

УДК 619: 661.155.3:615-035.4:076

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-354-11-12-8-17>

Краткий обзор/Brief review

**Севастьянова Т.В.¹,
Уша Б.В.²**

¹ ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ, 630093, г. Новосибирск, ул. Добролюбова, д. 160
E-mail: tatianakenegen@gmail.com

² Институт ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности ФГБОУ ВО МГУПП, 109316, г. Москва, ул. Талалихина, д. 33
E-mail: vetsan@mgupp.ru

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, функциональные кормовые добавки, пробиотики, гепатопротекторы, экстракт расторопши, шрот расторопши, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*

Для цитирования: Севастьянова Т.В., Уша Б.В. Комбинированные функциональные добавки для сельскохозяйственных животных — важный сегмент в реализации стратегии антибиотикорезистентности и эффективный механизм восстановления гомеостаза животных при смешанных патологиях. Аграрная наука. 2021; 354 (11–12): 8–17.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-354-11-12-8-17>

Конфликт интересов отсутствует

**Tatiana V. Sevastianova¹,
Boris V. Usha²**

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Agrarian University", 630093, Novosibirsk, 160, Dobrolyubova st.
E-mail: tatianakenegen@gmail.com

² Institute of Veterinary Medicine, Veterinary and Sanitary Expertise and Agro-safety FSBEI HE MGUPP, 109316, Moscow, st. Talalikhina, 33
E-mail: vetsan@mgupp.ru

Key words: antibiotic resistance, functional feed additives, probiotics, hepatoprotectors, milk thistle extract, milk thistle meal, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*

For citation: Sevastianova T.V., Usha B.V. Combined functional additives for farm animals are an important segment in the implementation of the antibiotic resistance strategy and an effective mechanism for restoring animal homeostasis in mixed pathologies. Agrarian Science. 2021; 354 (11–12): 8–17. (In Russ.)

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-354-11-12-8-17>

There is no conflict of interests

Комбинированные функциональные добавки для сельскохозяйственных животных — важный сегмент в реализации стратегии антибиотикорезистентности и эффективный механизм восстановления гомеостаза животных при смешанных патологиях

РЕЗЮМЕ

В статье приведен обзор мировой ситуации, связанной с проблемой антибиотикорезистентности, поиск рациональных путей решения проблемы и предложения по обязательному введению функциональных кормовых добавок в нутриентный план животных с целью повышения резистентности организма животного и снижения токсической нагрузки на гепатобилиарную систему.

Combined functional additives for farm animals are an important segment in the implementation of the antibiotic resistance strategy and an effective mechanism for restoring animal homeostasis in mixed pathologies

ABSTRACT

The article provides an overview of the global situation related to the problem of antibiotic resistance, the search for rational ways to solve the problem and proposals for the imperative introduction of functional feed additives into the nutritional plan of animals in order to increase the resistance of the animal body and reduce the toxic load on the gastrointestinal and hepatobiliary systems.

Поступила: 10 июня
После доработки: 15 июня
Принята к публикации: 10 ноября

Received: 10 June
Revised: 15 June
Accepted: 10 november

Введение

В XXI веке продовольствие играет такую же важную роль в глобальной экономике и политике, как энергетические ресурсы в XX веке. Ожидается, что к 2050 году численность населения мира достигнет более 9 миллиардов человек, при этом уже к 2030 году численность населения, согласно последним данным, может достичь 8,5 миллиарда человек, что приведет к существенному росту производства продукции животного происхождения. При этом объем мирового рынка продовольствия по данным ВТО уже сегодня превышает \$1 трлн., без учета торговли между странами — членами ЕЭС, которая дополнительно составляет \$428 млрд. Параллельно с увеличением численности рост благосостояния населения приведет к увеличению потребления продовольствия — с 2,7 до 3,1 тыс. ккал (+28%) на одного человека.

Интенсификация животноводства и ежегодное увеличение поголовья продуктивных животных приводит к ухудшению экологической и эпизоотической обстановки, поскольку увеличивается риск передачи инфекционных и паразитарных заболеваний. Так, например, в Европейском союзе ежегодно сообщают более чем о 320 000 случаях зоонозных болезней, однако реальное число значительно выше. Основные профилактические меры, направленные на снижение риска заражения продуктивных животных инфекционными заболеваниями, помимо улучшения условий содержания и рациона кормления, включают в себя вакцинацию и применение антимикробных препаратов, в том числе кормовых. При этом ненадлежащее использование антибиотических средств в животноводстве является основным фактором возникновения и распространения антибиотикорезистентных патогенов, мутационная изменчивость и рост вирулентности которых приводят к увеличению риска развития зоонозов [1].

Материалы

В настоящее время во всем мире наблюдается совершенно объективный процесс глобального роста антибиотикорезистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Проблема резистентности во многом обусловлена широким и часто нерациональным использованием данных препаратов [2].

По данным Европейского медицинского агентства (ЕМА), в 2014 году в 26 странах ЕС было продано только для ветеринарных нужд 8122 тонны антибиотиков разных классов. Наиболее активно коммерчески реализовывались антибиотики тетрациклинового ряда (~38% от

общего количества), пенициллины (~25%), сульфаниламиды (~10%), макролиды (7%) и полимиксины (~6%) [3].

Две трети прогнозируемого прироста потребления ветеринарных препаратов в животноводстве объясняется увеличением количества продуктивных животных на планете, причем для трети из них используют интенсивные методы выращивания и откорма.

В итоге, по прогнозу ВОЗ, уже к 2050 г. это может привести к дальнейшему распространению и увеличению числа резистентных к антибиотикам возбудителей болезней человека и гибели миллионов людей. В отчете Европейского центра по предотвращению и борьбе с заболеваниями за 2015 год представлены результаты изучения резистентности к различным антибиотикам сальмонелл, кампилобактера, кишечной палочки и золотистого стафилококка [4].

Появляющиеся на фермах резистентные зоонозные микроорганизмы могут заражать человека тремя основными способами: через продукты питания, при контактах с животными и через окружающую среду. Помимо прямого попадания резистентных бактерий с ферм в организм человека, важным фактором передачи устойчивости является горизонтальный перенос генов. Механизмы реализации антибиотикорезистентности имеют различные процессорные факторы.

Эффлюкс — активное выведение антибактериального препарата из микробной клетки — механизм, действующий в первую очередь в отношении тетрациклиновых антибиотиков [5].

Модификация мишени антибактериального препарата — изменение химической структуры компонентов бактериальной клетки может сделать ее устойчивой к действию антибактериального препарата (метилование, точечные мутации) [6].

Нарушение проницаемости микробной клетки — модификация структуры оболочки бактерий, которая приводит к снижению ее проницаемости [7]. Метаболический шунт — «обходной путь» для сохранения жизнедеятельности бактерий под действием антибактериального препарата.

