

УДК 619:615.33 (043.3)

ВЛИЯНИЕ КОРМОВЫХ АНТИБИОТИКОВ НА КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОЦЕНОЗ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ: КРАТКИЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР**Гласкович М.А., Капитонова Е.А.**

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

В последние годы в кормлении сельскохозяйственных животных и птицы практикуется принципиально новый подход к использованию кормовых антибиотиков. Установлено, что попытки селективного воздействия на грамотрицательную кишечную микрофлору оказывают негативное влияние на кишечный биоценоз. Антибиотики вместе с возбудителями кишечных инфекций подавляют и ту часть микрофлоры, которая в норме выполняет защитные функции, и не позволяет потенциальным патогенам избыточно колонизировать кишечник.

In recent years, feeding livestock and poultry practiced fundamentally new approach to the use of antibiotics. Found that attempts to selective effects on intestinal microflora gram negative effects on intestinal biocenosis. Antibiotics with the agents of intestinal infections and repress that part of the microflora, which normally performs the protective function, and prevents potential pathogens to colonize the intestines of excess.

В кишечнике теплокровных животных обитает около 400 видов различных микроорганизмов. Количество микробных клеток в 1 г кишечного содержимого здоровых животных достигает 10^{14} . В процессе эволюции кишечная индигенная микрофлора разделилась на две группы, диаметрально отличающиеся по своим физиологическим характеристикам. В 1963 г Dubos обозначил их как автохтонные (непатогенные) и аллахтонные (условно-патогенные и патогенные) микроорганизмы. Вместе с нетипичными для кишечного биоценоза микроорганизмами, поступившими в кишечник из окружающей среды, они составляют нормальную кишечную микрофлору.

Основная часть резидентной микрофлоры теплокровных животных представлена строгими анаэробными, не образующими спор микроорганизмами, такими как бифидобактерии, лактобациллы, бактероиды, энтерококки и факультативно-анаэробными микроорганизмами - эшерихиями, сальмонеллами, дрожжеподобными грибами. При этом большую ее долю у моногастричных животных всех возрастов и у жвачных до становления рубцового пищеварения составляют представители родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*.

Заселение кишечника животных нормальной микрофлорой начинается с момента прохождения плода через родовые пути матери и завершается формированием комплексных сообществ различных популяций микроорганизмов в определенных биотопах, в которых соблюдается определенная иерархия между микробными популяциями.

В 1916 г А. Ниссле для обозначения изменений в составе нормального кишечного биоценоза животных употребил термин "дисбактериоз". Далее под термином "дисбактериоз" стали понимать уменьшение количества микроорганизмов, в норме заселяющих различные полости организма и изменение их биохимических, ферментативных и других свойств, а также усиление у отдельных ее представителей факторов патогенности (Бондаренко В.М., и др., Rusch V.C.).

Новое понимание значимости нормальной микрофлоры пришло вместе с осознанием того факта, что эпоха бесконтрольного увлечения антибиотиками закончилась и, практикующие врачи были вынуждены дать критическую оценку возможности их использования для лечения и профилактики заболеваний, вызываемых условно патогенными микроорганизмами, которые продолжают оставаться одной из серьезнейших причин, сдерживающих развитие животноводства и птицеводства, и наносящих ему значительный ущерб. Падеж молодняка животных от этих заболеваний по своим масштабам стал сравним с эпизоотиями. В структуре падежа поросят на подсосе до 75% составляют болезни органов пищеварения, а отход молодняка поросят от неинфекционных желудочно-кишечных заболеваний составляет 40-50% от числа народившихся. Имеется большое число работ, в которых обоснована взаимосвязь между неинфекционными желудочно-кишечными патологиями у молодняка животных с глубокими нарушениями в кишечной микроэкологии и, в первую очередь, с дефицитом нормальной кишечной микрофлоры. Бактериологические исследования, проведенные в свиноводческих и птицеводческих хозяйствах нашей страны, показали, что одним из этиопатогенетических факторов диарейного синдрома у молодняка являются структурные изменения в кишечном биоценозе. Установлено, что в свиноводческих хозяйствах промышленного типа в 26,6-33,3% проб фекалий присутствовали такие нетипичные представители кишечного биоценоза, как протей, в 6,6-13,3% проб - стафилококки (Васильев Д.А. и др. Грязнева Т.Н. и др.). У всех обследованных поросят было снижено количество бифидобактерий и лактобацилл и, при этом, структура популяции эшерихий изменялась в сторону увеличения лактозонегативных штаммов и клонов (Маннапова Р.Т., Тимошко М.А.). Число проб кишечного содержимого, положительных в отношении протей составляло 13,3 - 46,6 %, кокков 6,6 -13,3%. Большой удельный вес в кишечном содержимом принадлежал стафилококкам и клостридиям. У новорожденных поросят 4-20-часового возраста в 26% случаев регистрировались расстройства желудочно-кишечной деятельности.

