

# Четыре способа заменить кормовые антибиотики

Г. Лаптев, Е. Йылдырым, Д. Тюрина, Л. Ильина, А. Дубровин, В. Филиппова, Н. Новикова, К. Калиткина, Е. Пономарева, В. Меликиди, Е. Горфункель

ООО «БИОТРОФ»

www.biotrof.ru

Злоупотребление антибиотиками в животноводстве и птицеводстве — одна из причин появления новых экстремально устойчивых штаммов микроорганизмов. Например, у опасного для птиц некультивируемого патогена *Acinetobacter radioresistens*, обнаруживаемого только методом NGS-секвенирования, отмечено быстротечное развитие множественной лекарственной устойчивости к антибиотикам. Согласно данным отечественной онлайн-платформы AMRmap.ru (которая содержит информацию об антибиотикочувствительности более чем 40 тыс. клинических изолятов бактерий), около 50% изолятов *A. radioresistens*, встречающихся на территории нашей страны, резистентны к сульфониламидам, аминогликозидам, карбапенемам, более 90% изолятов устойчивы к ципрофлоксацину. Распространение таких «супербактерий» в конечном итоге приводит к стремительному увеличению смертности людей от инфекционных патологий. Поэтому на сегодняшний день все мировое сообщество занято решением этой глобальной проблемы. Происходят резкие изменения в законодательствах многих стран, включая нашу страну.

Все больше отечественных животноводческих и птицеводческих предприятий стремятся получить разрешение на маркировку товара знаком соответствия «Без антибиотиков», поскольку такая продукция пользуется повышенным спросом у потребителей и при эффективном маркетинге приносит дополнительную прибыль.

Компания «БИОТРОФ» более 30 лет занимается разработкой натуральных биологических добавок, альтернативных кормовым антибиотикам. Их высокая эффективность основана на том, что такие препараты одновременно активируют целый комплекс защитных механизмов: стимулируют гены иммунитета, нормализуют слизистую кишечника, пищеварительные процессы и восстанавливают состав и функции микробиома.

## Способ № 1: фитозащита

Учеными НПК «БИОТРОФ» было сделано многообещающее открытие: смесь эфирных масел определенных растений, подготовленная по особой технологии, обладает разнонаправленным позитивным действием на организм животных и птицы. Фитобиотик на основе этой смеси получил название Интебио. Действие его несколько медленнее и мягче, чем эффект от антибиотиков, но при этом гораздо стабильнее и безопаснее.

Наиболее важное свойство Интебио — это влияние на патогенные микроорганизмы, которое включает выраженное антибактериальное, противогрибковое и противовирусное действие (рис. 1).

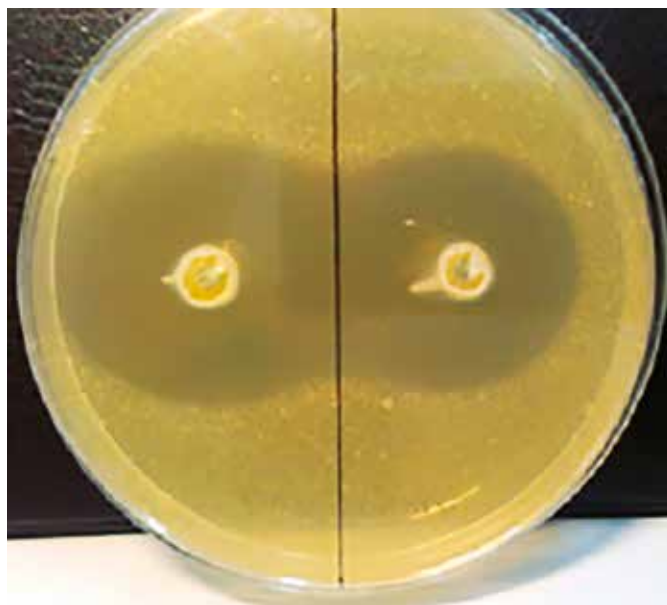


Рис. 1. Зоны подавления золотистого стафилококка препаратом Интебио

Механизм антимикробного действия Интебио заключается в том, что эфирные масла гидрофобны. Это позволяет им разделять липиды в клеточной стенке и митохондриях патогенных бактерий, что приводит к их накоплению в липидном слое, нарушению целостности клеточной мембраны и процессов переноса ионов, вызывая изменение осмотического давления в клетках. Кроме того, эфирные масла способствуют быстрому рассеиванию градиентов ионов  $H^+$  и  $K^+$  (источников протонов) и истощению внутриклеточного пула АТФ за счет снижения синтеза АТФ и увеличения гидролиза.