Инактивирующие антибактериальный препарат ферменты бактериальной клетки способны специфично реагировать с антибиотиком, нарушая его способность связываться с мишенью либо полностью инактивируя или разрушая молекулу антибиотика — самый распространенный механизм развития резистентности к антибактериальному препарату. К таким ферментам относятся бета-лактамазы, катализирующие расщепление бета-лактамного кольца у пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов, карбапенемов и т. д. [8].

Рис. 1. Механизмы антибиотикорезистентности

Fig. 1. Mechanisms of antibiotic resistance

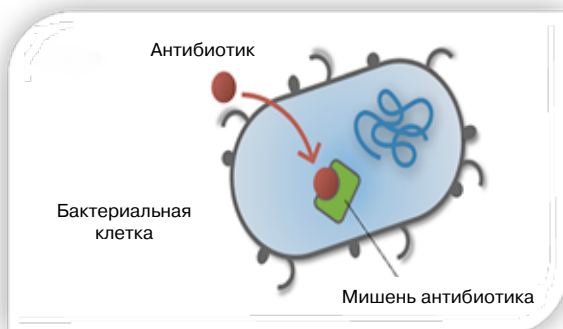


Рис. 2. Эффлюкс или активное выведение антибактериального препарата

Fig. 2. Efflux or active elimination of an antibacterial drug

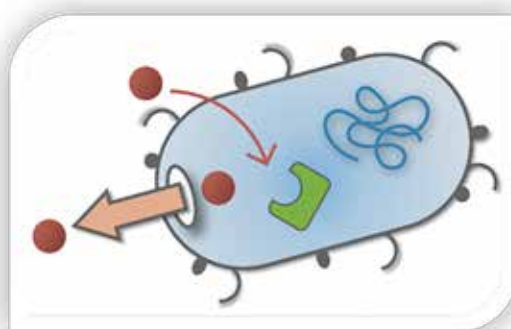


Рис. 3. Модификация мишени

Fig. 3. Target modification

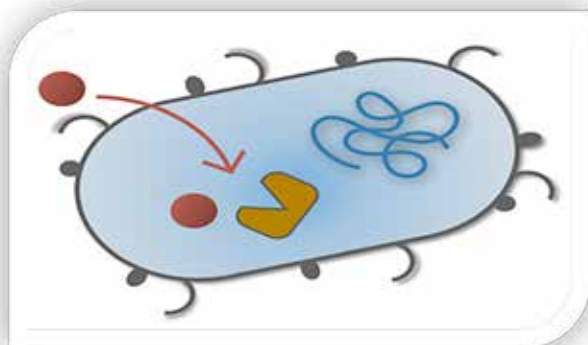


Рис. 4. Нарушение проницаемости оболочки клетки

Fig. 4. Violation of the permeability of the cell membrane

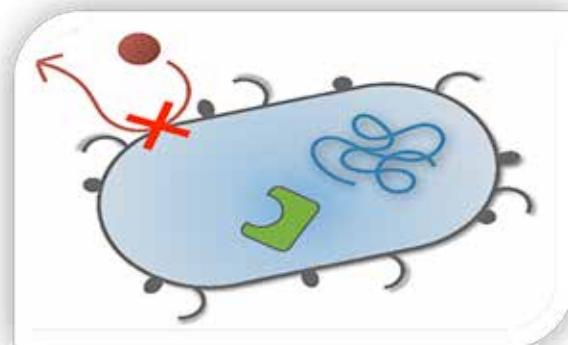


Рис. 5. Метаболический шунт

Fig. 5. Metabolic shunt

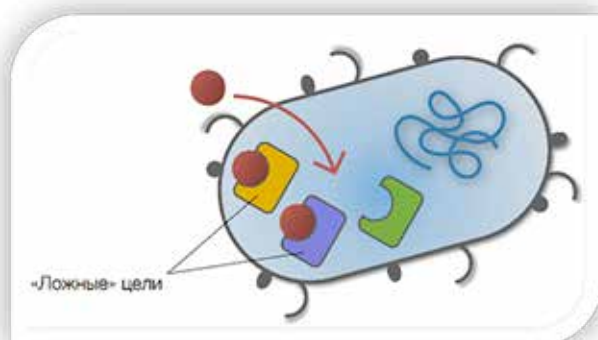


Рис. 6. Ферментативная инактивация антибиотика

Fig. 6. Enzymatic inactivation of an antibiotic



Помимо прямого попадания резистентных бактерий с ферм и частных подворий в организм человека, важным фактором передачи устойчивости является горизонтальный перенос генов. Все больше научных исследований говорит о том, что в этом процессе определенную роль играют не только гены устойчивости, обнаруживаемые у клинических патогенов, но и общая совокупность патогенных, комменсальных и свободно живущих бактерий, бактериофагов и мобильных генетических элементов. Все они являются резервуаром резистентности, так называемой «резистомой», из которой клинические патогены могут получать гены устойчивости путем горизонтального переноса. Для некоторых клинически значимых генов резистентности была показана передача их патогенным микроорганизмам от комменсальных и свободно живущих бактерий. Основным механизмом переноса генетического материала является конъюгация. Кроме того, в последнее время появились сведения о том, что механизмы трансформации и трансдук-

Таблица 1. Возможные механизмы резистентности к различным группам препаратов

Table 1. Possible mechanisms of resistance to various groups of antibiotics

Название групп препаратов	Модификация мишени	Ферментная инактивация антибиотика		Выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс)	Проницаемость внешних структур клетки	Формирование метаболического шунта
		разрушение	модификация			
Пенициллины	ПСБ	+			+	
Цефалоспорины	ПСБ	+			+	
Карбапенемы	ПСБ	+			+	
Аминогликозиды	+		+		+	
Хинолоны	+			+	+	
Тетрациклины	+		+	+		
Линкозамиды	+		+		+	
Макролиды		+	+	+		
Гликопептиды	+					
Хлорамфеникол	+		+	+		
Рифампицин	+		+			
Сульфаниамиды						+
Триметоприм						+

ции играют более существенную роль, чем считалось ранее [9].

Все более необходимым становится рациональное использование имеющихся антимикробных препаратов с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных возбудителей, а также разработка комплексных программ лечения животных с использованием альтернативных продуктов [10, 11].

Значение проблемы антибиотикорезистентности подтверждается многими исследованиями. Согласно данным, опубликованным в 2014 году, при сохраняющихся темпах роста антибиотикорезистентности суммарные потери общемирового ВВП к 2050 году составят более 100 триллионов долларов, а количество случаев преждевременной смерти людей в два раза превысит численность населения России [12].

Результаты

В настоящее время во всем мире идет поиск альтернативных подходов к терапии инфекционных болезней. Одним из перспективных направлений в борьбе с инфекциями является применение бактериофагов и их компонентов. Бактериофаги природных штаммов и искусственно синтезированные генетически модифицированные фаги с новыми свойствами инфицируют и обезвреживают бактериальные клетки. Фаголизины — это ферменты, которые используются бактериофагами для разрушения клеточной стенки бактерий. Ожидается, что препараты на основе бактериофагов и фаголизиннов позволят справиться с устойчивыми к антимикробным препаратам микроорганизмами, однако эти препараты появятся не ранее 2022–2023 гг. Параллельно с этим идет разработка препаратов на основе антибактериальных пептидов и вакцин для лечения инфекций, вызванных *C. difficile*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* [13].

