

УЧЕНЫЕ НАШЛИ ЗАМЕНУ АНТИБИОТИКАМ

Е. ЙЫЛДЫРЫМ, Ю. ЛАПТЕВ, доктора биол. наук, **Л. ИЛЬИНА, Н. НОВИКОВА**, кандидаты биол. наук, **Д. ТЮРИНА**, канд. экон. наук, **В. БОЛЬШАКОВ**, канд. с.-х. наук, **А. ДУБРОВИН, В. ФИЛИППОВА**, компания «Биотроп»

Российские производители мяса птицы все чаще стали задумываться о переходе на технологию ее выращивания без антибиотиков. Выпуск экологически чистой продукции, несомненно, весьма выгоден с коммерческой точки зрения, поскольку она пользуется повышенным спросом у потребителей. При эффективном маркетинге реализация такой продукции приносит дополнительную прибыль.

Многие развитые страны давно начали борьбу против применения антибиотиков при выращивании сельскохозяйственных животных и птицы. В 2016 г. Генеральная Ассамблея ООН признала их использование в животноводстве и птицеводстве одной из основных причин резистентности к противомикробным препаратам у людей. В Европейском союзе применение антибиотиков было запрещено в 2006 г. В США в Центре ветеринарной медицины Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами в 2012 г. было подготовлено руководство для промышленности, в котором рекомендуется использовать антибиотики исключительно в лечебных целях в течение ограниченных временных периодов при вспышках инфекционных заболеваний.

В нашей стране в последние годы в птицеводстве антибиотики широко применялись для массовой профилактики заболеваний и стимуляции роста птицы, однако в 2019 г. произошли резкие изменения, инициированные государством. Правительство России распоряжением №604-р от 30.03.2019 в рамках реализации государственной «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации в период до 2030 года» устанавливает запрет на использование противомикробных препаратов для ветеринарного применения не в лечебных целях с 2020 г. Кроме того, с 2020 г. стартовало регулирование использования противомикробных препаратов при производстве кормов и вступают в силу соответствующие изменения в законе «О ветеринарии».

НАСКОЛЬКО СЕРЬЕЗНА ПРОБЛЕМА?

Из-за постоянного и несистемного применения антибиотиков в животноводстве и птицеводстве эффективность их воздействия на организм заметно падает, так как патогенные бактерии достаточно быстро вырабатывают антибиотикорезистентность — устойчивость кенным лекарственным веществам. Проблема антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов уходит своим корнями

в сложные экологические и эволюционные отношения между микроорганизмами, сложившиеся задолго до появления человека как биологического вида. Учитывая тот факт, что большинство антибиотиков в окружающей среде синтезируются микроорганизмами (плесневые грибы, актиномицеты), широкое присутствие генов, придающих устойчивость к этим соединениям у бактерий, неудивительно.

С одной стороны, известно, что приобретенный ген резистентности существует в геноме до тех пор, пока действуют условия, в которых продукт гена значим для клетки. Это означает, что появление генов устойчивости в бактериальной популяции в большой степени зависит от прямого давления антибиотиков, поскольку подразумевается, что гены, не поддерживаемые естественным отбором, должны утрачиваться.

С другой стороны, огромное количество данных свидетельствует о закреплении у бактерий генов, не оказывающих влияния на фенотип и несущих нейтральную генетическую информацию. В то же время случайные потери генов устойчивости у бактериальных клеток происходят постоянно, тем не менее полная элиминация гена из сообщества редкое явление. Это может способствовать быстрому развитию устойчивости у бактерий данной популяции в условиях вновь возникшего фактора давления отбора, благоприятствующего появлению генов резистентности (например, во время лечения антибиотиками). Однако практически повсеместное присутствие генов устойчивости в широком диапазоне сред подтверждает, что затраты у микроорганизмов, связанные с поддержанием и переносом генов устойчивости, практически ничтожны.

МИНИМИЗАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ — КОНТРОЛЬ МИКРОФЛОРЫ

В последние десятилетия широкое применение по всему миру получили кормовые антибиотики в качестве стимуляторов роста животных. Уже в первых опытах по их скармливанию цыплятам было выявлено, что стимулирующее

действие антибиотиков на рост обусловлено их антибактериальным влиянием на кишечную микрофлору. Подавляющее большинство исследователей полагало, что ростовой эффект антибиотиков объясняется комплексом факторов. Например, Н.А. Красильников относил к их числу усиление всасывания питательных веществ. Н.И. Леонов выделял способность антибиотиков нивелировать негативное влияние окружающей среды и увеличивать приспособляемость макроорганизма, К.М. Солнцев — катализировать белковый обмен и усиливать синтез витаминов.

