учитываемых при определении общей полноценности питания (лизин, триптофан, метионин), необходим для роста, восстановления тканей, производства антител, гормонов и ферментов, участвует в утилизации жирных кислот, необходимых для производства энергии, помогает устранять некоторые проблемы связанные с бесплодием, лизин катализирует процессы ферментативных превращений. Способствует абсорбции кальция и поддерживает баланс азота во взрослом организме, участвует в производстве антител, гормонов и ферментов, образованию коллагена и восстановлению тканей. Недостаточность лизина может проявляться в покраснении глаз, выпадении волос, недостатке энергии, замедлении роста. Он усиливает иммунитет к вирусным инфекциям. В практике кормления продуктивных животных проблему дефицита лизина решают путем ввода в состав рациона компонентов животного происхождения, а также синтетического или микробного лизина [33]. Актуальность получения кормового лизина микробиологическим методом вызвала интенсивный поиск продуктивных штаммов микроорганизмов. Исследования показали, что микробный концентрат лизина биологически более эффективен, чем кристаллический лизин. В опытах на различных видах животных установлено, что при обогащении концентратом лизина обычных кормовых рационов растительного типа среднесуточный прирост массы свиней, телят, птицы возрастает на 15 - 30 %. При этом экономия кормов и кормового белка составляет 15 - 18 % на единицу продукции [30]. В настоящее время наиболее перспективным методом получения лизина считается микробиологический синтез, позволяющий получать L-изомеры на средах, состоящих из недорогих и недефицитных компонентов. Технология получения L-лизина путем глубинного культивирования ауксотрофного мутанта *Brevibacterium* sp. 22 разработана в 1964 г. институтом биохимии им. А. И. Баха АН СССР совместно с институтом микробиологии им. А. Кирхенштейна АН Латвийской ССР. Данный способ был применен на отечественных предприятиях и за рубежом для производства кормового концентрата лизина (ККЛ) [34]. ККЛ, содержащий 15 - 30 % L-лизина, является наиболее дешевым источником обогащения растительных кормов и более эффективно повышает ростовые и продуктивные показатели животных, чем кристаллический L-лизин, что объясняется наличием в нем других активных веществ - бактериальной биомассы и остатков культуральной среды со всеми внеклеточными метаболитами. Таким образом, благодаря своему химическому составу и биологической эффективности ККЛ является наиболее ценным источником лизина. Использование ККЛ, например, в свиноводстве для обогащения комплексных кормовых смесей дает среднесуточный прирост массы на 10 - 30 % при экономии кормов на единицу продукции 10 - 20 %. Более 95 % лизина

используется для добавления к кормам в свиноводстве и птицеводстве. Это связано с тем, что для свиней лизин является аминокислотой № 1, а для птиц следует по важности сразу после метионина. До 10 тыс. тонн лизина более высокой концентрации (99,5% и выше) используется ежегодно в производстве биоактивных добавок для человека и в медицинских целях. О привлекательности производства L-лизина свидетельствуют темпы прироста производственных мощностей на уровне 7 - 10 % в год и планы компаний-лидеров на рынке L-лизина. В ближайшем будущем (до 2015 г.) основные мировые производители лизина намереваются в полтора раза увеличить свои мощности. В частности, ADM и Ajinomoto уже ведут строительство дополнительных производственных блоков на своих заводах по всему миру, что позволит каждому из них увеличить выпуск продукции с 200 до 300 тыс. тонн в год. Сегодня на территории России нет ни одного завода, который мог бы производить лизин кристаллической формы, по качеству полностью удовлетворяющий потребителей. Разработка симбиотических препаратов, способных синтезировать лизин, и тем самым возмозможность хотя бы частично снять остроту проблемы его дефицита, представляет большой интерес и может быть альтернативным методом получения этого важного продукта. Симбиотический препарат на основе *E. coli* восполняет дефицит незаменимой аминокислоты лизин в рационах кормления моногастричных животных и птиц, который вырабатывает в тонком отделе кишечника. Использование симбиотического биопрепарата - продуцента лизина позволяет снизить дефицит лимитирующих аминокислот, приводит к повышению продуктивности животных и птиц, а, следовательно, к эффективности животноводческих отраслей агропромышленного комплекса сельского хозяйства [30 - 32]. Следует отметить, что инновации и наукоемкие технологии играют решающую роль в обеспечении населения качественной и безопасной продукцией сельского хозяйства [29, 35 - 45]. Использование в промышленном животноводстве и птицеводстве высокопродуктивных пород и кроссов, интенсивных технологий содержания приводят к ослаблению здоровья, появлению новых заболеваний не выявленной этиологии, распространению кишечных и смешанных инфекций, слабо поддающихся медикаментозному лечению [46, 47, 48]. Выводы Стратегия и тактика терапии и профилактики дисбактериозов животных и птицы заключается в необходимости применения экологически безопасных эффективных препаратов, к которым относятся пробиотики, пребиотики и синбиотики. Эти препараты способны поддерживать высокий физиологический и иммунный статус организма животных; обеспечивать профилактику заболеваний ЖКТ молодняка и взрослых особей за счет защиты от патогенных и условно-патогенных возбудителей болезней; компенсировать в рационах дефицит аминокислот, витаминов и микроэлементов; повышать степень усвоения кормов; снижать влияние неблагоприятных экологических факторов (загрязнение

окружающей среды, кормов и воды нитратами, пестицидами, гербицидами, тяжелыми металлами и радионуклидами). Важной характеристикой этих препаратов является способность снижать негативные последствия антибиотиков, применяемых в лечебных целях, и возможность отказа от кормовых антибиотиков при их применении. Они физиологичны по своему действию, безвредны для животных, просты в наработке, дешевы, технологичны для группового применения, что особенно актуально для отечественного птицеводства, занимающего передовые позиции в АПК.