Успехи нутрициологии, изучившей значение всех известных макро- и микронутриентов и потребности в них организма, достижения биотехнологии и органической химии, позволившие получать биологически активные компоненты практически из любого природного вещества, а также фармакологии, расшифровавшей механизмы лечебного действия и особенности биотрансформации многих соединений, возможности современного промышленного производства, разработавшего технологии получения эффективных лекарственных форм из природного сырья, создали предпосылки для начала использования пробиотических биологически активных добавок к пище и развития фармаконутрициологии. В прикладном аспекте представляется важным обоснование весьма обширных и серьезных перспектив лечения ряда заболеваний (в частности, ишемической болезни сердца) с использованием препаратов пробиотического ряда [14]. На основании многих исследований нами показано, что дополнительное использование пробиотиков и продуктов функционального питания, содержащих пищевые волокна, у больных, получающих антибиотики, положительно влияет на состояние кишечной микрофлоры и улучшает переносимость антибиотикотерапии [15, 16, 17]. Перспективным считается использование в качестве дополнительных средств коррекции микробиоты функциональных комплексных продуктов на основе пробиотических штаммов микроорганизмов. Эти бактерии являются основными представителями нормального микробиоценоза кишечника и, следовательно, ответственны за большинство положительных эффектов кишечной микрофлоры: от профилактики и коррек-

ции дисбиоза кишечника до стимуляции иммунитета и синтеза витаминов и других биологически активных веществ. Основоположником теории пробиотиков считают ученого с мировым именем И.И. Мечникова. Он полагал, что сохранение здоровья человека и продление молодости во многом зависит от обитающих в кишечнике молочнокислых бактерий, способных подавлять процессы гниения и образования токсичных продуктов. Еще в 1903 году Мечников предложил практическое использование микробных культур-антагонистов для борьбы с болезнетворными бактериями. Однако первые исследования по влиянию пробиотической флоры на организм животного были проведены профессором Максом Шотелиусом на цыплятах. В своих трудах доктор Макс Шотелиус отмечал много примеров, указывающих на пользу, приносимую некоторыми видами дробянок. По некоторым данным, термин «пробиотики» был введен Вернером Коллатом в 1953 году, затем его неоднократно и по-разному толковали как ученые, так и регулирующие организации. Коллат назвал пробиотиками вещества, необходимые для развития здорового организма, своего рода «промоторы жизни» — в противоположность антибиотикам. Лилли и Стилвелл в 1965 году ввели термин «пробиотик», однако они уточняли, что пробиотики представляют собой вещества, вырабатываемые одними микроорганизмами и стимулирующие рост других. Подавляющее же большинство определений вращалось вокруг принятия жизнеспособных микробов с целью модуляции кишечной микрофлоры. Существенный вклад в развитие современной концепции пробиотиков внес известный биохимик, специалист по питанию животных Марсель Ванбелле, а Т.П. Лайонс и Р.Дж. Фэллон в 1992 году назвали наше время «наступающей эпохой пробиотиков» и не ошиблись, судя по невероятному росту их продаж [18, 19].

В 1989 г. Рой Фуллер подчеркнул необходимость жизнеспособности пробиотиков и выдвинул идею о их положительном действии на пациентов; он назвал пробиотики живой микробной добавкой, которая благотворно влияет на животное-хозяина, улучшая его кишечный микробный баланс.

Рабочая группа Организации здравоохранения (ВОЗ) определила пробиотики как «живые микроорганизмы», которые при введении в достаточном количестве дают пользу для здоровья принимающей стороны (FAO/ВОЗ, 2001). Это определение широко признано и принято Международным научной ассоциацией пробиотиков и пребиотиков [Hill et al.].

Факторами, индуцирующими изменения кишечной микробиоты, как правило являются: санитарное состояние ферм, стресс, нерациональная антибиотикотерапия. При нерациональном использовании антибиотиков наблюдается изменение кишечной микробиоты за счет селекции популяции бактерий, которые не чувствительны к большинству антибиотиков и в случае, если антибиотикотерапия проходит эффективно с признаками выздоровления животного, обязательно присутствует фактор нарушения соотношений индигенной микрофлоры, что препятствует полному выздоровлению животного. В литературе описаны данные, что антибиотикотерапия влияет на колонизационную резистентность лактобацилл и, как следствие, их возможную элиминацию.

В случае отказа от применения антибиотиков на субтерапевтическом уровне, одним из средств неспецифической профилактики и коррекции желудочно-кишечных и гепатобилиарных патологий становятся пробиотики.

Функциональные кормовые добавки как средство неспецифической профилактики желудочно-кишечных болезней молодняка находят признание во всех странах мира с развитым животноводством. Во многих странах мира ученые рекомендуют использование кормовых добавок — пробиотиков для коррекции кишечного биоценоза начиная с первых часов жизни животных.

Важным фактором в понимании механизмов резистентности является изучение генной трансмиссии между бактериями. Бактерии передают информацию от клетки к клетке через секрецию химических сигналов, называемых аутоиндукторами, которые влияют на поведение бактерий [20]. Этот процесс бактериальной коммуникации, называемый зондированием кворума, также используется для связи между бактериями и их хозяином [21].

Некоторые пробиотические бактерии могут влиять на зондирование кворума у патогенных бактерий, тем самым влияя на их патогенность [22]. Хотя *Lactobacillus spp.* считаются одной из самых безопасных бактерий, используемых в качестве пробиотиков, многие виды этих бактерий содержат один или несколько генов устойчивости к антибиотикам. Возможность горизонтального переноса этих генов устойчивости к антибиотикам и их ассоциации с мобильными элементами (плазмидами и т.д.) широко не изучалась. Некоторые виды лактобацилл приобрели гены устойчивости к антибиотикам от других грамположительных бактерий [23].

Виды лактобацилл, которые, как сообщается, содержат переносимые гены устойчивости к антибиотикам, являются компонентами некоторых коммерческих пробиотиков [24, 25, 26].

Некоторые виды бифидобактерий демонстрируют фенотипические признаки устойчивости к антибиотикам и имеют ассоциированные гены устойчивости к антибиотикам, но большинство из них не связаны с мобильными элементами и, следовательно, непередаваемы. Поэтому эти бактерии подходят для использования в пищевой цепи в качестве пробиотиков в кормах для животных [27]. Однако несколько видов и штаммов бифидобактерий, включая *B. longum* и *B. animalis subsp. lactis* содержат ген устойчивости к антибиотикам tet(W), который способен к внутривидовому переносу среди бифидобактерий [28].

