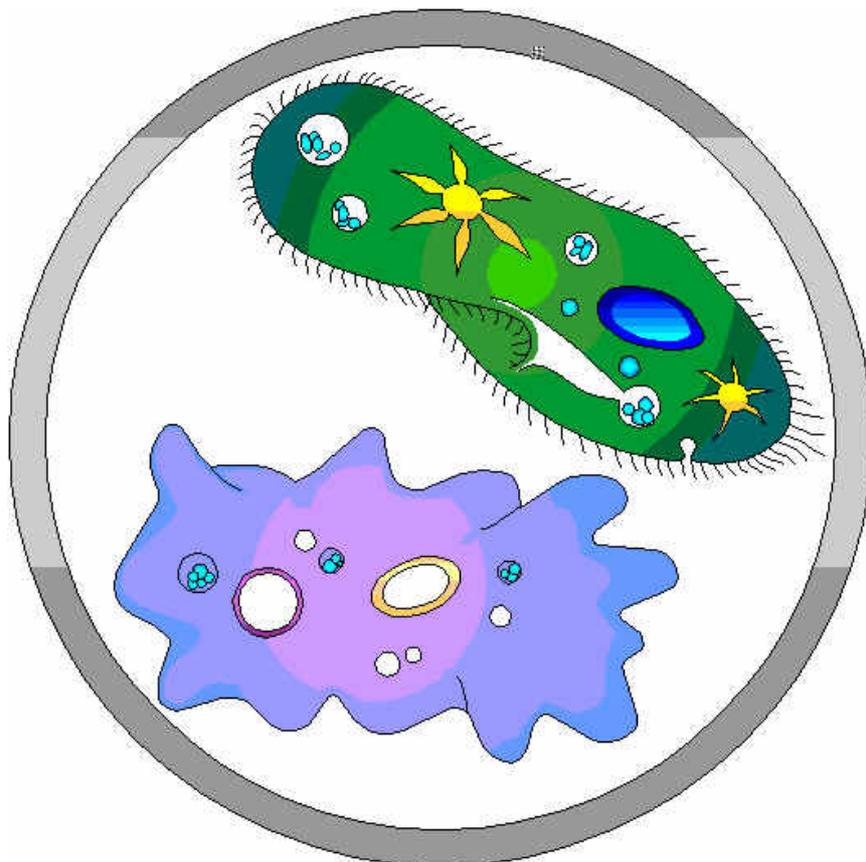


**В.Н. НИКУЛИН, Б.В. ТАРАКАНОВ,
В.В. ГЕРАСИМЕНКО**

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ
ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ**



Оренбург

Издательский центр ОГАУ

2007

УДК 576.8.098.

ББК 28.072:28.4.

Н 65

Рецензент: *О.Л. Карташова*, доктор биологических наук, профессор

В.Н. Никулин, Б.В. Тараканов, В.В. Герасименко. *Биологические основы применения пробиотических препаратов в сельском хозяйстве*

В монографии содержатся новые данные о физиолого-биохимических аспектах применения микроорганизмов в сельском хозяйстве, в частности, при выращивании гусей и крупного рогатого скота. Показано влияние пробиотических препаратов на белковый, углеводный, липидный, минеральный обмен веществ, а также приводятся результаты исследований по влиянию пробиотиков на иммунокомпетентные органы и системы организма животных. Приведены исторические сведения о становлении метода пробиотикотерапии в животноводстве.

Книга адресована аспирантам и докторантам, занимающимся данной проблемой с различных позиций физиологии, биохимии, сельского хозяйства, ветеринарии, микробиологии и медицины. Монография будет интересна для студентов и преподавателей вышеуказанных специальностей.

УДК 576.8.098.

ББК 28.072:28.4.

ISBN

© Никулин В.Н., Тараканов Б.В., Герасименко В.В.,
200 © Издательский центр ОГАУ», 2007

СОДЕРЖАНИЕ:

Введение.....	4
1 Формирование и современные аспекты метода пробиотикотерапии.....	7
2 Роль микробиоценоза желудочно-кишечного тракта теплокровных в обеспечении жизнедеятельности организма хозяина.....	14
2.1 Участие микроорганизмов желудочно-кишечного тракта в обмене белков.....	15
2.2 Метаболизм углеводов и некоторых других соединений и микрофлора желудочно-кишечного тракта.....	27
2.3 Влияние микроорганизмов на липидный обмен.....	30
2.4 Влияние микроорганизмов на обмен нуклеиновых кислот.....	32
2.5 Участие микроорганизмов в рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул.....	33
2.6 Микроорганизмы - как регуляторы газового состава полостей кишечника организма – хозяина.....	35
2.7 Синтез различных биологически активных соединений микроорганизмами желудочно-кишечного тракта.....	37
2.8 Регуляция водного и минерального обменов.....	43
2.9 Поддержание постоянства анаэробноа и рН желудочно-кишечного тракта.....	48
2.10 Влияние микробиоценоза желудочно-кишечного тракта на иммунокомпетентные системы организма-хозяина.....	49
2.11 Детоксикация экзогенных и эндогенных поллютантов.....	56
2.12 Морфокинетическое действие микрофлоры желудочно-кишечного тракта.....	57
2.13 Микрофлора хозяина как резервуар хромосомных и плазмидных генов.....	67
2.14 Обеспечение колонизационной резистентности и предотвращение транслокации.....	68
2.15 Микрофлора как возбудитель этиопатогенеза гнойно - воспалительных и других заболеваний.....	72
3 Краткая характеристика и физиолого-биохимические функции отдельных представителей микрофлоры желудочно-кишечного тракта теплокровных.....	75
Литература.....	93

ВВЕДЕНИЕ

Согласно литературным данным, широкое применение в практике кормления сельскохозяйственных животных получили продукты микробного синтеза – антибиотики, аминокислоты, ферменты и витамины, но нерациональное использование антибиотиков может привести к отрицательному результату. Известно, что достаточно долгое применение антибактериальных препаратов для лечения и профилактики заболеваний, а также для стимуляции роста животных, приводит к снижению их благотворного действия вследствие появления резистентных к ним штаммов бактерий. Поэтому в последние годы исследования направлены на изыскание препаратов, не обладающих отрицательными эффектами, а также не вызывающих образования резистентных штаммов микроорганизмов к химиотерапевтическим веществам. Подавляющее большинство ученых разных стран считают наиболее перспективным и целесообразным использовать в таких целях препараты, которые получили название – пробиотики.