Современные представления о микробиоме желудочно-кишечного тракта птицы подтверждают выводы ученых. Показана сложная связь между структурой микробиома, здоровьем и продуктивностью птицы. Известно, что структура микробиома влияет на развитие иммунной системы, деструкцию микотоксинов, усвоемость аминокислот, синтез органических кислот, витаминов и гормонов.

ЭФИРНЫЕ МАСЛА

По мере уменьшения эффективности антибиотиков и накопления информации о резистентности стало ясно, что кормовые антибиотики не единственное средство модификации структуры микрофлоры. Заменой им могут стать препараты растительного и бактериального происхождения. Натуральные кормовые добавки, полученные из растений, такие как эфирные масла, были рассмотрены в качестве альтернативы антибиотикам в животноводстве и птицеводстве. Эфирные масла представляют собой смесь разнообразных биологически активных веществ, обладающих широким спектром действия, который несколько медленнее и мягче, чем у антибиотиков, но при этом стабильнее.

Механизм антимикробного действия эфирных масел связан с их гидрофобностью. Это позволяет им разделять липиды в клеточной стенке и митохондриях патогенных бактерий, что приводит к их накоплению в липидном слое, нарушению целостности клеточных мембран и процессов переноса ионов, изменениям осмотического давления в клетках. Кроме того, эфирные масла способствуют быстрому рассеиванию градиентов ионов H^+ и K^+ (источники протонов) и истощению внутриклеточного пула АТФ за счет снижения его синтеза и усиления гидролиза. В результате трансмембранный электрический потенциал в клетке патогена снижается и увеличивается проницаемость цитоплазматической мембраны для протонов, что подавляет рост микроорганизмов.

Специалистами НПК «Биотроф» разработан натуральный заменитель антибиотиков на основе смеси эфирных масел **Интибию**. Это кормовая добавка для повышения сохранности молодняка и увеличения продуктивности сельскохозяйственных животных и птицы. Возможность терапевтического использования Интибию обусловлена его иммуномодулирующей и антимикробной активностью (рис. 1) в отношении патогенов; способностями усиливать

выработку пищеварительного секрета, стимулировать кровообращение, оказывать антиоксидантное действие, снижать уровень ферментации нежелательных метаболитов кишечника (аммиак и биогенные амины), повышать усвоение питательных веществ корма.

В организме здоровых животных задачу противостояния патогенам должен выполнять иммунитет. Антибиотики не только не укрепляют, но и ослабевают его, делая организм более беспомощным и не способным к самозащите.

Недавние эксперименты, проведенные на молекулярном уровне, доказали способность фитобиотика Интибию усиливать резистентность организма птицы путем регуляции экспрессии генов, связанных с врожденным иммунитетом. Анализ экспрессии генов при помощи наблюдения за РНК позволяет обнаружить, какие гены активируются в ответ на то или иное воздействие на организм и что приводит к запуску синтеза соответствующего белка. Ввод в рацион бройлеров Интибию способствовал значительной активации у них генов синтеза белков интерлейкина-6, К60 и галлинацина-10, ответственных за врожденный иммунный ответ организма хозяина (рис. 2). Интерлейкин-6 (IL6) — противовоспалительный цитокин, который относится к сигнальным молекулам. Основная его функция заключается в привлечении дополнительных лейкоцитов из кровотока к месту инфекции. К60 является хемокином группы CX3C, участвующим в передаче сигналов между иммунными клетками. Бета-дефензин галлинацин-10 (Gal-10) задействован во врожденном иммунном ответе на бактериальные