В научной статье часто встречается информация об устойчивости к антибиотикам у *Bacillus. B. subtilis*, часто используемый пробиотик, может содержать конъюгативные транспозоны (например, Tn5397), которые могут переносить устойчивость к тетрациклину, кодируемому геном tet(M) [29]. Исследователи сообщают и о другом переносимом гене устойчивости к тетрациклину, tet(L), в *Bacillus sp.*, кодируемом плазмидой. *B. subtilis* может содержать детерминанты устойчивости к макролиду-линкосамиду-стрептограмину В (MLS) на плазмиде. Макролиды являются очень важным классом антибиотиков, широко используемым для борьбы с инфекциями людей и животных. Детерминант MLS гомологичен гену erm (C), одному из 19 аналогичных генов

Таблица 2. «ЗА» и «ПРОТИВ» использования пробиотических и антибиотических препаратов

Table 2. «PROS» and «CONS» of using probiotic and antibiotic drugs

Показатели	Пробиотики	Антибиотики
Резидентность в организме	да	нет
Риск возникновения бактериальной резистентности	нет	да
Качество мяса и молока	да	нет
Конверсия корма	да	нет
Предубойная выдержка	нет	да
Пролонгированная персистенция условно-патогенных и патогенных микроорганизмов	нет	да
Термоллабильность	да	нет
Использование у стельных, супоросных и жеребых особей	да	нет
Использование в период лактации	да	нет
Использование до отъема	да	нет

устойчивости к erm [30]. Наиболее распространенным геном устойчивости к антибиотикам является erm (D), который кодирует детерминант для устойчивости к MLS. Однако способность к передаче детерминант, кодируемых этим геном, не была подтверждена [31]. Передача генов устойчивости к антибиотикам потенциальным патогенам является одним из серьезных рисков, поскольку многие типы бактерий используются в качестве пробиотиков, содержащих переносимые гены устойчивости к антибиотикам. Поэтому в этой связи рекомендуются строгие меры по обеспечению качества с использованием микробов в качестве пробиотиков только при доказанном отсутствии переносимых генов устойчивости к антибиотикам. Бактерии рода *Bacillus*, *Enterobacteriaceae* и некоторые виды *Lactobacillus* несут риск, так как многие виды этих родов имеют переносимые гены устойчивости к антибиотикам, в то время как бактерии рода *Bifidocacteria* имеют минимальный риск, поскольку большинство генов устойчивости у этих бактерий непередаваемы для других видов бактерий. Однако статус генов устойчивости к антибиотикам у штаммов микроорганизмов, используемых в качестве пробиотиков, не был идентифицирован. Для полной оценки рисков бактерий-пробионтов требуются дополнительные исследования. В последние годы, благодаря совершенствованию молекулярных методов верификации генов резистентности, уточнена информация о распространенности этих генов среди микробов различных таксономических групп, в том числе среди индигенных бактерий. Расшифрованы молекулярные механизмы появления, селекции, хранения внутри- и межвидовой лекарственной устойчивости, в частности установлена роль плазмид, транспозонов и интегров [32]. Некоторые микроорганизмы сами способны синтезировать антимикробные молекулы, и механизмы естественной селекции устойчивых к ним бактерий сформировались еще до появления человека в результате сложных экологических и эволюционных отношений между самими микробами [33]. Широкое и при этом далеко не всегда рациональное применение антибиотиков в последние десятилетия усилило селекцию и распространение резистентных штаммов, в том числе среди индигенных бактерий, которые благодаря эволюционно закрепленным коммуникативным механизмам могут передавать

соответствующие гены не только другим комменсалам, но и патогенам. Принимая во внимание то, что устойчивость к антимикробным средствам длительное время рассматривалась многими разработчиками как желаемое качество при выборе пробиотических штаммов, потенциальная угроза диссеминации резистентности со стороны пробиотиков существует. В этой связи Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН и Всемирная организация здравоохранения сформулировали требования, которым должны соответствовать современные пробиотики и входящие в их состав микроорганизмы [34]. В частности, используемые в конечных продуктах и препаратах пробиотические штаммы обязательно должны проходить контроль на предмет носительства генов антибиотикорезистентности и возможности их горизонтальной передачи. В состав пробиотиков, выпускаемых в соответствии с требованиями FAO/WHO, входят только хорошо изученные, таксономически классифицированные культуры, депонированные в государственных и международных коллекциях. В любом случае безопасность входящих в состав пробиотиков микроорганизмов должна быть всесторонне изучена согласно принципам, которые сформулированы как в вышеупомянутом документе FAO/WHO, так и в других международных инициативах: PROSAFE, QPS, ACE-ART [35]. Положительное влияние пробиотиков, которые соответствуют современным международным стандартам эффективности и безопасности, на здоровье человека, в том числе на иммунный гомеостаз организма, существенно превосходит значимость потенциальных рисков, связанных с использованием указанных продуктов. В случае использования симбиотиков, то есть комплексов пробиотических штаммов, необходимо учитывать возможность синергизма в реализации одних биологических эффектов и антагонизма — других, что требует дополнительных специальных исследований. Эффективными признаны комбинации некоторых лактобацилл и бифидобактерий. Ярким примером является сочетание пробиотических штаммов *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 и *Bifidobacterium longum* SP 07/3. Такая комбинация при курсовом применении не только корректировала показатели клеточного иммунитета и увеличивала содержание бифидобактерий и лактобацилл в фекалиях испытуемых, но и предотвращала развитие и снижала выраженность респираторных инфекций в зимне-весенний период [36, 37]. Кроме того, штаммы *Lactobacillus gasseri* PA 16/8 и *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 проявляли существенный синергизм в подавлении 6 часто встречающихся в гастроинтестинальном тракте патогенов [38]. Пробиотики существенно различаются не только по способности влиять на кишечную микробиоту, но и по иммунотропной активности. На эти различия влияют прежде всего свойства используемых пробиотических микробов, степень их защиты от агрессивных гастроинтестинальных факторов и наличие дополнительных ингредиентов, обеспечивающих эффективную реализацию биологических эффектов потребляемыми симбионтами. Рациональные принципы выбора иммунотропного пробиотика освещены ранее [39]. К этим принципам можно добавить целесообразность использования только тех пробиотиков, которые соответствуют требованиям FAO/WHO, особенно по критериям безопасности [40]. Прогресс в знаниях микробной экологии гастроинтестинального тракта и механизмов действия пробиотиков увеличивает возможность введения новых пробиотиков. Таким образом, наблюдается уве-

личение интереса к применению этих продуктов в целях защиты здоровья человека, здоровья животных и окружающей среды. В отличие от других кормовых добавок, пробиотики обладают определенными отличительными свойствами. Пробиотики — это живые организмы, которые могут быть инактивированы в желудочно-кишечном тракте и могут взаимодействовать с генетикой животных-хозяев.