В результате электрический потенциал транс-мембраны в клетке патогена снижается и увеличивается проницаемость цитоплазматической мембраны для протонов, что приводит к подавлению роста микроорганизмов.

В здоровом организме животного задачу противостояния патогенам должен выполнять иммунитет. Между тем антибиотики не только не повышают, но и снижают иммунитет, делая организм более беспомощным и неспособным к самозащите. Эксперименты, проведенные на молекулярном уровне, доказали

возможность Интебио усиливать резистентность организма птицы путем регуляции экспрессии (работы) генов, кодирующих врожденный иммунитет.

Кроме того, введение в рацион Интебио нормализует работу ферментных систем кишечника, приводит к лучшему усвоению питательных веществ рациона, стимулирует кровообращение, оказывает антиоксидантное действие, повышает сохранность молодняка и продуктивность животных и птицы. Приятный аромат кормосмеси с добавлением фитобиотика увеличивает поедаемость кормов.

Важно, что против эфирных масел, в отличие от антибиотиков, у патогенных микроорганизмов защиты нет.

## Способ № 2: бактерии против бактерий

Присутствующая в пищеварительной системе нормофлора поддерживает иммунитет и препятствует распространению инфекций, а также контролирует метаболизм и продуктивность. Этот научный факт лег в основу разработки нового класса средств, альтернативных кормовым антибиотикам. В основе подобных препаратов нового поколения — антагонисты патогенной микрофлоры. В работе над созданием такой продукции ученые прибегали к секвенированию полных геномов микроорганизмов, проводя скрупулезный поиск генов, отвечающих за пробиотические свойства. К преимуществам таких препаратов относится отсутствие в их составе синтетических антибиотиков: микроорганизмы синтезируют только натуральные вещества с антибактериальной активностью, в частности бактериоцины.

Один из продуктов этой линейки — новый биопродукт метапробиотик АнтиКлос, действие которого направлено прежде всего на профилактику клостридиозов животных и птицы (рис. 2А, Б). В его состав входят полезные бактерии, дополнительно обогащенные ценнейшими бактериальными метаболитами (среднецепочечными органическими кислотами), которые, благодаря синергетическому

эффекту, результативно модулируют состав микробиома пищеварительной системы, вытесняя патогены (рис. 2А).

Пробиотические бактерии в составе биопродукта АнтиКлос обладают выраженным антагонизмом и к другим кишечным патогенам, таким как *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Staphylococcus aureus*, *Pasteurella multocida* и др. Эти свойства реализуются за счет комплекса механизмов — выделения бактериоцинов, органических кислот, экзоферментов, лизоцима, полисахаридов и др.

Помимо мощного антимикробного эффекта, АнтиКлос оказывает многостороннее действие на организм хозяина (рис. 2А). Дело в том, что высокоактивные бактерии в составе биопродукта синтезируют широкий спектр метаболитов с протекторным действием на основные мишени патогенов. Они защищают клетки от повреждений, снижают уровень экспрессии (активности) генов апоптоза (гибели клеток) и воспаления. Бактерии в составе препарата являются слизиобразующими. Слизь служит дополнительным рубежом защиты эпителия кишечника от ферментов клостридий и других агрессивных патогенов и способствует быстрому заживлению некротических поражений.

Жирные кислоты со средней цепью, входящие в состав препарата АнтиКлос, многофункциональны. Они обладают антимикробной активностью, а также могут окисляться в организме животных и птицы, являясь источником энергии, важной для клеток слизистой оболочки кишечника. Эти кислоты восстанавливают морфологию эпителия, нарушенную клостридиями и другими патогенами, повышают усвояемость питательных веществ и минералов и активируют работу ферментов.

Давно доказано, что кормовые факторы оказывают значительное влияние на распространение патогенных бактерий. Рационы с высоким содержанием водорастворимых некрахмалистых полисахаридов способны связывать большое количество