В настоящий момент инфекционные заболевания животных характеризуются существенным изменением этиологической структуры заболеваний: расширился спектр условно-патогенных микроорганизмов; ежегодно появляются данные о новых возбудителях патологических процессов вирусной, бактериальной или иной природы; возрастает число инфекций, вызываемых ассоциацией микроорганизмов и атипичными штаммами. Все большее значение в патологии приобретает комбинированное воздействие микроорганизмов, их токсинов и ксенобиотиков различного происхождения. Реальную опасность начинают приобретать искусственно созданные генно-инженерные штаммы. Не потеряли своей актуальности и многие традиционные патогены, такие, как энтеропатогенные эшерихии сальмонеллы, кампилобактеры и др.

В поиске средств борьбы с инфекционными болезнями основное внимание уделяют возбудителям этих заболеваний и часто забывают о том, что в ряде случаев комплекс обычной микрофлоры способен блокировать пути и возможности развития инфекционного процесса, равно как и то, что при определенных условиях обычная микрофлора становится источником агентов, которые обуславливают эндогенное инфицирование, проявление вторичных инфекций и т.д.

Экосистема «макроорганизм – его нормальная микрофлора» несет в себе элементы саморегуляции и способна противостоять в известных пределах изменениям внешней среды. Но несмотря на определенную стабильность, состав резидентной микрофлоры может изменяться. Если воздействующие факторы (фармакологические препараты, пестициды и другие яды, радиация, стрессы и т.д.) по своей интенсивности превышают компенсаторные механизмы экологической системы «макроорганизм – его нормальная микрофлора», то баланс микрофлоры нарушается в сторону преобладания транзитной микрофлоры. Следствием такой трансформации может быть инфекционный локальный процесс либо даже генерализованная инфекция.

В структуре заболеваний животных раннего постнатального периода основное место занимают расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта бактериальной и вирусной этиологии, клинически проявляющиеся диареей, дегидратацией и токсемией. Эта группа болезней наносит хозяйствам огромный ущерб, складывающийся из высокой смертности заболевших, затрат на лечение больных и проведение общих и специфических профилактических мероприятий.

Нерациональное использование химиотерапевтических средств при лечении желудочно-кишечных заболеваний молодняка животных является одной из причин развития либо усугубления дисбактериозов, селекции антибиотикоустойчивых штаммов патогенных и условно-патогенных бактерий, увеличения числа бактерионосителей среди животных и птицы. При этом формируются группы больных животных, безуспешное лечение которых затягивается надолго, а общепринятые лекарственные препараты не способствуют нормализации у них состава микрофлоры. В этих условиях в комплексе лечебных средств большое значение приобретает метод бактериотерапии - применение препаратов из живых микроорганизмов, являющихся представителями нормальной кишечной микрофлоры и получивших название пробиотиков.

Впервые антагонистическая активность нормальной микрофлоры к патогенным и условно-патогенным бактериям была установлена И.И. Мечниковым в 1908 году. В нашей стране появились и первые пробиотические препараты (биологически активные препараты ПАБК, АБК и другие). Однако из-за ряда технологических, экономических, социальных и других факторов они не нашли своевременного и должного применения в ветеринарии.

Внедрение в животноводство промышленных технологий, предусматривающих ограничение контакта животных с почвой, растениями, другими естественными факторами, концентрацию значительного поголовья на ограниченных площадях, а также химизация отрасли, широкое и не всегда оправданное применение химиотерапевтических средств способствовали широкому распространению желудочно-кишечных болезней животных. Поэтому в последние 15-20 лет интерес к пробиотическим препаратам во всем мире резко возрос. Во многих зарубежных странах разработана концепция применения пробиотиков, показаны схемы их применения при различных физиологических состояниях организма и в различные возрастные периоды.

Первоначально термин пробиотик был применён D.M. Lilly и др (1965) для описания субстанций, продуцируемых одним простейшим, который стимулировал рост других. Позднее R.V. Parker (1974) использовал слово пробиотик, для описания кормовых добавок для животных, оказывающих полезный эффект на животного хозяина путём влияния на его микрофлору, но это определение представлялось неудовлетворительным, поскольку оно включает антибиотики, которые существенно отличаются по механизму действия. А в 1989 году R. Fuller сформулировал определение понятия пробиотик, как

“живые микробные добавки к корму, которые благотворно воздействуют на животного-хозяина, улучшая микробное равновесие в его кишечнике”. Это определение пробиотиков прочно укрепилось в научной литературе и не модифицировалось до настоящего времени. Оно подчёркивает важность живых микробных клеток как необходимого компонента эффективного пробиотика.

С какой же целью следует применять пробиотики в сельском хозяйстве? Использовать пробиотики следует: для стимуляции неспецифического иммунитета, профилактики и лечения смешанных желудочно-кишечных инфекций, расстройств пищеварения алиментарной этиологии, возникающих вследствие резкого изменения состава рациона, нарушений режимов кормления, технологических стрессов и других причин; переустановления микрофлоры пищеварительного тракта после лечения антибиотиками и другими антибактериальными химиотерапевтическими средствами; замены антибиотиков в комбикормах для молодняка животных и птицы; улучшения процессов пищеварения, ускорения адаптации животных к высокоэнергетическим рационам и небелковым азотистым веществам, повышения эффективности использования корма и продуктивности животных.

Анализ имеющихся литературных данных свидетельствует о многогранном воздействии пробиотиков на микроэкологию пищеварительного тракта. Наиболее важными аспектами взаимодействия пробиотических штаммов с микрофлорой кишечника и организмом животного являются образование антибактериальных веществ, конкуренция за питательные вещества и места адгезии, изменение микробного метаболизма, т.е. увеличение или уменьшение ферментативной активности, стимуляция иммунной системы, противораковое и антихолестеринемическое действие. Следовательно, можно сделать вывод, механизм действия пробиотиков основывается на свойствах нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта организма-хозяина, но в отличие от антибиотиков и химиопрепаратов, бактерии-пробионты абсолютно безвредны, не вызывают привыкания со стороны патогенной микрофлоры и безопасны для окружающей среды.