Комиссия Кодекса Алиментариус (CAC), первоначально созданная FAO и ВОЗ для разработки руководящих принципов безопасности пищевых продуктов, определила кормовую добавку в Кодексе практики надлежащего кормления животных — CAC/ RCP 54–2004 как «любой преднамеренно добавляемый ингредиент, обычно не употребляемый в качестве корма сам по себе, независимо от того, имеет ли он пищевую ценность или нет, что влияет на характеристики корма или продуктов животного происхождения» (CAC, 2004), который включает микроорганизмы, ферменты, регуляторы кислотности, микроэлементы и витамины. Таким образом, Кодекс практики надлежащего кормления животных является соответствующим кодексом CAC, которому следует следовать в качестве руководства по производству, переработке, хранению, транспортировке и распространению пробиотиков государствами-членами в дополнение к их национальному законодательству для регулирования пробиотиков. Пробиотики активно используются в качестве кормовых добавок для коррекции дисбиотических явлений у животных, восстановления индигенной микрофлоры животных, а также для улучшения различных производственных показателей. Дисбиоз кишечника — состояние, характеризующееся нарушением качественного и количественного состава кишечной микрофлоры в результате влияния многочисленных неблагоприятных экзогенных и эндогенных причин: заболеваний органов пищеварения с наличием воспаления и моторно-секреторных расстройств; перенесенных острых кишечных инфекций и инвазий; длительного приема лекарственных препаратов, влияющих на секрецию пищеварительных желез, моторику и регенерацию эпителия пищеварительного тракта, а также антибиотиков; неполноценных диет, приводящих к развитию гнилостной и бродильной диспепсии и другим расстройствам процессов пищеварения и всасывания; декомпенсированных заболеваний всех органов и систем.

В результате снижения колонизационной резистентности в отношении патогенной и условно-патогенной флоры создаются условия для нарушения кишечного слизистого барьера и проникновения бактерий за пределы кишечной стенки. При транслокации кишечных бактерий в патологический процесс вовлекаются различные органы-мишени. Так, при поступлении бактерий в лимфатические узлы возможно развитие мезаденитов и лимфаденитов брюшной полости. Транслокация бактерий в кровь приводит к циркуляции и накоплению в тканях бактериальных токсинов, активации гуморальных иммунных реакций, формированию перекрестной иммунологической реактивности и других патологических процессов, приводящих к появлению полиартралгий, реже реактивных артритов, миалгий, аллергических дерматозов, пищевой псевдоаллергии. Кроме того, при элиминации бактерий из организма могут поражаться почки и мочевыводящие пути с развитием острых и хронических пиелонефритов, мочекаменной болезни.

При длительном течении дисбиоз кишечника, особенно это касается избыточного бактериального роста

в тонкой кишке, увеличивает риск развития метаболических заболеваний печени и поражения внепеченочной билиарной системы, неспецифический реактивный гепатит, внутрипеченочный интралобулярный холестаз, печеночно-клеточная дисфункция, воспалительные процессы и дискинетические нарушения внепеченочного билиарного тракта [41]. Формирование метаболических заболеваний печени складывается из нескольких этапов. На первом этапе выявляются: избыточное поступление или синтез жирных кислот в гепатоците и нарушение их окисления; относительный или абсолютный дефицит апопротеинов; нарушение синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), транспортирующих липиды из гепатоцита; накопление в гепатоците триглицеридов. Субстратом для синтеза триглицеридов в гепатоците являются жирные кислоты, глюкоза и алкоголь эндогенного и экзогенного происхождения. Экзогенными факторами риска развития стеатоза печени являются избыточное поступление в гепатоцит из кишечника продуктов гидролиза липидов (жирных кислот), глюкозы, фруктозы, галактозы; эндогенными — повышение концентрации и нарушение окисления жирных кислот в гепатоците, образующихся при липолизе периферического жира, который усиливается при дефиците или снижении тканевой чувствительности к инсулину, под влиянием кортизола, катехоламинов, дефицита инсулина, при беременности и других состояниях. В результате избыточной концентрации жирных кислот и нарушения глюконеогенеза происходит не только усиление синтеза триглицеридов, но и перегрузка гепатоцитов свободными жирными кислотами [42]. Кроме того, накопление липидов в гепатоците может быть обусловлено снижением продукции апопротеинов В, С1–С3, Е (дефицит аминокислот, нарушение их состава и др.) и синтеза ЛПОНП из-за дефицита липотропных факторов (инсулин, витамины и др.), блокадой ферментов, участвующих в их синтезе, снижением энергетического потенциала клетки и др. Трансформация стеатоза в стеатогепатит (второй этап) обусловлена: повышением продукции $\text{TNF-}\alpha$ жировой тканью, обладающего цитотоксическим эффектом; увеличением концентрации свободных жирных кислот, которые оказывают прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов и активирует цитохром P450–2E1 с повышением перекисного окисления липидов, накоплением реактивных форм кислорода (оксидативный стресс) и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков. При этом индукция цитохрома P450–2E1 является ключевым фактором трансформации стеатоза в стеатогепатит.

Существенное значение в трансформации стеатоза в стеатогепатит играет наличие избыточного бактериального роста в кишечнике. При этом основными факторами, способствующими развитию стеатогепатита, являются: эндотоксемия в результате поступления с портальной кровью микробов, бактериальных липополисахаридов и токсинов из кишечника, что приводит к активации клеток Купфера с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов ($\text{TNF-}\alpha$ и др.), а также увеличение содержания алкоголя в кишечнике в результате броидильных процессов и поступление его в печень.

Под воздействием гепатотоксичных цитокинов, хемокинов, прооксидантов, эйкозаноидов, ацетальдегида, железа, продуктов перекисидации липидов, некрозов гепатоцитов и других факторов происходит активация стеллатных клеток и превращение их в миофибробласты, что является ведущим звеном в прогрессировании

стеатогепатита. В результате происходит пролиферация, хемотаксис данных клеток и избыточная продукция компонентов соединительной ткани в пространствах Диссе и перичеселлюлярно (фиброз).

Последствиями прогрессирования стеатогепатита является формирование фиброза печени (третий этап) в результате слияния жировых депозитов при разрыве гепатоцитов с образованием кист, поступления большого объема липидов из гепатоцитов в интерстициальное пространство с развитием воспалительной реакции и фиброза, механического и воспалительного повреждения печеночных вен и развития перивенулярного фиброза.

Конечным (четвертым) этапом патологического процесса является формирование цирроза печени, обусловленного обструкцией печеночных вен, ишемическими некрозами и коллабированием печеночных долек, формированием соединительнотканых септ [43]. Поскольку гепатопатии имеют мультифакторную природу, они достаточно широко распространены в животноводческих хозяйствах и наносят серьезный экономический ущерб, складывающийся из снижения продуктивности скота, рождения слабого, зачастую нежизнеспособного молодняка и ранней выбраковки животных [44].