Аналогичную картину наблюдают не только в Республике Беларусь, но и за рубежом практически во всех хозяйствах промышленного типа. В США исследование патматериала, взятого от поросят, павших с клиническими признаками диарейного синдрома показало, что энтеротоксигенная кишечная палочка была причиной диареи только в 26 % случаев. Во всех остальных случаях заболевание было ассоциировано с непатогенными микроорганизмами, либо возбудитель его не был найден.

В промышленном птицеводстве желудочно-кишечные заболевания занимают второе место после вирусных заболеваний и являются основной причиной гибели молодняка птицы. По данным Придыбайло Н.Д., падеж

птицы от колибактериоза на птицефабриках РФ составляет 55,4% в общей структуре падежа. Известен феномен адаптации *S. enteritidis* и *S. infantis* к экологической нише, принадлежащей *S. gallinarum-pullorum*. По данным зарубежных источников 70% промышленного стада птицы в хозяйствах США контаминировано кампилобактериями.

Попытки перевести проблему желудочно-кишечных заболеваний, вызываемых условно-патогенными кишечными микроорганизмами в плоскость инфекционной патологии, не только не разрешили ее, но усилили роль антибактериальной терапии, благодаря чему при лечении желудочно-кишечных болезней молодняка стали широко использовать антибиотики, мировой опыт применения которых показал, что в данной ситуации они не обладают должной эффективностью. Негативные последствия фармакологического прессинга, усиленные антропогенной и техногенной нагрузкой на среду обитания животных и птицы, выразились в усилении изменчивости циркулирующих в хозяйстве бактерий и вирусов, в развитии у них множественной лекарственной резистентности и усилении факторов патогенности у таких представителей микроорганизмов кишечника, как бактерии группы кишечной палочки, энтерококки, кампилобактерии, стафилококки. Наряду с этой проблемой возросла угроза попадания остаточных количеств лекарственных веществ в пищу человека. В своих трудах Фисинин В.И. перечислил основные антибиотики, применяемые при выращивании птицы в Республике Беларусь и за рубежом: авопарцин, энротим, бацитропин, цинкбацитрацин, флавомицин, линкомицин, окситетрациклин, пенициллин, тилан, винджиномицин и высказал общее мнение, что высокая циркуляция эшерихий с множественной лекарственной резистентностью представляет серьезную угрозу благополучию птицы промышленного стада.

Штаммы эшерихий, сальмонелл, пастерелл, шигелл, псевдомонад, циркулирующие в свиноводческих и птицеводческих хозяйствах, приобрели множественную лекарственную резистентность к стрептомицину, мономицину, канамицину, ампицилину, левомецетину, гентамицину, тетрациклину, карбенициллину.