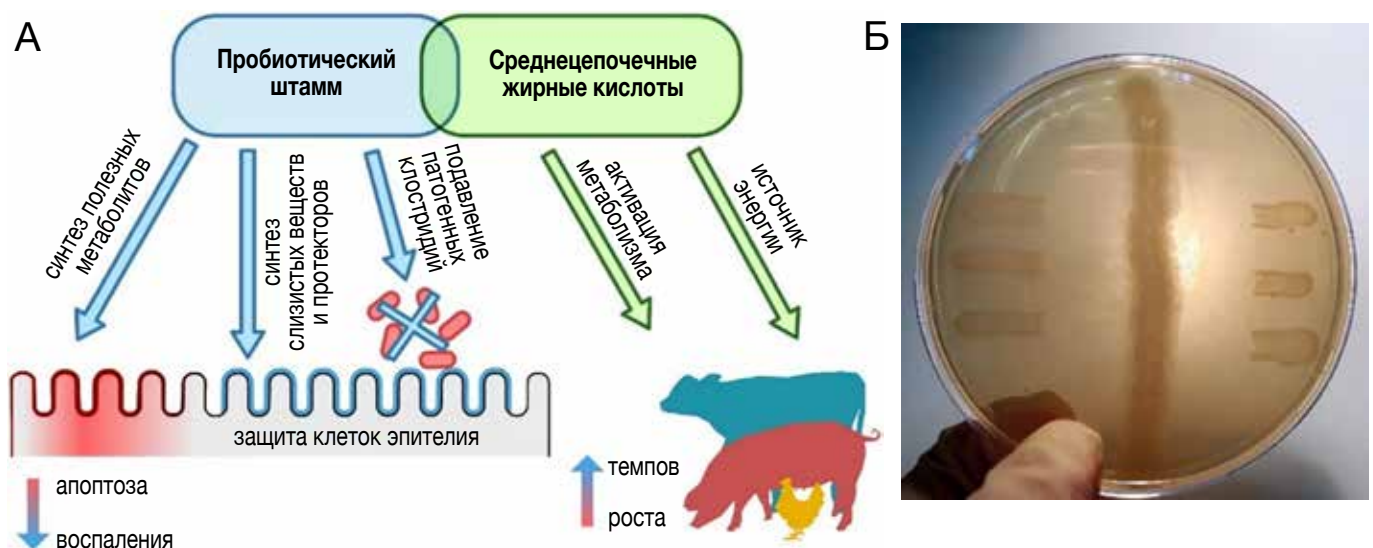


Рис. 2. Полезные свойства метапробиотика АнтиКлос: А — общий механизм действия, Б — антимикробная активность в отношении высоковирулентного штамма *S. perfringens*

воды. Это вызывает увеличение вязкости химуса (содержимого) кишечника, что замедляет скорость прохождения корма по пищеварительной системе и способствует развитию патогенов. По этой причине действие пробиотика АнтиКлос против патогенов не ограничивается только антимикробными свойствами. Другой фактор, способствующий подавлению инфекционных агентов, выражается в синтезе целлюлозолитических ферментов, которые участвуют в переваривании клетчатки в желудочно-кишечном тракте и оптимизации процесса усвоения питательных веществ, что обеспечивает профилактику повышения вязкости химуса.

Таким образом, АнтиКлос, с одной стороны, подавляет патогенную микрофлору, прежде всего клостридии, с другой — стимулирует увеличение продуктивности, подобно кормовым антибиотикам. В отличие от антибиотиков, этот препарат не создает дополнительную нагрузку на ослабленный иммунитет.

### Способ № 3: природные подкислители

Еще один биопрепарат нового поколения, который борется с патогенами, не причиняя ущерб нормобиоте и не вызывая резистентность, — это Пробиоцид-Ультра. Он представляет собой метапробиотик, обладающий, помимо прочего, свойствами подкислителя. Препарат объединяет комбинацию естественных бактериальных метаболитов (фумаровой и лимонной кислот) и двух штаммов *Bacillus sp.*, которые, благодаря синергетическому эффекту, результативно модулируют состав микробиома. Ключевым механизмом действия фумаровой и лимонной кислот является также их способность предотвращать жизнедеятельность патогенов, таких как *Salmonella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Escherichia coli*, на клеточном уровне путем прямой диффузии через мембрану.

Доказано, что влияние органических кислот на снижение уровня pH и подавление патогенов изменяется в зависимости от статуса их диссоциации, выражающегося в значении показателя константы кислотности (pKa), различного для каждой кислоты. Существует правило: чем ниже значение pKa, тем сильнее кислота. Самые низкие значения константы кислотности (3,02 и 3,13) характерны для фумаровой и лимонной кислот, что определяет их высокую эффективность по сравнению с другими кислотами (пропионовой, масляной, бензойной, молочной, муравьиной и др.) в составе подкислителей.

На одной из крупных бройлерных птицефабрик 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 на биопрепарат Пробиоцид-Ультра.

Как показали результаты NGS-секвенирования, использование биопрепарата Пробиоцид-Ультра оказало выраженное влияние на модуляцию кишечной микробиоты птицы. Так, в кишечнике увеличилось (в 3,2 раза по сравнению с нозигептидом)

содержание полезных представителей нормобиоты семейства Veillonellaceae, которые играют ключевую роль в процессах метаболизма, синтезируя летучие жирные кислоты, в частности бутират (рис. 3).