Гепатоциты с признаками стеатоза самостоятельно могут продуцировать также прооксиданты, что обусловлено активацией CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления избытка жирных кислот, сопровождающегося повышенным образованием реактивных форм кислорода и формированием пула дикарбоксильных кислот, служащих субстратом для β -окисления [45]. Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита. Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия «фиброгенез — фибролиз» с активацией фиброгенеза [46]. Из этого следует, что продукты перекисного окисления липидов, некроз гепатоцитов, провоспалительные цитокины $\text{TNF-}\alpha$, интерлейкин 6 служат активаторами стеллатных клеток. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием перисинусоидального фиброза, а при длительно текущем процессе — цирроза печени. Влияние на механизмы патогенеза возможно через функциональные продукты, обладающие гепатотропным действием, которые независимо от механизма действия повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, дезинтоксикации и выведению разных биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к разным патогенным воздействиям [47]. В настоящее время нет утвержденной терминологии, классификации гепатопротекторов и алгоритма их выбора, в некоторых странах они нередко используются в качестве биологически активных кормовых добавок. Наиболее часто гепатопротекторы подразделяют на группы в зависимости от химической природы — растительного (флавоноиды расторопши пятнистой, экстракты из листьев артишока, дымянки лекарственной, корня солодки) и животного (гидролизат экстракта печени животных) происхождения, аминокислоты и их производные (метионин, аденозин, орнитин, аспарат и другие), витамины и витаминоподобные препараты, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), производные дезоксихолевой кислоты (урсо- и хенодезоксихолевая кислоты),

синтетические средства (синтетический дисахарид лактозы, бетаин цитрат). Гепатотропные препараты в целом имеют единую направленность, оказывают прямое или опосредованное влияние на все патогенетические этапы повреждения печеночной ткани и приводят к сходным клиническим эффектам [48].

Коррекция метаболических нарушений в печени, ассоциированных с дисбактериозом кишечника, включает в себя воздействие как на печеночные, так и на кишечные звенья патогенеза. Воздействие на кишечные звенья патогенеза предусматривает коррекцию состояния, приведшего к развитию дисбактериоза кишечника, нормализацию состава кишечного биоценоза, а также процессов пищеварения и всасывания. С целью восстановления нормального состава кишечной микрофлоры рекомендуются функциональные продукты. Ведущая роль в нормализации состава кишечной микрофлоры принадлежит пробиотикам, препаратам или функциональным продуктам, содержащим живые штаммы нормальной индигенной микрофлоры. По данным литературы, гепатопротективное действие пробиотиков, содержащих бифидо- и лактобактерии, обусловлено снижением pH в толстой кишке за счет ферментации полисахаридов с образованием жирных кислот. При низких значениях pH подавляется бактериальная деградация первичных желчных кислот (холевой и дезоксихолевой), что ведет к изменению их кишечно-печеночной циркуляции и подавлению синтеза желчных кислот в печени; микрофлора желудочно-кишечного тракта, в частности сапрофитная, препятствует абсорбции холестерина из пищеварительного тракта; бифидобактерии уменьшают выход холестерина из печеночных клеток за счет ингибирования активности HMG-CoA-редуктазы, участвующей в синтезе этого стерина из предшественников; лактобациллы за счет выделения большого количества молочной кислоты и снижения pH среды деконъюгируют желчные кислоты, которые при кислых значениях pH связывают холестерин; при кислой реакции среды в кишечнике увеличивается осмотическое давление, обусловленное метаболитами бифидо- и лактобактерий, (в том числе лизоцима), повышается удержание ионов аммония, миграция аммиака из крови в кишку и его ионизация, т.е. уменьшение токсических веществ; бифидо- и лактобактерии трансформируют экзо- и эндотоксины. Образуются соединения, не абсорбирующиеся в кишечнике.

Пробиотические продукты также снижают уровень холестерина в сыворотке крови, так как они способны ассимилировать холестерин и препятствуют его всасыванию из кишечника. Кроме того, пробиотические микроорганизмы способны вырабатывать обширный спектр ферментов и коферментов, витаминов и провитаминов, которые в совокупности с основными продуктами метаболизма оказывают биологически активное действие на организм хозяина и способствуют повышению естественной резистентности.

Назначение пробиотических функциональных добавок для животных при патологиях печени позволяет

уменьшить степень эндогенной интоксикации, уменьшая образование токсических эндогенных соединений, в том числе и солей желчных кислот.

Пробиотическое воздействие, реализовываясь в кишечнике, направлено не только на коррекцию сдвигов в микробиоценозе желудочно-кишечного тракта, но и в определенном смысле на поддержание гомеостаза организма в целом.

Выводы

В современных условиях пробиотические кормовые добавки для животных служат важным и необходимым инструментом защиты организма животного, в первую очередь от дисбактериозов, возникающих как следствие нерациональной антибиотикотерапии, перенесенных кишечных заболеваний, длительного применения противовоспалительных препаратов, цитотоксической терапии, неправильного кормления и транспортных стрессов, а также реальным функциональным продуктом, повышающим резистентность организма животного к инфекционным болезням, что коррелирует с основными задачами стратегии антибиотикорезистентности страны.

В настоящее время в Российской Федерации официального перечня микроорганизмов, разрешенных для использования в составе пробиотиков, нет, тогда как в США и в Европе он существует. За последние 30 лет в стране зарегистрировано более 30 наименований пробиотических продуктов отечественного производства, зарегистрированных и как лекарственные средства для ветеринарного применения, и как кормовые добавки. Предпочтительным критерием использования пробиотических продуктов является их использование в ситуации, где их эффект очевиден, особенно при неоптимальных условиях содержания животных. Наиболее привлекательно то, что пробиотические кормовые добавки зачастую дешевле своих лекарственных аналогов. Однако до настоящего времени так и не изучено, какое минимальное количество пробиотика необходимо дать для достижения эффекта колонизации кишечника нормофлорой и поэтому в корм животным дается заведомо большее количество пробиотической кормовой добавки в соответствии с инструкцией по применению. В настоящее время пределы достаточности определяются лабораторными исследованиями для каждой особи индивидуально.

Вместе с тем, в отечественном животноводстве по-прежнему используют большое количество пробиотических кормовых добавок, которые не хуже своих лекарственных аналогов справляются с вопросами нормализации микробиоты кишечника жвачных, а также выступают как фактор, значительно улучшающий гастро-билиарную рециркуляцию, увеличивающий конверсию корма и качественные показатели молока и мяса. Роль пробиотических кормовых добавок научно доказана, остается вопрос о создании универсальных вариантов и комбинаций для более широкого позитивного спектра воздействия на органы и системы организма животного.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chattopadhyay M.K., 2014; Ardolino M., 2014; Done H.Y., 2015; Thevenot P.T., 2014; Sun Z., 2017.
2. O'Neill J. The Review on antimicrobial resistance. Tackling a crisis for the health and wealth of nations. December 2014. Available from: <http://amr-review.org/>.
3. The fifth ESVAC report, 2014.

4. EFSA and ECDC. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015.

5. Fernández L., Hancock R. E. W. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance // Clin Microbiol Rev. — 2012. — Vol. 25. — No. 4. — P. 661–681.

6. Abebe E., Tegegne B. and Tibebe S. A Review on molecular mechanisms of bacterial resistance to antibiotics // European

Journal of Applied Sciences. — 2016. — Vol. 8. — No. 5. — P. 301–310.