Проблема профилактики и лечения желудочно-кишечных патологий у животных и птицы, возбудителями которых являются условно-патогенные кишечные микроорганизмы, имеет не только экономическое, но и социальное значение. Снижение колонизационной резистентности кишечника приводит к транслокации кишечных микроорганизмов в органы и ткани животных и птицы. Свидетельством реального существования такой угрозы являются по данным Всемирной Организации Здравоохранения, участвовавшие вспышки пищевых токсикоинфекций у человека в странах с традиционно высоким потреблением яиц, мяса, молока или с обычаями употреблять полусырые животные продукты. Причину заболеваний связывают с контаминацией продукции животного происхождения условно-патогенными микроорганизмами с повышенными вирулентными свойствами, такими как иерсинии, кампилобактерии, кишечной палочкой неизвестного ранее серотипа O157, попавшими к человеку с продуктами животноводства и птицеводства. Адаптация штамма *S. enteritidis* к организму птицы привела к возможности его длительного персистирования, создала предпосылки для передачи возбудителя от птицы к человеку и обратно. Сообщая о проблеме профилактики сальмонеллеза, Куликовский А.В. пишет, что по данным ВОЗ, за последние 10 лет шестикратно возросла заболеваемость людей сальмонеллезом, возбудителем которого является *S. enteritidis*. В целом, экономические убытки от сальмонеллеза в США оцениваются в 2 млрд. долларов, в Канаде 300 млн. долларов. В странах СНГ за последние 15 лет заболеваемость людей и птицы сальмонеллезом возросла в 7 раз, при этом этиологическое значение *S. enteritidis* в заболевании людей возросло на 30%, у животных и птицы на 75%, а случаи индикации возбудителя в продуктах питания увеличились на 50%. Результаты микробиологических исследований на ряде птицефабрик нашей страны показали, что из тушек птицы выделяются сальмонеллы *S. gallinarum-pullorum*, *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. hovar*, *S. anatis*, *S. dublin*, *S. infantis*, *S. haifa*, *S. arizonae*, *S. havana* и другие, число которых постоянно пополняется. Вместе с тем мясо птицы является наиболее распространенным продуктом питания не только в высокоразвитых странах, но и в странах с относительно низким уровнем жизни.

В Европе и США потребители, обеспокоенные присутствием в продуктах животного происхождения остаточных количеств антибиотиков и снижением санитарного качества мясной продукции, развернули в 1980 – 1995 г.г. кампанию по сокращению объемов использования кормовых антибиотиков (таблица 1). В результате было запрещено использовать ряд антибиотиков для стимуляции откорма животных, и резко ограничен спектр их терапевтического назначения.

Несмотря на тот факт, что полезные свойства нормальной кишечной микрофлоры известны более 100 лет, учение о пробиотиках и история его становления охватывает не более чем 25-летний период, когда стало известно, что нормальная кишечная микрофлора участвует в поддержании колонизационной резистентности слизистой кишечника и играет немаловажную роль в развитии заболеваний, ассоциированных с нарушениями в микробиоценозе кишечника и чрезмерной контаминацией его условно-патогенными бактериями с повышенными вирулентными свойствами [1, 2, 4].

Таблица – Результаты сокращения объемов использования кормовых антибиотиков в Европе и США

Страна, год	События, предшествующие ограниченному использованию антибиотиков
Англия, 1969	Опубликован официальный отчет о развитии бактериальной резистентности к пролонгированным антибиотикам. Показана множественная антибиотикорезистентность у штаммов сальмонелл, циркулирующих в промышленных стадах птицы
Европа, СССР, 1972-1973	Первые публикации о роли нормальной микрофлоры в поддержании колонизационной резистентности кишечника
Швеция, 1974	Первые рекомендации по ограничению использования пенициллина и стрептомицина в связи с широкой циркуляцией резистентных штаммов у человека и животных
США, 1974	Предложено использовать нормальную кишечную микрофлору для стабилизации кишечного биоценоза. Препараты из живых бактерий получили официальное название "пробиотики"