Размышлениям и собственным исследованиям по определению влияния пробиотических препаратов на физиолого-биохимический статус организма крупного рогатого скота и птицы посвящена данная монография.

1 ФОРМИРОВАНИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МЕТОДА ПРОБИОТИКОТЕРАПИИ

Живые микроорганизмы и пробиотики, в частности, как регуляторы метаболических функций начали использоваться сравнительно недавно, хотя идея применения чистых культур микроорганизмов для лечения желудочно-кишечных заболеваний возникла еще в конце позапрошлого столетия. Началом так называемой «кишечной бактериотерапии» явились предложения Шотелиуса (1899) и Моро (1905) использовать различные штаммы эшерихии коли для лечения кишечных заболеваний инфекционной природы.

Впервые антагонистическая активность нормальной микрофлоры к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам была установлена и опубликована И.И. Мечниковым, он писал: «Источник нашего преждевременного старения заключается во флоре нашего кишечника и нужно искать какие-нибудь способы более или менее полно удалять ее или существенно изменять». Ученый выдвинул положение о необходимости борьбы с гнилостными микробами кишечника путем направленного изменения состава микрофлоры. С этой целью было предложено вводить в кишечник молочнокислые бактерии, используя их антагонистические свойства (И.И. Мечников, 1909). В экспериментах И.И. Мечников использовал лактобациллин - молоко, заквашенное болгарской палочкой и молочнокислыми стрептококками.

Таким образом, новое направление улучшения микрофлоры кишечника культурами микроорганизмов оказалось исключительно перспективным, что дает право называть И.И. Мечникова пионером применения биологических методов лечения кишечных заболеваний.

Последующее формирование метода пробиотикотерапии связано с именами Шиллера, выявившего лизирующую активность ацидофильных бактерий в отношении стрептококков, Ниссле, получившего в 1916 году препарат «мутафлор» из смеси антагонистически активных штаммов эшерихий, заключенных в желатиновые капсулы, Перетца, предложившего коли-простоквашу, приготовленную на основе штамма *E.coli* M-17, выделенного им из «мутафлора». В последующем коли-простокваша получила название колибактерин, который стал выпускаться в лиофилизированном виде.

Для подавления гнилостной и патогенной кишечной флоры в 1939 году Гартье предложил использовать ацидофильные палочки в сочетании с бифидобактериями, как облигатными представителями микрофлоры кишечника.

В целях профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний широкое применение получила «ацидофильная паста», состоящая из нескольких штаммов ацидофильных бактерий (Л.Г. Перетц, 1955; В.А. Антипов, В.А. Панфилова, В.И. Лесных, 1980).

Для лечения различных заболеваний пищеварительного тракта в начале 60-х годов Л.А. Ерзикян с успехом применил лечебное молоко, приготовленное из штамма *L. acidophilum* EP 317/402, продуцирующего большое количество антибиотических веществ.

При колитах, энтеритах и других заболеваниях пищеварительного тракта был рекомендован препарат «Lyobifidus» полученный в лаборатории Etinne (Париж) в 1959 году.

В России препарат на основе бифидобактерий впервые предложен в 1946 году Нахимсон. Это был «бифидумбактерин», представляющий собой жидкую двухсуточную культуру бифидобактерий, выращенную на молочной среде. Однако из-за неудобства лекарственной формы препарат в то время не получил широкого распространения. В настоящее время Г.И. Гончарова и др. разработали более совершенную форму препарата из бифидобактерий – «сухой бифидумбактерин», эффективный при лечении кишечных заболеваний, особенно у детей раннего возраста (Г.И. Гончарова, Е.И. Дьякова, Л.П. Семенова и др., 1972).

Главными компонентами вышеназванных и других препаратов лечебно-профилактического действия, выпускаемых в нашей стране, являются: бифидобактерии вида *B.bifidum* (штаммы № 791, ЛВА-3, № 1); лактобактерии видов *L.fermentum* (штамм ДОТ-С 4), *L. plantarum* (штамм 8 Р-А); *E. coli* (штамм М-17) (Л.С. Кузнецова, Д.П. Никитин, 1986; В.В. Пospelова, Н.Г. Рахимова, Г.В. Тимофеева и др., 1986).

Термин «пробиотик» был применён впервые Д.М. Лайли в 1965 году для описания субстанций, продуцируемым одним простейшим, который стимулировал рост других. Позднее Р.Б. Паркер в 1974 году использовал слово пробиотик для описания кормовых добавок для животных, оказывающих полезный эффект на животного хозяина путём влияния на его микрофлору, но это определение представлялось неудовлетворительным, поскольку оно включает антибиотики, которые существенно отличаются по механизму действия. А в 1989 году Р. Фуллер сформулировал определение понятия пробиотик, как “живые микробные добавки к корму, которые благотворно воздействуют на животного-хозяина, улучшая микробное равновесие в его кишечнике”. Это определение пробиотиков прочно укрепилось в научной литературе и не модифицировалось до настоящего времени. Оно подчёркивает важность живых микробных клеток как необходимого компонента эффективного пробиотика.

С какой же целью следует применять пробиотики в сельском хозяйстве? Б.В. Тараканов (1998) считает, что использовать пробиотики следует: для стимуляции неспецифического иммунитета, профилактики и лечения смешанных желудочно-кишечных инфекций, расстройств пищеварения алиментарной этиологии, возникающих вследствие резкого изменения состава рациона, нарушений режимов кормления, технологических стрессов и других причин; переустановления микрофлоры пищеварительного тракта после лечения антибиотиками и другими антибактериальными химиотерапевтическими средствами; замены антибиотиков в комбикормах для молодняка животных и птицы; улучшения процессов пищеварения, ускорения адаптации животных к высокоэнергетическим рационам и небелковым азотистым веще-

ствам, повышения эффективности использования корма и продуктивности животных.

Анализ имеющихся литературных данных свидетельствует о многогранном воздействии пробиотиков на микроэкологию пищеварительного тракта. Наиболее важными аспектами взаимодействия пробиотических штаммов с микрофлорой кишечника и организмом животного являются образование антибактериальных веществ, конкуренция за питательные вещества и места адгезии, изменение микробного метаболизма, т.е. увеличение или уменьшение ферментативной активности, стимуляция иммунной системы, противораковое и антихолестеринемическое действие. Следовательно, можно сделать вывод, механизм действия пробиотиков основывается на свойствах нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта организма-хозяина, рассмотренных выше, а в отличие от антибиотиков химиопрепаратов бактерии-пробионты абсолютно безвредны, не вызывают привыкания со стороны патогенной микрофлоры и безопасны для окружающей среды.