7. Kapoor G., Saigal S., Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* — 2017. — Vol. 33. — Issue 3. — P. 300–3056, 2.

8. Munita J. M., Cesar A. Mechanisms of antibiotic resistance // *Microbiol Spectr.* — 2016. — Vol. 4. — No. 2. — P. 10–48.

9. Von Wintersdorff et al. *Front Microbiol.* 2016. Feb 19. No. 7. P. 173.

10. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. Антибиотики и химиотерапия 2017;1-2:30-4. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Dekhnich A.V. Management of patients with infectious endocarditis in the Russian Federation. *Antibiotics and chemotherapy* 2017; 1-2: 30-4 (In Russ)].

11. Субботин В.В., Данилевская Н.В. Антибактериальная терапия в ветеринарной практике. *VetPharma* 2011;1:38-42. [Subbotin V.V., Danilevskaya N.V. Antibacterial therapy in veterinary practice. *VetPharma* 2011;1:38-42. (In Russ)].

12. Кудмагамбетов И.Р., Сарсенбаева С.С., Рамазанова Ш.Х., Есимова Н.К. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2015;9-1:54-9. [Kudmagambetov I.R., Sarsenbaeva S.S., Ramazanova S.H., Yesimova N.K. Modern approaches to control and deter antibiotic resistance in the world. *International Journal of Applied and Basic Research* 2015; 9-1: 54-9. (In Russ)].

13. Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы. Клиническая практика 2010;4(4):48-54 [Akimkin V.G., Darbeeva O.S., Kolkov V.F. Bacteriophages: historical and modern aspects of their application: experience and prospects. *Clinical practice* 2010; 4 (4): 48-54. (In Russ)].

14. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / под редакцией Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 238 с.2. [Intestinal dysbiosis. Manual on diagnosis and treatment/edited by E.I. Tkachenko, A.N. Suvorov. — St. Petersburg: SpetsLit, 2007. — The 238th page 2. (In Russ)].

15. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 590 с.; Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. — М.: Грантъ, 1988. — С. 246–285. [E.I. Tkachenko, Yu.P. Uspensky. Food, microbiocenosis and intelligence of the person. — SPb.: SpetsLit, 2006. — 590 pages; B.A. Shenderov. Medical microbic ecology and functional food. T. 1. — M.: Grant', 1988. — Page 246-285. (In Russ)].

16. Fuller R., Gibson G. Probiotics and prebiotics: microflora management for improved gut health // *Clin. Microbial. Infect.* — 1998; 4: 477–480.

17. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection // *Therap. Adv. Gastroenterol.* — 2011; 4 (3): 185–197.

18. Vanbelle M., Teller E., Focant M. (1990). Probiotics in animal nutrition: a review. *Arch. Tierernahr.* 40 (7), 543–567;2].

19. Кременчущий Г.Н., Рыженко С.А., Волянский А.Ю., Молчанов Р.Н., Чуйко В.И. А-бактерин в лечении и профилактике гнойно-воспалительных процессов. Днепрпетровск: Пороги, 2000. — 150 с. [Kremenchutsky G.N., Ryzenko S.A., Volyansky A.Yu., Molchanov R.N., Chuiko V.I. A-bacterin in the treatment and prevention of purulent and inflammatory processes. Dnepropetrovsk: Thresholds, 2000. — 150 s1 (In Russ)].

20. Miller M.B. and B.L. Bassler. 2001. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 55:165–199.

21. Hughes, D.T. & Sperandio, V. 2008. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nature Reviews in Microbiology*, 6(2): 111–120.

22. Medellin-Penna, M.J., Wang, H.Jonson, R. Anand S. and Griffiths M.W., 2007. Probiotics affect virulence-related gene expression in *Escherichia coli* O157:H7. *Appl. environ. Microbiol.*, 73:4259-4267.

23. Shrago, A., Chassy, B. & Dobrogosz, W. 1986. Conjugal plasmid transfer (pAM beta 1) in *Lactobacillus plantarum*. *Applied and Environmental Microbiology*, 52(3): 574–576.

24. Mountzouris, K., Tsitsikos, P., Palamidi, I., Arvaniti, A., Mohnl, M., Schatzmayr, G. & Fegeros, K. 2010. Effects of probiotic inclusion levels in broiler nutrition on growth performance, nutrient digestibility, plasma immunoglobulins, and cecal microflora composition. *Poultry Science*, 89(1): 58–67.

25. Daskiran, M., Onol, A. G., Cengiz, O., Unsal, H., Turkyilmaz, S., Tatli, O. & Sevim, O. 2012. Influence of dietary probiotic inclusion on growth performance, blood parameters, and intestinal

microflora of male broiler chickens exposed to posthatch holding time. *Journal of Applied Poultry Research*, 21(3): 612–622.

26. Biloni A., Quintana C., Menconi A., Kallapura G., Latorre J., Pixley C., Layton S., Dalmagro M., Hernandez-Velasco, X. & Wolfenden, A. 2013. Evaluation of effects of EarlyBird associated with FloraMax-B11 on *Salmonella* Enteritidis, intestinal morphology, and performance of broiler chickens. *Poultry Science*, 92(9): 2337–234

27. Flórez, A.B., Ammor, M.S., Álvarez-Martín, P., Margolles, A. & Mayo, B. 2006. Molecular analysis of tet (W) gene-mediated tetracycline resistance in dominant intestinal *Bifidobacterium* species from healthy humans. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(11): 7377–7379.

28. Gueimonde, M., Sánchez, B., de los Reyes-Gavilán, C.G. & Margolles, A. 2013. Antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 4(202): 1–6.

29. Mullany, P., Wilks, M., Lamb, I., Clayton, C., Wren, B. & Tabaqchali, S. 1990. Genetic analysis of a tetracycline resistance element from *Clostridium difficile* and its conjugal transfer to and from *Bacillus subtilis*. *Journal of General Microbiology*, 136(7): 1343–1349.

30. Monod, M., DeNoya, C. & Dubnau, D. 1986. Sequence and properties of pIM13, a macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance plasmid from *Bacillus subtilis*. *Journal of Bacteriology*, 167(1): 138–147.

31. Gryczan, T., Israeli-Reches, M., Del Bue, M. & Dubnau, D. 1984. DNA sequence and regulation of ermD, a macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance element from *Bacillus licheniformis*. *Molecular and General Genetics*, 194(3): 349–356.

32. Carattoli A. Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae // *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2009. Vol. 53. № 6. P. 2227–2238.

33. Супотницкий М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий // *Биопрепараты*. 2011. Т. 42. № 2. С. 4–44 [Supotnitsky M.V. Mechanisms for the development of antibiotic resistance in bacteria//*Biologics*. 2011. Т. 42. № 2. Page 4-44 (InRuss)].

34. Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and Nutrition. 2006. Paper 85.

35. Sanders M.E., Akkermans L.M., Haller D. et al. Safety assessment of probiotics for human use // *Gut Microbes*. 2010. Vol. 1. № 3. P. 164–185.