Продолжение таблицы

США, 1975-1976	Первый ионофор, рекомендованный для повышения продуктивности животных
США, 1976	Отмечено самое высокое за всю историю страны потребление говядины
Европа, 1981	Опубликованы результаты исследований о множественной антибиотикорезистентности у штаммов эшерихий, сальмонелл и других энтеробактерий, выделенных в промышленных стадах от свиней и птицы
Европа, 1984	Петиция FDA по ограничению субтерапевтического использования основных пролонгированных антибиотиков
Швеция, 1986	Запрет на использование кормовых антибиотиков в рационах поросят и птицы
Финляндия, 1987	Отчет Ветеринарной комиссии по результатам испытания культуры стрептококка для неспецифической профилактики сальмонеллеза у птицы
Европа, 1988	Протективный эффект культуры стрептококка (Нурми-эффект) подтвержден в СССР, Швеции, Дании, Норвегии
Англия, 1988	Листерии в мягких сырах и мясе птицы явились причиной гибели 26 детей
Англия, 1989	Первое сообщение в средствах массовой информации о высокой контаминации яиц сальмонеллами. Сообщение вызвало коллапс птицеводческой промышленности
США, 1989	Сделана ссылка на связь между высоким уровнем инфекционных поражений у людей и потреблением говядины
Англия, 1992	Вспышка энцефалопатии (BSE) у 36000 коров до сих пор является угрозой здоровью человека
Англия, 1993	Крупная вспышка колибактериоза в животноводческих хозяйствах
США, 1993	Увеличилось число пищевых токсикоинфекций у людей при употреблении замороженной говядины, инфицированной <i>E. coli</i>
Европа, 1995	Контаминация рубленой говядины <i>E. coli</i> O157 явилась причиной гибели людей
Европа, 1996	Высказано предположение о возможной передаче вируса энцефалопатии крупного рогатого скота человеку. Страны Европы наложили эмбарго на экспорт говядины и костной муки из Англии. Забито 1 млн. голов крупного рогатого скота
Европа, 1997	FDA в США издает закон о повышении санитарных требований к продуктам питания. Европа запрещает использовать авопарцин. Япония запрещает селенит натрия. Европа требует маркировки продукции, полученной путем генетической трансформации и ужесточение требований к экологической безопасности животноводческой продукции. В США 70% промышленного стада птицы было инфицировано кампилобактериями

Для более быстрого и эффективного разрешения этих важнейших проблем одним из приоритетных, чрезвычайно перспективных, безопасных и экономически целесообразных направлений является масштабное производство и применение **натуральных биокорректоров**, обладающих полифункциональными свойствами и широким спектром практического применения [3, 4, 5]. В отличие от антибиотиков, механизм действия биологически активных веществ направлен не на уничтожение части популяции кишечных микроорганизмов, а на заселение кишечника конкурентоспособными штаммами бактерий-пробионтов, которые осуществляют неспецифический контроль над численностью условно-патогенной микрофлоры путем вытеснения ее из состава кишечного микробиоценоза (Панин А.Н.). Нормальная микрофлора кишечника является весомым физиологическим компонентом, эволюционно связанным с макроорганизмом, положительное влияние которой далеко не ограничивается антагонистическим эффектом. Нормальная кишечная микрофлора обеспечивает физиологическую целостность многих систем организма, связанных с формированием общей лимфорециркулярной иммунной системы и локального местного иммунитета слизистой кишечника, периферической иммунной системы, гормональной и эндокринной систем.