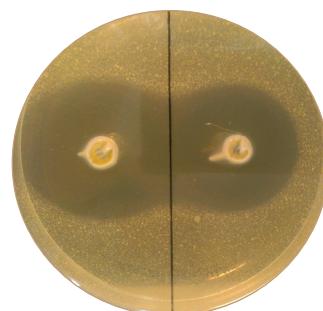


Рис. 1. Зоны подавления золотистого стафилококка препаратом Интибию

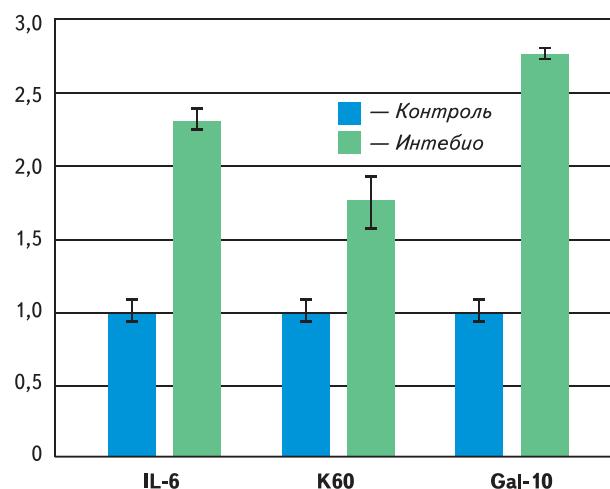


Рис. 2. Уровень экспрессии генов у бройлеров (в относительных единицах по отношению к контролю)

инфекции. Иммунные клетки используют дефензины для уничтожения бактерий, поглощенных при фагоцитозе.

Результаты опыта свидетельствуют о выраженных иммуномодулирующих свойствах фитобиотика Интебио, поскольку он стимулирует активный иммунный ответ у бройлеров, что сопровождается увеличением продуктивности.

ПРОБИОТИКИ

Безопасные антибиотики естественного происхождения — бактериоцины, а также органические кислоты и другие вещества с антимикробными свойствами могут поступать в организм животных и птицы с рационом, в который введены специально отселектированные штаммы-продуценты. Ярким примером является многокомпонентный пробиотик **Профоркт** на основе двух штаммов микроорганизмов *Bacillus spp.* и *Enterococcus spp.* Для детального изучения всех свойств данных штаммов в составе Профоркта был применен инновационный метод полногеномного секвенирования, который позволил оценить функцию каждого гена в составе генома и описать все механизмы действия и биологический потенциал на молекулярном уровне.

Филогенетический анализ штаммов бактерий в Профоркте выявил уникальность метаболических возможностей данных микроорганизмов по сравнению с аналогичными видами бактерий. В составе генома *Bacillus spp.* локализованы гены (*FabD*, *FabF*, *FabG*, *FabZ*, *FabI* и др.), связанные с продукцией белков, участвующих в синтезе карбоновых кислот с антимикробными свойствами, в частности масляной (бутират), капроновой, каприловой и других. Обнаружен целый кластер генов (*Asm22-24*, *Asm43-45*, *Asm47*), связанных с биосинтезом бактериоцинов. Интересно, что эти результаты были подтверждены методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии. В культуральной жидкости штаммов бактерий (рис. 3) обнаружена масляная кислота (бутират) и ее производные, пропионовая и ацетоуксусная кислоты, активные пептиды и другие биологически активные вещества. Количество продуцируемых метаболитов было значительным. Например, *Bacillus spp.* способны продуцировать 26 мг/мл масляной кислоты. Благодаря таким широким метаболическим возможностям

Профоркт обладает высоким уровнем антимикробной активности в отношении кишечных патогенов *Salmonella enteritidis*, *Pasteurella multocida*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и др. В связи с синергетическим эффектом двух бактерий патогены в кишечнике полностью уничтожаются.

Эффективность пробиотика Профоркт была многократно подтверждена в условиях производства. На рисунке 4 представлены результаты изучения микробиома слепых отростков кишечника бройлеров родительского стада методом NGS-секвенирования. Птица первой группы получала пробиотик Профоркт, второй — пробиотик иностранного производства. В рацион третьей группы (контроль) пробиотики не вводили. В группах с пробиотиком иностранного производства и контроля наблюдалось присутствие значительного количества патогенных форм, содержание которых превышало нормы для здоровой птицы. В кишечнике бройлеров этих групп, в отличие от группы с Профорктом, были выявлены опасные виды, способные вызывать серьезные заболевания эпизоотического характера. Среди них возбудитель энтерита *Enterococcus cecorum*, который в ассоциации с бактериями семейства *Burkholderiaceae* приводит к воспалительным заболеваниям суставов. *Campylobacter coli* и *Pasteurella pneumotropica* — возбудители энтерита. *Helicobacter pullorum* — возбудитель воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Применение пробиотика Профоркт способствовало нормализации состава микробиома, а именно вытеснению условно-патогенных и патогенных форм из кишечника птицы.