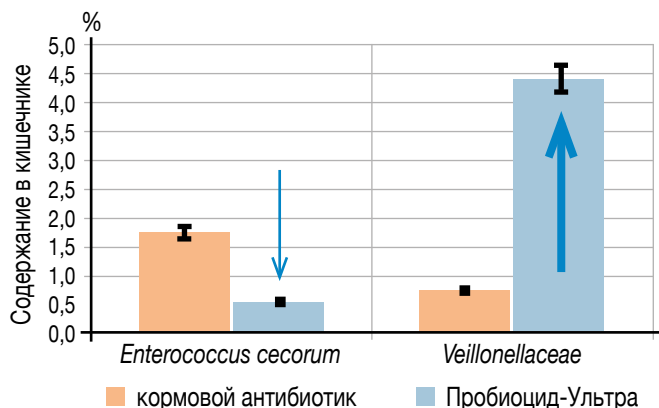


Рис. 3. Содержание микроорганизмов в кишечнике птицы, выявленное методом NGS-секвенирования

В то же время Пробиоцид-Ультра снижал содержание патогенов, в том числе опасного для птиц вида *Enterococcus cecorum*, с которым не смог справиться даже кормовой антибиотик. *E. cecorum* на фоне дисбиозов кишечника способен вызывать различные заболевания опорно-двигательного аппарата, такие как спондилиты, некрозы головки бедренной кости, артриты и остеомиелиты.

Логично, что введение в рацион препарата Пробиоцид-Ультра оказало более выраженное стимулирующее влияние на здоровье и продуктивность бройлеров по сравнению с применением кормового антибиотика, что выражалось в увеличении живой массы и сохранности поголовья (рис. 4).

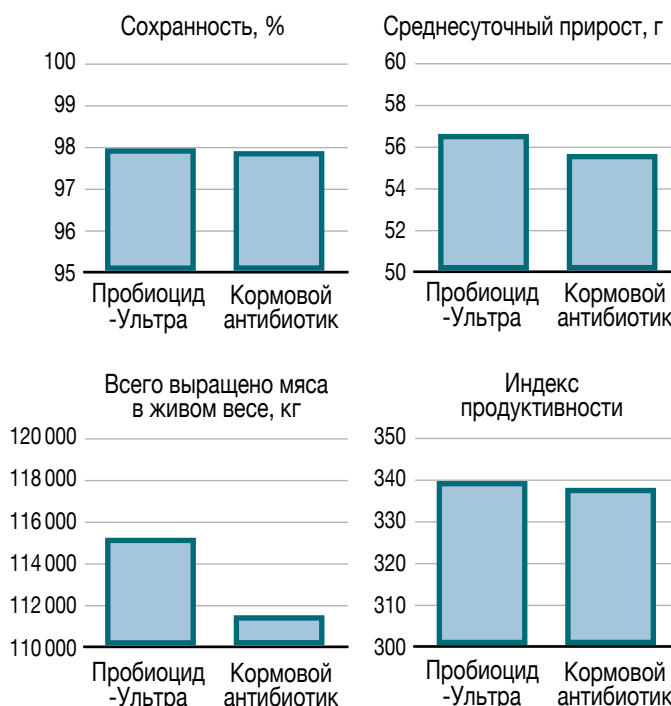


Рис. 4. Сравнительный анализ зоотехнических показателей бройлеров на фоне применения Пробиоцида-Ультра и кормового антибиотика (усредненные данные по двум корпусам)

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 выращивание птицы. В группе с применением биопрепарата индекс продуктивности возрос на 1,41 единицы по сравнению с кормовым антибиотиком. Таким образом, Пробиоцид-Ультра способен полностью заменить в рационе птицы кормовые антибиотики.

#### Способ № 4: комплексные сорбенты

В результате многочисленных исследований в рамках нескольких проектов, поддержанных Российским научным фондом, мы обнаружили, что в кормах для сельскохозяйственных животных и птицы одновременно присутствует значительное

ет защитные механизмы организма, направленные против патогенов.

Многие токсины резко изменяют уровень экспрессии генов иммунитета птицы. Возникает воспаление и апоптоз (гибель клеток) и, как следствие, увеличение проницаемости кишечника, поэтому патогены легче проникают из пищеварительной системы в кровяное русло. На молекулярном уровне доказано, что Заслон 2+ обладает иммуномодулирующим действием, тормозя гиперпродукцию провоспалительных генов и тем самым защищая кишечник и поджелудочную железу птицы от воспаления, некроза, а также и весь организм — от септицемий. В ходе независимых испытаний, проведенных учеными ФНЦ «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства» РАН, птицу двух линий кросса «Смена» мясного направления продуктивности поделили на две группы (рис. 5).