Пробиотический препарат может состоять из одного или нескольких видов бактерий-пробионтов - ацидофильных бактерий, пропионовокислых и молочнокислых микроорганизмов, бифидобактерий. Пробиотики выпускают в виде жидких и сухих препаратов лиофильно высушенных микроорганизмов в чистом виде или в технической форме с питательной средой. В качестве наполнителей для первых используют сухое молоко, сахарозу, а для технической формы – кукурузную, рыбную или другую муку. Последние более удобны при групповом назначении животным с кормом. По мнению Д. Пердигона (1995) многокомпонентный состав (аминокислоты, витамины, ферменты, другие биологически активные вещества) и разностороннее фармакологическое действие позволяют применять пробиотики для профилактики и лечения многих заболеваний, повышения продуктивности и стимуляции роста животных.

Практика свидетельствует, что применение пробиотических препаратов при выращивании сельскохозяйственных животных и птицы способствует физиологическому ускорению их роста, в результате чего сокращаются затраты корма и сроки откорма. Лечебно-профилактический эффект ведет к уменьшению отхода, сокращению числа больных животных и затрат на лечение, способствует санации хозяйств от желудочно-кишечных заболеваний (М.А. Тимошко, В.В. Сорокин, 1974; И.Т. Владимиров, 1974; Б.Ф. Бессарабов, 1975; В.А. Антипов, В.Н. Долгополова и др., 1978; М.М. Интизаров, 1979; В.А. Антипов, В.А. Панфилова, В.И. Лесных, 1980; М.Т. Коняев, Л.И. Косинов, 1980; Г.М. Урюпина, Э.К. Карасевич, И.И. Герасименко, Б.М. Гришин, 1980; В.А. Антипов, 1981; С.А. Гудков, В.И. Скобелев, Э.Ф. Кравченко и др., 1986; Э. Липиньска, В. Кохович, К. Котовски, 1988; В.С. Бузлама, Л.Ю. Ваганова, 1993; М. Исмаилов, 1996; А.Н. Панин, Н.И. Серых, Е.В. Малик, А.А. Денисов, 1996; и др.).

Анализ литературных данных свидетельствует, что в ветеринарной практике зарубежных стран применяется множество разнообразных пробиотических препаратов. В Германии на основе различных штаммов *E. coli* разработаны препараты мутафлор, коливит, симбиофлор-П, просимбиофлор, колибиоген, омнифлора. Во Франции создан и успешно применяется препарат нормофлор, а из препаратов, содержащих лактобактерии, наиболее известны ацидофилюс «Зума», биолактиль, профлор. В Италии – лактозиравазини, в Швеции – вентракс ацидо, в Югославии – липекс. Среди бифидосодержащих – лиобифидус, ортобактер, синелак, бифидиген разработаны и используются во Франции, бифидер – в Японии, инфлоран – в Швейцарии, лактоправ, эугалин – в Германии и т.д. (В.А. Антипов, 1981; А.В. Платонов, 1985; К.Н. Kang, Н.Н. Shin, У.Н. Park, Т.С. Lee, 1989).

Таким образом, кишечная терапия получила широкое развитие во многих странах, где в настоящее время разработана концепция применения пробиотиков, показаны схемы их применения при различных физиологических состояниях организма и в различные возрастные периоды. К сожалению, в России широкого применения в ветеринарии пробиотики не получили, несмотря на то, что первые препараты были получены отечественными учеными. По мнению А.Н. Панина и соавт. (А. Панин, Н. Серых, Е. Малик, 1993) это связано с доступностью антибиотиков, низкой заинтересованностью специалистов хозяйств в качестве выпускаемой продукции, с недостаточным объемом выпуска сухих форм препаратов, которые более технологичны в применении в сравнении с жидкими формами.

Первыми пробиотическими препаратами в отечественной ветеринарной практике были АБК, ПАБК, КМБ-12, БВП-пропиовит, ацидофилин (В.С. Бузлама, В.А. Антипов, В.Н. Долгополова и др., 1978; А. Панин, Н. Серых, Е. Малик, 1993).

В настоящее время известны такие жидкие пробиотические препараты, как СТФ-1/56, Алифт-П, лактицид, которые применяются в практике птицеводства. «Закваска жидкая комбинированная Саратовская-3» предназначена главным образом для жвачных животных. В виде сухих препаратов выпускаются «Бифидумбактерин сухой ветеринарный для крупного рогатого скота», «Бифидумбактерин сухой ветеринарный - БСВ» для всех видов животных и птицы, «Стрептобифид», содержащий бифидобактерии и энтерококки вида *Str. faecium* и показавший хорошие результаты на всех видах животных и птицы, «Биосан», применяющийся для лечения эндометритов у коров и некоторые другие препараты (Л.Ю. Ваганова, 1993; Н.В. Мишурнова, Ф.С. Киржаев, 1988; А. Панин, Н. Серых, Е. Малик, 1993 и др.).

Рост интереса к пробиотическим препаратам как в России, так и в ряде стран СНГ, который отмечается в последние годы, сопровождается, к сожалению, и некоторыми негативными явлениями. По данным А.Н. Панина и соавт. (А.Н. Панин, Н.И. Малик, Е.В. Малик, 1998; А.Н. Панин, Н.И. Серых, Е.В. Малик, 1995), нередкими являются случаи, когда препараты, специально

созданные для ветеринарии, показывают вариабельность лечебно-профилактического эффекта или вовсе не дают ожидаемых результатов. В ветеринарную практику стали активно внедряться медицинские и пищевые пробиотики, эффективность которых для животных и птицы неизвестна. Предлагаются пробиотики, штаммовый состав которых случаен, не обоснован научно и не подкреплен системой знаний о месте и роли пробиотических препаратов.

По данным Б.В. Тараканова (1999), в России испытаны на птице и неплохо зарекомендовали себя галлиферм, энтерацид, лактовит, биосан, бифидумбактерин, лактин, ацидофилин, ацибол-5, бифивет и другие препараты.