У дефицитных по лакто- и бифидофлоре животных снижается способность к детоксикации пищевых токсинов, нарушаются процессы развития иммунокомпетентных органов и регуляции минерального, ферментного, гормонального и витаминного обмена. В конечном итоге формируется иммунодефицитная популяция животных с недостаточным энергетическим обеспечением функций генетического аппарата, что приводит к резкому снижению жизнеспособности организма. Развившееся состояние оказывает негативное влияние на формирование системы локального местного иммунитета. Недостаток нейроэндокринных факторов вызывает нарушение секреции и транспорта иммуноглобулина А на поверхность слизистой, вследствие чего для представителей условно-патогенных микроорганизмов создаются благоприятные условия адгезии на эпителиальных клетках кишечника, а сроки колонизации его нормальной микрофлорой существенно замедляются. Это состояние способствует развитию дисбактериозов, усилению патогенных свойств у ассоциации энтеробактерий, приводит к нарушению морфофункционального развития иммунокомпетентных органов, извращению процессов микробного кишечного пищеварения, метаболизма, всасывания и транспорта питательных веществ корма. Лишенный лакто- и бифидофлоры организм становится повышено восприимчив к воздействию патогенных и условно патогенных бактерий и вирусов, простейших и гельминтов.

На колонизационную резистентность кишечника влияют многие внешние и внутренние факторы и что дисбиотические процессы в кишечном биоценозе ассоциированы с широким спектром патологий инфекционной и неинфекционной природы.

Выделены основные факторы, снижающие колонизационную резистентность слизистой оболочки кишечной стенки: генетические и иммунологические дефекты, физические (ионизирующее излучение, тепло, холод,

влажность), химические (антибиотики, стероиды, циклофосфамиды, антиметаболиты, аналоги фолиевой кислоты, пиримидин, пурин и др.), иммунные реагенты, микробные и вирусные инфекции, микотоксины, дефицит питательных веществ, возраст организма. Среди основных факторов, влияющих на колонизационную резистентность кишечника сельскохозяйственных животных, отмечают антибиотикотерапию, иммунодефициты и стресс [6, 7].

Антибиотики последнего поколения, имеющие узконаправленный спектр действия, независимо от способа применения вызывают увеличение в составе кишечной популяции лактозонегативных и слабо ферментирующих штаммов эшерихий, появление стафилококков, дрожжей, протей и клебсиелл. В составе нормальной кишечной микрофлоры повышается количество так называемых "минус вариантов" - штаммов и клонов лактобацилл и бифидобактерий со сниженной антагонистической и ферментативной активностью, которые утрачивают способность ингибировать рост клебсиелл, кишечных палочек, стафилококков. Изменение микробного метаболизма, насыщенность химуса токсическими продуктами жизнедеятельности условно-патогенных бактерий вызывает раздражение рецепторов кишечной стенки, усиление перистальтики, потере жидкости, развитию антибиотикоассоциированного диарейного синдрома.

По данным из разных источников процесс нормализации микрофлоры кишечника после антибиотикотерапии носит затяжной характер. Снижение резистентности кишечника к колонизации сальмонеллами установлено при оральном применении пенициллина, ампициллина, канамицина, неомицина, метранидазола, рифампицина, флорациллина, амоксициллина, доксициллина, цефалексина, полимиксина.

В результате длительного использования антибиотиков на птицефабриках формируется стойкий микробный фон, включающий полирезистентные штаммы эшерихий, стафилококков, синегнойной палочки, протей. Помимо прямого антибактериального эффекта антибиотики негативно влияют на местную и общую иммунную систему организма, снижению синтеза IgA у животных, функциональной активности макрофагов и синтеза макрофагальных белков.

В последние годы в отечественной и зарубежной ветеринарной практике обсуждается феномен развития антибиотикоассоциированного псевдомембранозного энтероколита, возбудителем которого является *Clostridium difficile*, до недавнего времени считавшимся непатогенным обитателем желудочно-кишечного тракта человека и теплокровных животных (Bowden T.A.).