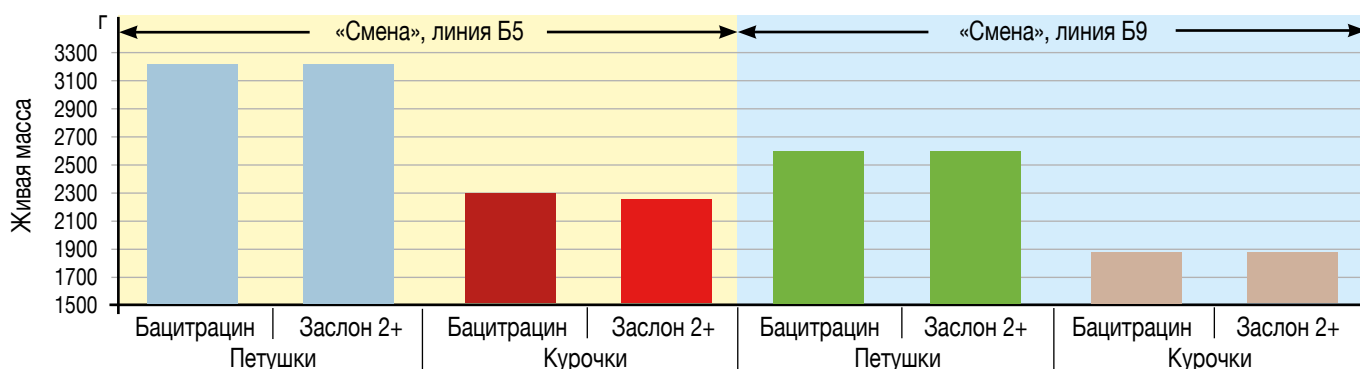


Рис. 5. Эффективность комплексного энтеросорбента Заслон 2+ по сравнению с кормовым антибиотиком Бацитрацин на птице

количество ксенобиотиков: остаточных количеств пестицидов, микотоксинов, бактериальных эндо- и экзотоксинов и пр. Эти яды, действуя в синергизме, ослабляют физиологические функции организма нарушают его собственную систему очищения и защиты от чужеродных агентов. Внутренние ресурсы организма животных и птиц, включая кишечную симбиотическую нормобиоту, истощаются, переставая справляться и с патогенной нагрузкой. Как показали биоинформатические исследования на основе метода NGS-секвенирования, при потреблении птицей кормов, содержащих микотоксины и глифосат, ряд важных естественных функций кишечной нормобиоты утрачивается. В результате часть микробиома начинает работать против организма: усиливаются процессы вирулентности и биопленкообразования.

Поэтому ученые компании «БИОТРОФ» разработали препарат Заслон 2+ на основе уникальной комбинации адсорбента диатомита и бактерий — биотрансформаторов токсинов. С одной стороны, препарат очищает организм от микотоксинов и остаточного количества пестицидов, осуществляя не только их сорбцию, но и разрушение с помощью ферментов бактерий до безопасных соединений. С другой стороны, происходит регуляция микробиома, причем не только его состава, но и нарушенных токсинами метаболических путей. Это приводит к восстановлению физиологии и здоровья, а также стимулирует

Контрольным птицам давали корма с антибиотиком Бацитрацин (применяется в практике кормления для стимуляции роста и профилактики заболеваний), а птице опытной группы — энтеросорбент Заслон 2+. Результаты показали, что петушки и курочки обеих линий, получавшие Заслон 2+, набирали вес так же хорошо, как и группы на кормовом антибиотике.

#### Без ущерба

Свести к минимуму применение антибиотиков без ущерба для производителей продукции животноводства и птицеводства возможно даже на крупных промышленных предприятиях с большой концентрацией поголовья. В первую очередь следует отказываться от кормовых антибиотиков, предназначенных для профилактических целей и стимуляции роста. Эту роль можно и нужно доверить безопасным альтернативным вариантам. На сегодняшний день НПК «БИОТРОФ» предоставляет рынку абсолютно полноценную платформу импортозамещения всех видов биопрепаратов для сельского хозяйства, включая широкую линейку препаратов, сдерживающих развитие патогенов, которые одновременно не вызывают резистентности, не аккумулируются в продукции и не причиняют ущерб микробиоте и, таким образом, делают хозяина менее уязвимым к повторному заражению.