Таким образом, в настоящее время отечественная ветеринарная служба обладает достаточным количеством отечественных и импортных пробиотических препаратов различного видового состава, предназначенных для профилактики желудочно-кишечных болезней молодняка животных и птицы.

Однако Н.И. Малик, А.Н. Панин (2001) отметили, что мониторинг рынка пробиотиков показывает, что подавляющее число разработок не востребованы практикой. Указанное обстоятельство дает основание авторам предполагать, что протективная активность многих пробиотических препаратов не обеспечивает заявленного авторами эффекта. Авторы считают, что реальная потребность в экологически безопасных препаратах для профилактики желудочно-кишечных болезней, кажущаяся простота композиций пробиотика и снижение требований к содержанию и оформлению результатов научных и производственных испытаний привели к тому, что практически каждый научный или околонуучный коллектив считает способным реализовать себя в разработке пробиотических препаратов. При выборочном контроле пробиотиков, выпускаемых различными производителями, авторы выявили основные причины, отрицательно влияющие на их качество: контаминация песторонней микрофлорой; замена одного пробиотического штамма другим; несоблюдение показателя жизнеспособных клеток в одной дозе препарата; несовершенство методов контроля качества; введение в препарат различных добавок без согласования с Ветфармбиосоветом; несоблюдение режимов хранения. Авторы приводят список 32-х ветеринарных пробиотических препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, с указанием разработчика и компонентного состава. Одним из препаратов, указанных в списке, является пробиотик, разработанный во ВНИИФБиП с.-х. животных, под названием лактоамиловорин.

Б.В. Тараканов (1998,1999,2000) сообщает, что для приготовления пробиотика лактоамиловорина предложен новый антагонистический штамм *Lactobacillus amylovorus* БТ-24/88 (Патент РФ №2054478). Отличительными особенностями штамма являются: способность к ферментации крахмала, которой другие лактобациллы, используемые для приготовления пробиотиков, не обладают; устойчивость к хлорамфениколу, тетрациклину, стрептомицину, канамицину, рифампицину и полимиксину, а также к 1 %-ной концентрации

байтрила (энрофлоксацина); продукция антибиотических веществ широкого спектра действия, ингибирующих бактерии родов *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Salmonella* и некоторых видов лактобацилл; высокая толерантность к неблагоприятным факторам кишечника (желчи, этанолу, фенолу); отсутствие патогенности, токсичности и токсигенности.

Применение лактоамиловорина при выращивании поросят, телят и цыплят-бройлеров стабильно обеспечивает ингибирование в кишечнике эшерихий, сальмонелл и гемолитических бактерий; стимулирование микроорганизмов, гидролизующих сложные полисахариды; увеличение потребления концентрированных кормов; повышение ферментативной активности в тонком кишечнике; стимуляцию неспецифической резистентности животных; профилактическое и лечебное действие при желудочно-кишечных болезнях, протекающих с клинической картиной диареи; увеличение сохранности животных и прироста массы тела; выраженное антихолестеринемическое действие.

Применение лактоамиловорина не вызывает у животных побочного действия. Противопоказаний для его применения не имеется. Пробиотик одобрен Советом по ветеринарным препаратам департамента ветеринарии Минсельхозпрода РФ и рекомендован для широкого производственного испытания.

Целлобактерин Б – микробный препарат, полученный в ВНИИФБиП с.-х. животных путём высушивания смешанной культуры трёх видов целлюлозолитических бактерий рубца *Clostridium termocellulolyticus* штамм 17, *Clostridium loctheadii* штамм 8 и *Ruminococcus albus* штамм 37. В препарате, кроме жизнеспособных бактериальных клеток и спор, содержится комплекс целлюлозолитических ферментов.

Таким образом, из приведенного обзора литературы видно, что вопросам микробной экологии животных и человека, вопросам физиологических функций, осуществляемых микрофлорой организма хозяина, вопросам бактериопрофилактики и терапии различных и, в первую очередь, желудочно-кишечных заболеваний, во всем мире уделялось и уделяется огромное внимание. В отношении пробиотических препаратов ветеринарного назначения очевидно, что разработка научно-обоснованных требований к производственным штаммам, система оценки потенциальных возможностей таких штаммов в поддержании кишечного нормобиоза должны стать теми факторами, которые позволят дать животноводству действительно эффективные препараты для бактериотерапии и профилактики желудочно-кишечных болезней.

Поэтому при разработке средств бактериотерапии необходимо проведение постоянной селекции штаммов по антагонистической, адгезивной, биохимической активности. Необходимо совершенствовать методики оценки антагонистических свойств штаммов, изучать физиологические значения от-

дельных представителей кишечного биоценоза, разрабатывать многовидовые композиции пробиотических препаратов, схемы и способы их применения.

Большое практическое значение имеют работы по изучению генетической системы лактобактерий, раскрывающие механизмы ферментативной активности, процессов адгезии, продукции антибиотических веществ, передачи генетически наследуемых признаков (F.L. Davies, M.J. Gasson, 1981; W.M. De Vos, P. Vos, G. Simons, S. Davis, 1989). Одним из перспективных направлений работ по повышению эффективности бактериотерапии и профилактики является изучение возможности совместного использования пробиотиков и иммуномодуляторов (А.Н. Панин, Н.И. Малик, Е.В. Малик, 1998).

Не менее важными являются и технологические аспекты производства пробиотиков, которые бы позволяли получать активные препараты, являющиеся технологичными в производстве и в применении.

2 РОЛЬ МИКРОБИОЦЕНОЗА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ТЕПЛОКРОВНЫХ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА ХОЗЯИНА

С точки зрения экологии, взаимодействие между макро- и микроорганизмами является частным случаем универсально распространенного в живом мире симбиоза с его различными формами (комменсализм, мутуализм, паразитизм, хищничество и т.п.). Гнотобиологическими исследованиями доказан преимущественно мутуалистический характер взаимодействия между нормальной микрофлорой и организмом хозяина. В кишечнике здоровых теплокровных содержится около четырехсот разных видов микроорганизмов, и их совокупность рассматривается как микробная экологическая система.