Одним из наиболее эффективных и широко применяемым кормовых антибиотиков является флавомицин. Флавомицин — антибактериальный препарат, подавляющий репродукцию грамположительных бактерий путем проникновения в биосинтез структурной стенки клетки бактерии. Действует против всех грамположительных бактерий, оставляя живыми лакто- и бифидобактерии; сдерживает развитие грамотрицательных бактерий *Salmonella*, *E.coli*. Флавомицин используется с суточного возраста животных и птицы до конца периода продуктивности. Флавомицин отлично переносится всеми видами животных, даже 20-кратные передозировки на откорме – бычками и свиньями и 1000-кратные в течение всего периода откорма – бройлерами. Флавомицин тормозит размножение грамположительных бактерий, разрушая стенки их клеток. В то же время флавомицин не оказывает тормозящего действия по отношению к микроорганизмам, важным для пищеварения и здоровья животного, таким, как лактобактерии и бифидобактерии, поддерживая их на оптимальном для усвоения корма уровне. По структуре и действию флавомицин существенно отличается от других стимуляторов и антибиотиков, используемых в терапевтических целях. Благодаря этому исключается формирование резистентности. Флавомицин, являясь самым безвредным кормовым антибиотиком в животноводстве, не вызывает никаких побочных явлений.

Исследования отечественных и зарубежных ученых показывают, что в последнее время принцип использования антибиотиков с целью усиления темпов роста и улучшения эффективности кормления все больше и больше подвергается жесточайшей критике. В результате этого произошло резкое уменьшение или полное исключение использования такого рода препаратов в животноводческой индустрии многих стран. Антибиотические стимуляторы роста используют уже около 50 лет для регулирования состояния кишечной флоры и в конечном итоге осуществляют контроль избыточного размножения патогенных и условно-патогенных бактерий в тонком отделе кишечника.

Литература: 1. Гласкович, М.А. Пробиотики в птицеводстве / М.А. Гласкович // Ученые записки / УО ВГАВМ. – Витебск, 2008. – Т. 44, вып. 2, ч. 2. – С. 92 – 95. 2. Гласкович, М.А., Голушко В.М. Продуктивность цыплят-бройлеров при включении в рационы биологически активных добавок из продуктов пчеловодства и пробиотиков / М.А. Гласкович // Ученые записки / УО ВГАВМ. – Витебск, 2008. – Т. 44, вып. 1. – С. 86 – 89. 3. Гласкович, М.А. Экологически чистые препараты и их применение в кормлении сельскохозяйственной птицы / М.А. Гласкович // Современные средства и методы диагностики, профилактики и лечения инфекционных, протозойных и микотических болезней сельскохозяйственных и промысловых животных, рыб и пчел: сборник материалов Междунар. научно-практ. конф., (10 февраля 2009г.). – Москва, 2009 г. – С.152-156. 4. Капитонова, Е.А. Способ повышения продуктивности цыплят-бройлеров в условиях промышленных технологий : рекомендации утв. КСХиП Витебского облисполкома 7.04.09. / Е.А. Капитонова. – Витебск : ВГАВМ, 2009. – 20 с. 5. Гласкович, М.А. Роль биологически активных веществ в повышении эффективности полноценного кормления птицы / М.А. Гласкович // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: материалы XII Междунар. науч.-практ. конф., посв. 75-летию обр. каф. зооигиены, экологии и микробиологии УО «БГСХА». – Горки, 2009. 280с. – С.59-65. 6. Гласкович, М.А. Профилактика технологических стрессов в бройлерном птицеводстве при введении в рацион экологически чистых препаратов / М.А. Гласкович // Ученые записки УО ВГАВМ. – Витебск, 2009. – Т.45, вып.1, ч.2. – С.15-18. 7. Капитонова Е.А. Синбиотическое действие пробиотика «Диалакт» и иммуностимулятора «Альвеозан» в кормлении цыплят-бройлеров // Ученые записки учреждения образования "Витебская государственная академия ветеринарной медицины" : научно-практический журнал. – Витебск : ВГАВМ, 2009. – Т. 45, вып. 2, часть 2 (июль-декабрь). – С. 63-68.

Статья поступила 14.02.2010 г.