В опыте на молодняке кур-несушек за 20 недель применения Профоркта падеж снизился с 4,7 до 1,2%, то есть в 3,9 раза, по сравнению с контролем. Это связано, в частности, с 10-кратным снижением присутствия в кишечнике птицы патогенных форм, с которыми не смогли справиться даже кормовые антибиотики.

МЕТАПРОБИОТИКИ

Препаратами нового поколения на основе пробиотических штаммов бактерий, дополнительно обогащенными полезными бактериальными метаболитами (органические

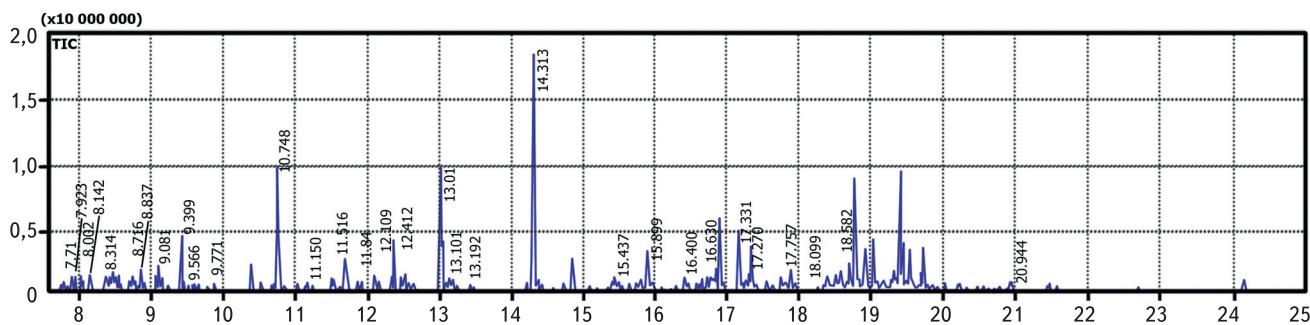


Рис. 3. Обзорная хроматограмма метаболитов в культуральной жидкости *Bacillus spp.* в составе пробиотика Профоркт