Многочисленные исследования взаимоотношений организма хозяина и его микрофлоры убедительно показали, что микробиоценоз принимает активное участие в морфогенезе различных клеток и тканей макроорганизма, физиологических функциях и биохимических реакциях за счет продукции большого количества разнообразных ферментов, токсинов, а также образования метаболитов при микробной трансформации субстратов экзогенного и эндогенного происхождения. При этом исходный субстрат превращается через ряд биохимических реакций либо в промежуточный, либо в конечный продукт катаболизма и может приобретать ту или иную биологическую или фармакологическую активность. Основные доказательства участия микрофлоры макроорганизма в физиологических функциях и биохимических реакциях получены на безмикробных и конвенциональных животных, а также гнотобионтах с известными наборами микроорганизмов.

В современной научной литературе накоплен большой материал о значимости метаболической активности микроорганизмов для гомеостатирования разнообразных физиологических функций, который позволил группе скандинавских исследователей в 1985 году предложить два специальных термина, определяющих взаимоотношения хозяина и его микрофлоры: МАС (микроорганизм-ассоциированная характеристика) и GAC (характеристика, не связанная с микроорганизмами). Первым термином определяются те анатомические структуры, физиологические функции или биохимические реакции макроорганизма, которые связаны с жизнедеятельностью микрофлоры хозяина, вторым – те параметры, которые проявляются только у безмикробных организмов (Т. Midtvedt, 1986; Т. Midtvedt, 1985). Однако Б.А. Шендеров (1998), помимо терминов МАС и GAC, для лучшей ориентации во взаимоотношениях хозяина и его микрофлоры предлагает ввести термин МАJF (микроорганизм ассоциированная интегральная функция), под которым подразумевается такой параметр, который является конечным этапом каскадных реакций взаимодействия хозяина и его микрофлоры. Согласно этому определению МАJF является финальным событием последовательных или одновременно протекающих простых ферментных реакций, связанных с активностью различных микроорганизмов.

2.1 УЧАСТИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ОБМЕНЕ БЕЛКОВ

Наши исследования были направлены на определение влияния штамма *Lactobacillus amylovorus* БТ-24/88, входящего в состав пробиотика лактоамиловорина, на обмен веществ у гусей. Отличительными особенностями его являются: способность к ферментации крахмала, которой другие лактобациллы, используемые для приготовления пробиотиков, не обладают; устойчивость к хлорамфениколу, тетрациклину, стрептомицину, канамицину, рифампицину и полимиксину, а также к 1 %-ной концентрации байтрила (энрофлоксацина); продукция антибиотических веществ широкого спектра действия, ингибирующих бактерии родов *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Salmonella* и некоторых видов лактобацилл; высокая толерантность к неблагоприятным факторам кишечника (желчи, этанолу, фенолу); отсутствие патогенности, токсичности и токсигенности.

Почему именно у гусей?

Общеизвестным является тот факт, что уровень трансформации корма в ткани птицы в значительной мере определяется интенсивностью переваривания его в пищеварительном тракте. Данные Н.С. Ковацкого (1988) свидетельствуют о том, что пищеварительный тракт гусей в 11 раз длиннее туловища, тогда как у кур – только в 8 раз, у гусей слепые отростки кишечника развиты сильнее, чем у других видов сельскохозяйственных птиц, гуси переваривают клетчатку корма на 45–50 %, это гораздо выше, чем переваримость клетчатки у других видов птиц, а по сообщению В.А. Ульяновой (1949) переваримость клетчатки некоторых кормов у гусей даже выше, чем у жвачных. На данный момент не обнаружено в доступной нам литературе сведений о том, что пищеварительные железы теплокровных животных продуцируют ферменты, способные гидролизовать клетчатку, то есть целлюлазы. Вышеперечисленные факты дают полное основание предполагать, что у гусей, как ни у какой другой сельскохозяйственной птицы, пищеварительные процессы, а стало быть, и обмен веществ в организме, в целом, зависят от качественного и количественного состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта. По видимому, эти приспособления выработаны в процессе эволюции к типу питания, так как гуси – птица преимущественно травоядная. Следовательно, применение пробиотиков, именно в гусеводстве, должно давать максимальный биологический, а стало быть, и экономический, эффекты. Однако в доступной нам литературе не было обнаружено ни одного сообщения о применении пробиотических препаратов при выращивании гусей.

Влияние препарата на обмен белков было положительным. Опыты по определению переваримости питательных веществ кормов проводили в возрасте 30 и 60 дней. Так, переваримость протеина у гусят опытной группы в возрасте 30 дней была статистически достоверно выше на 2,92 % и в возрасте 60 дней – на 4,32 % (рис.1).

Возрастные изменения содержания общего белка в сыворотке крови гусей контрольной и опытной группы представлены на рис.2. Анализ данных позволяет выявить некоторые закономерности возрастной динамики содержания общего белка в сыворотке крови гусей. Так, сыворотка крови гусей контрольной группы содержала в возрасте 10 дней $39,2 \pm 0,43$ г/л общего белка, что несколько выше, чем в суточном возрасте ($38,6 \pm 0,52$ г/л), далее к возрасту 20 дней уровень белка составил $43,8 \pm 0,78$ г/л, а в 30-дневном возрасте наблюдался скачок этого показателя до $52,9 \pm 0,93$ г/л. В последующем, до возраста 150 дней отмечался монотонный рост содержания белка в сыворотке крови, так, в возрасте 40 дней этот показатель составлял $53,7 \pm 0,99$ г/л, в 60 дней – $56,9 \pm 0,74$ г/л, в 120-дневном возрасте – $57,6 \pm 0,83$ г/л и достиг своего максимума за весь исследуемый период онтогенеза к возрасту 150 дней – $60,1 \pm 0,98$ г/л. В дальнейшем, к возрасту 180 дней отмечен спад величины этого показателя до $52,5 \pm 0,27$ г/л.