36. De Vrese M., Winkler P., Rautenberg P. et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial // *Clin. Nutr.* 2005. Vol. 24. № 4. P. 481–491.

37. Winkler P., de Vrese M., Laue Ch. et al. Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 43. № 7. P. 318–326.

38. Yamamoto T., Kishida Y., Ishida T. et al. Effect of lactic acid bacteria on intestinally decomposed substance producing bacteria of human source // *Basics and Clinics*. 1986. Vol. 20. № 14. P. 123.

39. Калюжин О.В. Пробиотики как современные средства укрепления противинфекционной иммунной защиты: миф или реальность? // *Русский медицинский журнал*. 2012. № 28. С. 1395–1401. [Kalyuzhin O.V. Probiotics as modern means of strengthening anti-infectious immune defenses: myth or reality? // *Russian Medical Journal*. 2012. № 28. Page 1395–1401. (InRuss)].

40. Wang H.H., Schaffner D.W. Antibiotic resistance: how much do we know and where do we go from here? // *Appl. Environ. Microbiol.* 2011. Vol. 77. № 20. P. 7093–7095.

41. Wigg A.J., Robert – Thompson J. G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – alpha in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. // *Gut.* – 2001. – Vol. 48. – P. 206 – 211.

42. Rose S. *Gastrointestinal and Hepatobiliary pathophysiology*. Fence Greek Publishing, LLC, Madison. 1998. 475 p.

43. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В. и др. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбактериоза кишечника. Роль пробиотиков в нормализации кишечной микрофлоры// Регулярные выпуски «РМЖ» Русский медицинский журнал №6 от.2008 стр.396. [Yakovenko E.P., Ivanov A.N., Yakovenko A.V. et al. Metabolic liver diseases as systemic manifestations of intestinal dysbacteriosis. The Role of Probiotics in the Normalization of Intestinal Microflora// *Regular Issues of "RMW" Russian Medical Journal* No. 6 of October 2008 p.396. (In Russ)].

44. Мищенко В.А., Яременко Н.А., Павлов Д.К. Основные

причины выбытия высокопродуктивных коров // Ветеринария. – 2004. – № 10. – С. 15–17. [Mishchenko V.A., Yaremenko N.A., Pavlov D.K. The main reasons for the attrition of highly productive cows // Veterinary. – 2004. – № 10. – S. 15–17. (In Russ)].

45. Tilg H., Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2000; 343 (20): 1467–1476.; Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. J Hepatol 2003; 38: 681–687.

46. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность. Тер архив 2007; 8: 88–92. [Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Mayevskaya M.V. Pathogenetic treatment of non-alcoholic steatohepatitis: rationale, effectiveness, safety. Ter archive 2007; 8: 88–92. (In Russ)].

47. Loria P., Lonardo A., Carulli L., Verrone A.M., Ricchi M., Lombardini S., Rudilosso A., Ballestri S., Carulli N. Review article: the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease.

Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 (Suppl 2): 31–36.

48. Панина Т.В. Применение пробиотика – гепатопротектора «Гепопро» при токсических поражениях печени у собак. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук., 2009. [Panina T.V. In Application of a probiotic – a hepatoprotector “Gepopro” in toxic pathologies of a liver on dogs. // the Thesis for a degree of the candidate of veterinary sciences., 2009. (In Russ)].

49. Рисунки, используемые в статье взяты из издания «Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Механизмы резистентности микроорганизмов» (Сидоренко С.Б.) Москва, 2002 © 2000–2007 НИИХ СГМА [The drawings used in article are taken from the edition “Practical guidance on anti-infectious chemotherapy under L.S. Strachunsky, Y.B. Belousov, S.N. Kozlova. Mechanisms of resistance of microorganisms” (S.V. Sidorenko) Moscow, 2002 © 2000–2007 NIIH SGMA (In Russ)].

ОБ АВТОРАХ:

Севастьянова Татьяна Владимировна, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры фармакологии и общей патологии
Уша Борис Вениаминович, академик Российской академии наук, доктор ветеринарных наук, профессор, директор

ABOUT THE AUTHORS:

Sevastyanova Tatyana Vladimirovna, Candidate Veterinary Science, Associate Professor of the Department of Pharmacology and General Pathology
Usha Boris Veniaminovich, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Director

НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ •

В России отмечено падение объемов продаж ветпрепаратов

С января по октябрь 2021 года объемы розничных продаж ветеринарных препаратов в России упали на 6,3% по сравнению с таким же периодом 2020-го. Об этом сообщает «Ветеринария и жизнь» со ссылкой на отчет аналитической компании RNC Pharma.

За указанный период объем розничного коммерческого рынка ветеринарных препаратов в России составил 18,5 млрд руб. (в розничных ценах, включая НДС). Относительно января – октября 2020 года аналитики зафиксировали падение на 6,3%. Речь о розничных продажах в минимальных единицах дозирования (МЕД).

Если сравнивать состояние рынка ветпрепаратов в октябре 2021 года и октябре 2020-го, то объемы продаж в рублях сократились на 0,1% по сравнению с прошлым годом, а реализация в МЕД упала на 8,7%.

Аналитики прослеживают влияние второй волны коронавирусной инфекции, которое в т. ч. спровоцировало в прошлом году рост спроса на отдельные позиции ветеринарных препаратов. По их данным, на рынке развивается стандартная картина, характерная для осенне-зимнего сезона: продажи ветеринарных лекарственных средств к концу года сокращаются. Особенно это заметно на фоне весеннего и осеннего пика спроса.



Научные проекты по модернизации агробиосектора представили молодые ученые в рамках Школы ключевых исследователей (МПИ) НОЦ Юга России

В ДГТУ завершена образовательная программа по развитию профессиональных навыков и карьерных возможностей молодых ученых – Школа ключевых исследователей (МПИ) НОЦ Юга России, сообщил официальный сайт университета. В рамках образовательной программы команды ученых из Ростовской и Волгоградской областей, Краснодарского края представили разработки по направлениям биозащиты сельхозкультур, производства экологически чистой продукции, органического земледелия, 3D-биопринтинга искусственных животных тканей, безопасности воды.

Несколько проектов представил ДГТУ. В их числе «Разработка портативного устройства мониторинга почв “Мобильный агрохимик”» – для проведения агрохимического анализа состава почвы на такие показатели, как кислотность, содержание первичных и вторичных минералов, органических веществ. Также это «Система поддержки принятия решений для биологической защиты растений», – она будет анализировать состав почвы и предиктивно определять норму, состав и время внесения удобрений. Этот комплекс позволит аграриям снизить риски гибели посевов до минимума и получать лучший урожай.

«Разработка технологии производства гибридных культивируемых мясных продуктов» – создание экономически выгодной технологии производства гибридных культивируемых мясных продуктов с целью преодоления недостатка продовольствия в мире. Она позволит создавать безопасное для здоровья человека, выгодное в производстве «мясо в пробирке».