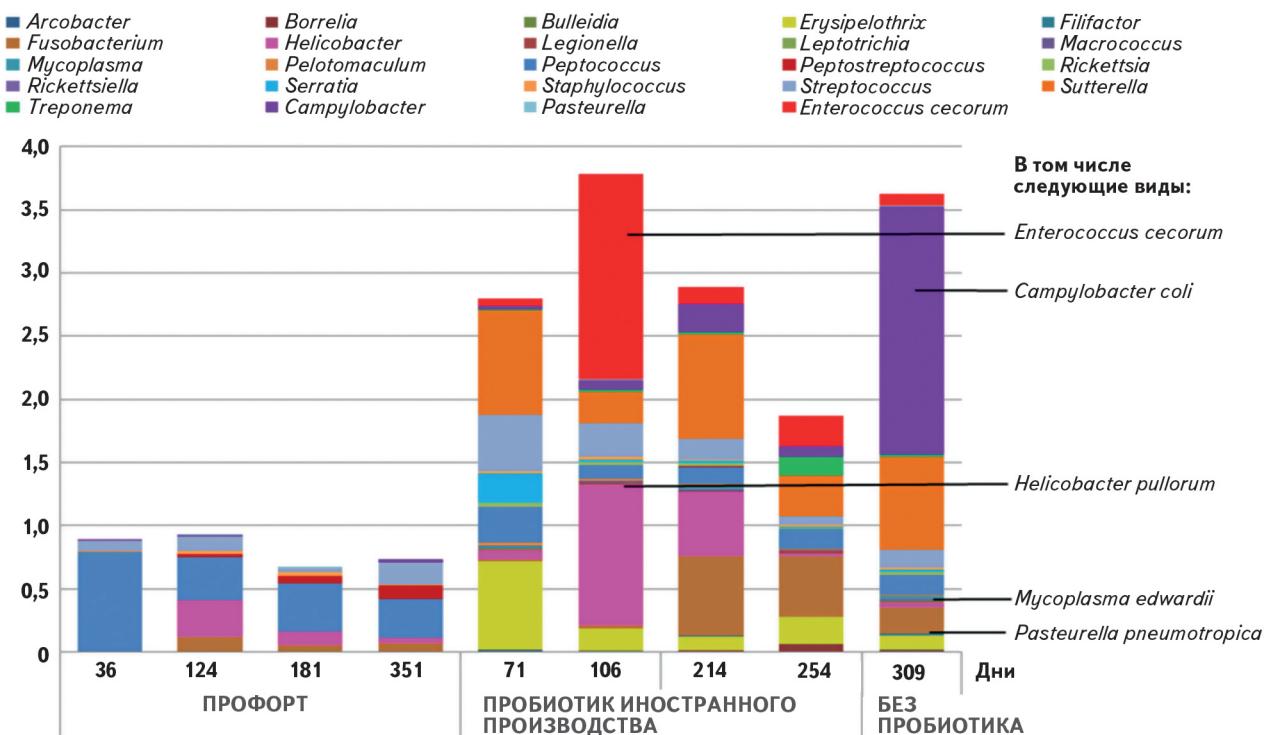


Рис. 4. Содержание патогенных форм в ЖКТ бройлеров, %

кислоты, бактериоцины), являются метапробиотики. Наиболее удачный их пример — **Пробиоцид-Ультра** (ООО «Биотроф»), созданный на основе полезных бактериальных метаболитов и двух штаммов *Bacillus spp.*, дей-

ствующих в синергизме. Этот метапробиотик не только эффективно стимулирует рост нормофлоры кишечника, выполняя функции классического пробиотика, но и в разы повышает способность подавлять рост патогенных бактерий. Кроме того, смесь бактериальных метаболитов позитивно действует непосредственно на организм хозяина, повышая уровень резистентности, активируя работу ферментов, стимулируя обновление клеток эпителия. Поэтому, с одной стороны, Пробиоцид-Ультра работает подобно антибиотикам, как лечебным, подавляя патогенную микрофлору, так и кормовым, стимулируя увеличение продуктивности. С другой стороны, в отличие от антибиотиков, этот препарат не создает дополнительную нагрузку на ослабленный иммунитет.

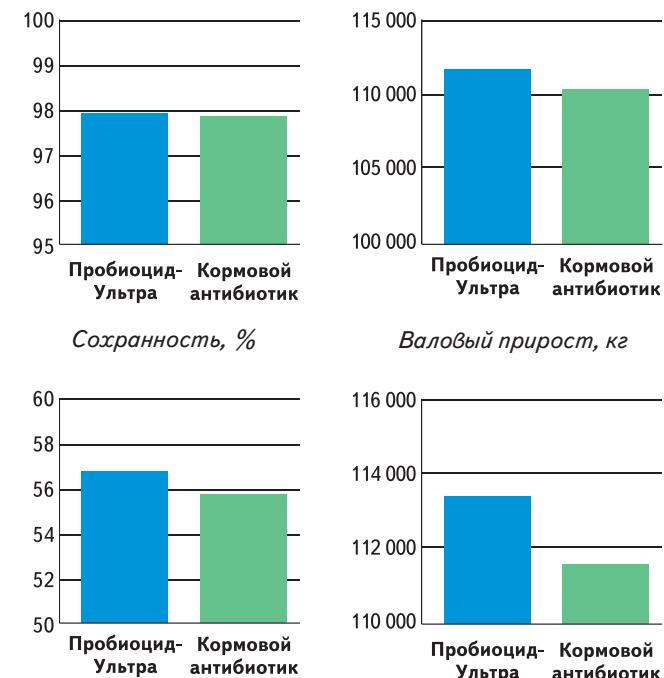


Рис. 5. Зоотехнические показатели выращивания бройлеров (условненные данные по двум площадкам)

На ОАО «Птицефабрика Зеленецкая» был проведен эксперимент в промышленном масштабе на бройлерах кросса Кобб 500: одна группа получала кормовой антибиотик (нозигептид), из рациона другой группы полностью исключили кормовой антибиотик, заменив его метапробиотиком Пробиоцид-Ультра. Высокий уровень сохранности как в опытной, так и в контрольной группе обеспечивало «прореживание» поголовья.