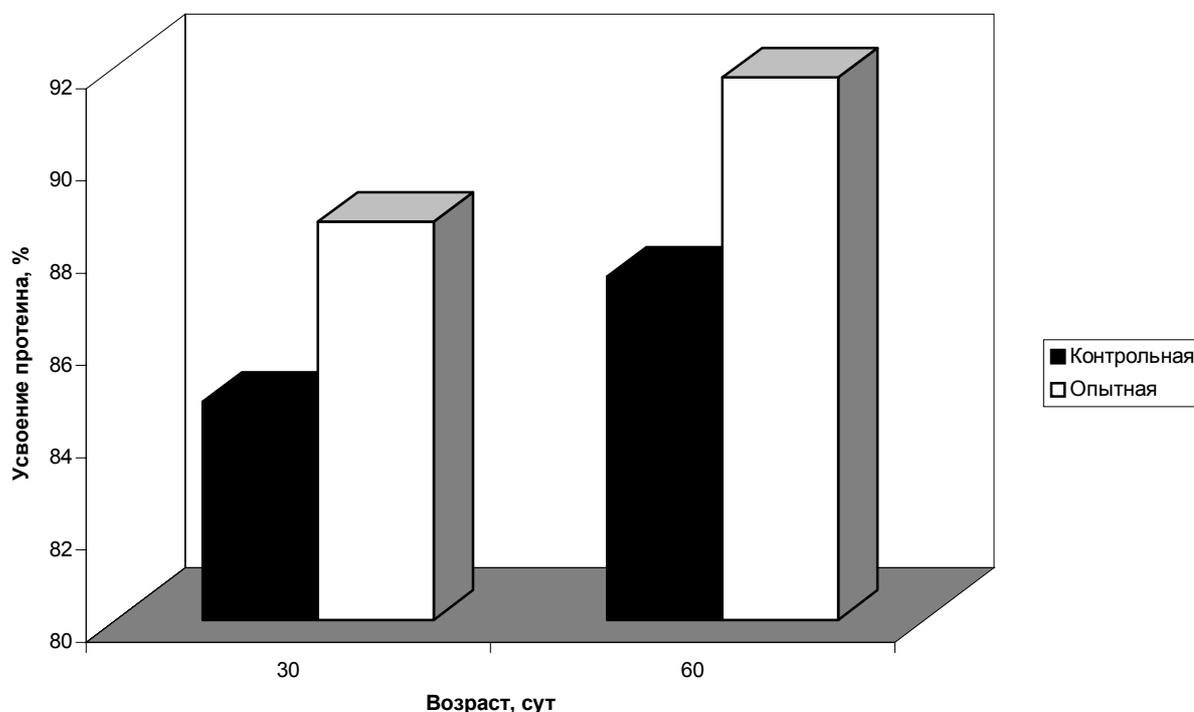


Рис. 1 – Степень усвоения протеина корма, %

В опытной группе возрастная динамика содержания общего белка в сыворотке крови гусей выглядела несколько иначе, чем в контрольной. С суточного возраста ($38,6 \pm 0,52$ г/л) к 10-дневному наблюдалось увеличение содержания общего белка в сыворотке крови до $42,4 \pm 0,72$ г/л, далее отмечался резкий скачок этого показателя к 20-дневному возрасту ($65,9 \pm 0,94$ г/л) и относительная стабильность до 30-дневного ($66,3 \pm 0,89$ г/л), затем, к возрасту 40 дней отмечено снижение величины этого показателя до уровня $57,6 \pm 0,84$ г/л, и вновь наблюдался резкий скачок к 60-дневному возрасту, достигая своей

максимальной величины ($69,3 \pm 0,93$ г/л) за весь исследуемый период онтогенеза, в последующем отмечалось снижение уровня белка в сыворотке крови, составляя в возрасте 120 дней – $63,8 \pm 0,95$ г/л и 150 дней – $62,2 \pm 0,99$ г/л, следует отметить, что в возрасте 180 дней наблюдалось некоторое повышение величины этого показателя до $64,6 \pm 0,63$ г/л. Во все исследуемые возрастные периоды содержание общего белка в сыворотке крови гусей опытной группы статистически достоверно превышало таковой показатель в контрольной группе и разница составляла в возрасте 10 дней – 8,16 %, 20 – 50,46 %, 30 – 25,33 %, 40 – 7,26 %, 60 – 21,79 %, 120 – 10,76 %, 150 – 3,49 % и 180 – 23,05 % в пользу птицы опытной группы.