Ввод в рацион бройлеров препарата Пробиоцид-Ультра оказал более выраженное стимулирующее влияние на их рост и развитие по сравнению с кормовым антибиотиком, что свидетельствовало об увеличении живой массы и сохранности поголовья. Для сравнения результатов использовали индекс продуктивности, который отражает такие важные показатели, как живая масса, сохранность и затраты кормов, и позволяет комплексно оценить влияние различных факторов на результаты выращивания цыплят-бройлеров (рис. 5). В группе, где применялся метапробиотик, индекс продуктивности был выше на 1,41 единицу по сравнению с группой, в которой применялся кормовой антибиотик.

Таким образом, Пробиоцид-Ультра способен полностью заменить в рационе бройлеров кормовые антибиотики.

Свести к минимуму применение антибиотиков без ущерба для любого производителя мяса птицы возможно даже на крупных промышленных предприятиях с большой плотностью поголовья птицы. В первую очередь следует

отказываться от антибиотиков, предназначенных для профилактических целей и стимуляции роста. Эту роль можно и нужно доверить безопасным альтернативным вариантам. В настоящее время на рынке появляются натуральные растительные биопрепараты на основе эфирных масел, микроорганизмов и их полезных метаболитов, не уступающие по эффективности антибиотикам, но исключающие негативные последствия от их применения: аккумуляция в продукции, негативное воздействие на иммунитет и микробиоту кишечника. ■



ООО «БИОТРОФ»

192288,
Санкт-Петербург, а/я 183
+7 (812) 322-85-50,
448-08-68
e-mail: biotrof@biotrof.ru
www.biotrof.ru

На правах рекламы

ИНФОРМАЦИЯ

В Ростовской области восстанавливается производство пекинской утки. В начале ноября группа компаний «Дамате» завезла на площадку выращивания, расположенную в Миллеровском районе, первую партию суточных утят в количестве 32,5 тыс. голов.

Напомним, что в мае 2020 г. группа компаний «Дамате» и АО «Россельхозбанк» подписали договор об уступке прав требований по обязательствам ООО «Донстар», в собственности которого находится крупнейший в России комплекс по промышленному производству мяса утки мощностью 16,5 тыс. т в убойной массе в год. Новым кредитором стало ООО «Новые утиные фермы» (входит в группу компаний «Дамате»).

«Для донского АПК и в целом экономики Ростовской области важным шагом, безусловно, стал перезапуск предприятий по производству индейки и утки, — подчеркнул первый заместитель губернатора Ростовской области Виктор Гончаров. — В августе 2020 г. на птичники были завезены первые партии производственного молодняка индейки. Сейчас мы видим, что группа компаний «Дамате» продолжает ввод в оборот производственных мощно-

стей и уже начинается восстановление производства мяса утки. Все это дает основание полагать, что следующий, 2021 год станет переломным и, как отмечал ранее губернатор Василий Голубев, Ростовская область сможет восстановить свои позиции по производству мяса птицы».

Формирование птичников поголовьем проводится в рамках реализации проекта по перезапуску высокотехнологичного промышленного производства утки в регионе на более качественном уровне. Проект реализуется под контролем ГК «Дамате» и при финансовой поддержке АО «Россельхозбанк» в Ростовской области.

Для формирования поголовья выращивается птица высокопродуктивного кросса белой пекинской утки Cherry Valley, выведенного британскими селекционерами. Первая партия яиц была завезена в инкубаторий компании из Чехии в октябре. Завоз осуществляется еженедельно, до конца года на инкубацию поступит более 550 тыс. яиц. После высадки утят отбираются, сортируются и доставляются специализированным транспортом на площадки выращивания, которое длится 42 дня.

Перед посадкой птицы каждый птичник был проверен специалистами управления ветеринарии Ростовской области. Они обследовали ветеринарно-санитарное состояние объектов, наличие дезинфекции прилегающей территории и транспорта. Кроме того, ветеринарная лаборатория ведомства проверила качество воды и дезинфекции помещений. По итогам обследования было выдано заключение, что объекты полностью готовы к посадке суточного молодняка.

«Мы убеждены, что проекты такого уровня могут быть реализованы только в результате тесного взаимодействия бизнеса, правительства региона и банка. Такой подход дает возможность решать самые сложные задачи в рабочем порядке и планомерно идти к желаемому результату, — сказал генеральный директор «Дамате» Рашид Хайров. — Первоочередная задача для нас сегодня — реанимировать предприятие. При восстановлении мощностей самое главное, чтобы производственный процесс соответствовал всем требованиям, начиная с вопросов биологической безопасности и заканчивая строгим соблюдением технологии».

mcx.gov.ru/press-service/