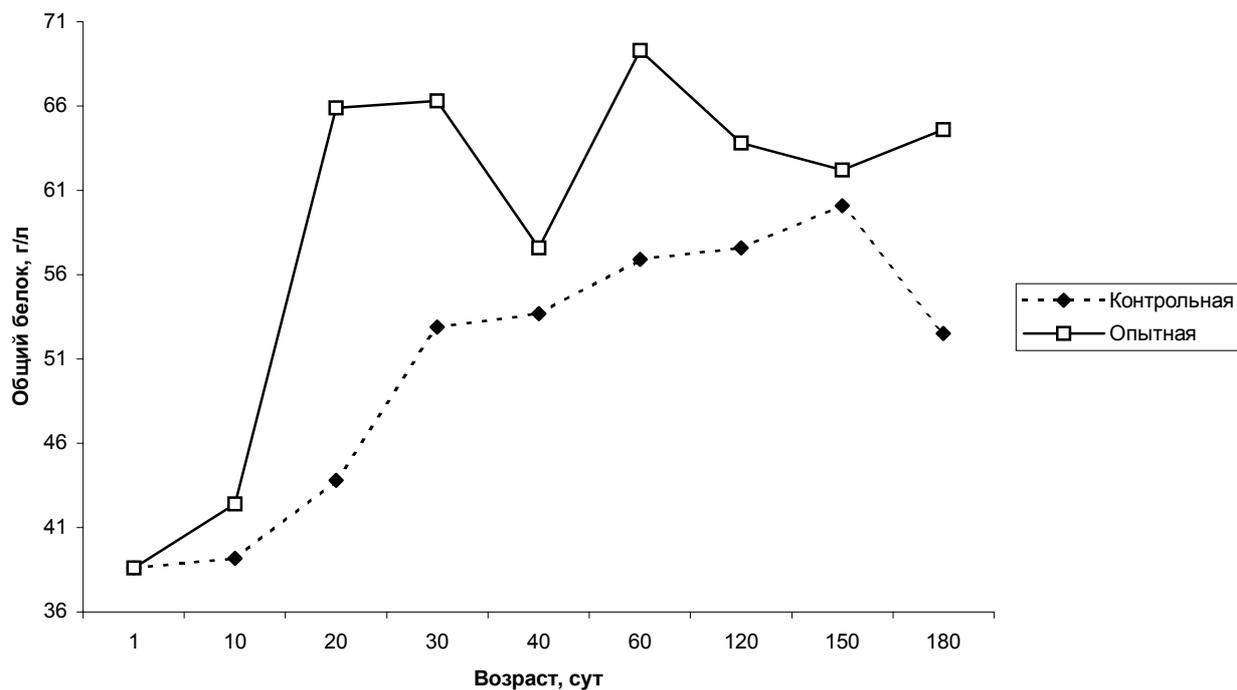


Рис. 2 – Содержание общего белка в сыворотке крови, г/л

Следует отметить, что различия между опытной и контрольной группами заключались не только в содержании общего белка в сыворотке крови, но и в составе его фракций в исследуемый период онтогенеза. Так, было установлено, что в сыворотке крови гусей опытной группы на протяжении почти всего периода исследований процентное содержание альбуминов было выше, чем этот же показатель в контрольной группе (рис.3). Однако статистически достоверные различия наблюдались в возрасте 10 дней – 1,44 %, 20 – 5,45 %, 60 – 4,36 %, 120 – 3,86 %, 150 – 5,47 % и 180 – 2,89 % в пользу птицы опытной группы. Неоднозначны и колебания процентного содержания альбуминов в сыворотке крови гусей опытной и контрольной групп. Так, в контрольной группе с суточного ($62,28 \pm 0,27\%$) наблюдалось уменьшение к 10-дневному возрасту ($60,32 \pm 0,38$ %) и постепенное увеличение этого показателя на протяжении 20-дневного ($62,37 \pm 0,28$ %), 30-дневного ($63,72 \pm 0,93$ %)

%) и 40-дневного возраста, когда процентное содержание альбуминов достигло своего максимального значения ($64,01 \pm 0,93$ %), затем отмечено резкое уменьшение величины данного показателя ($52,19 \pm 0,72$ %), и эта тенденция наблюдалась до 180-дневного возраста, когда было отмечено минимальное количество альбуминов ($40,99 \pm 0,73$ %).

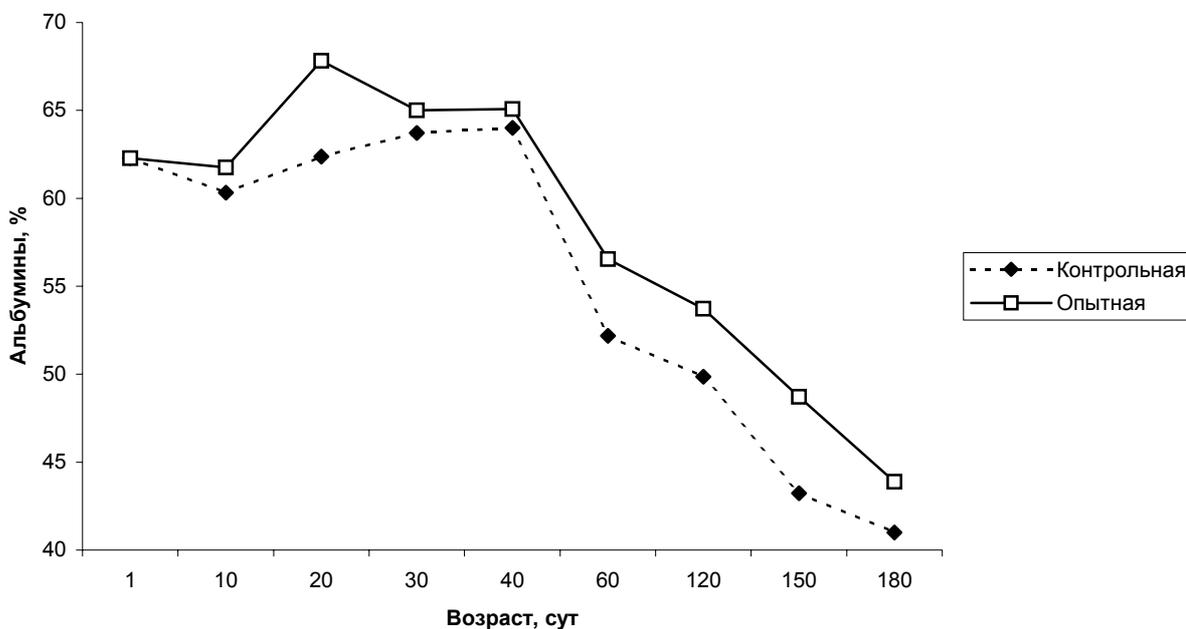


Рис. 3 – Содержание альбуминов в сыворотке крови, %

В опытной группе динамика процентного содержания альбуминов в сыворотке крови выглядела следующим образом: с суточного ($62,28 \pm 0,27$ %) к 10-дневному возрасту отмечалось уменьшение ($61,76 \pm 0,87$ %) и резкое увеличение в возрасте 20 дней величины данного показателя, который достиг своего максимума ($67,82 \pm 0,72$ %) за весь исследуемый период онтогенеза, в дальнейшем наблюдалась относительная стабильность в возрасте 30 и 40 дней ($65,01 \pm 0,99$ и $65,07 \pm 0,72$ % соответственно) и резкое уменьшение процента альбуминов в возрасте 60 дней ($56,55 \pm 0,83$ %), и данная тенденция отмечалась до 180-дневного возраста, достигая при этом своего минимального значения ($43,88 \pm 0,51$ %).

Неоднозначным было и распределение подфракций, внутри глобулиновой фракции, среди белкового спектра сыворотки крови гусей опытной и контрольной групп. Так, процентное содержание α -глобулинов в сыворотке гусей опытной группы с суточного ($15,46 \pm 0,16$ %) постепенно снижалось до 40-дневного возраста ($9,32 \pm 0,85$ %), в этот период был отмечен минимальный уровень α -глобулинов, в дальнейшем наблюдался рост величины данного показателя (рис.4). Аналогичная тенденция отмечалась и в контрольной группе, однако изменение уровня α -глобулинов имело не столь резкий характер, а в возрасте 20 и 30 дней процентное содержание α -глобулинов в сыворотке крови гусей контрольной группы было статистически достоверно выше на 5 и

3,63 % соответственно, и меньше на 1,4 % в возрасте 180 дней, чем этот же показатель в опытной группе.

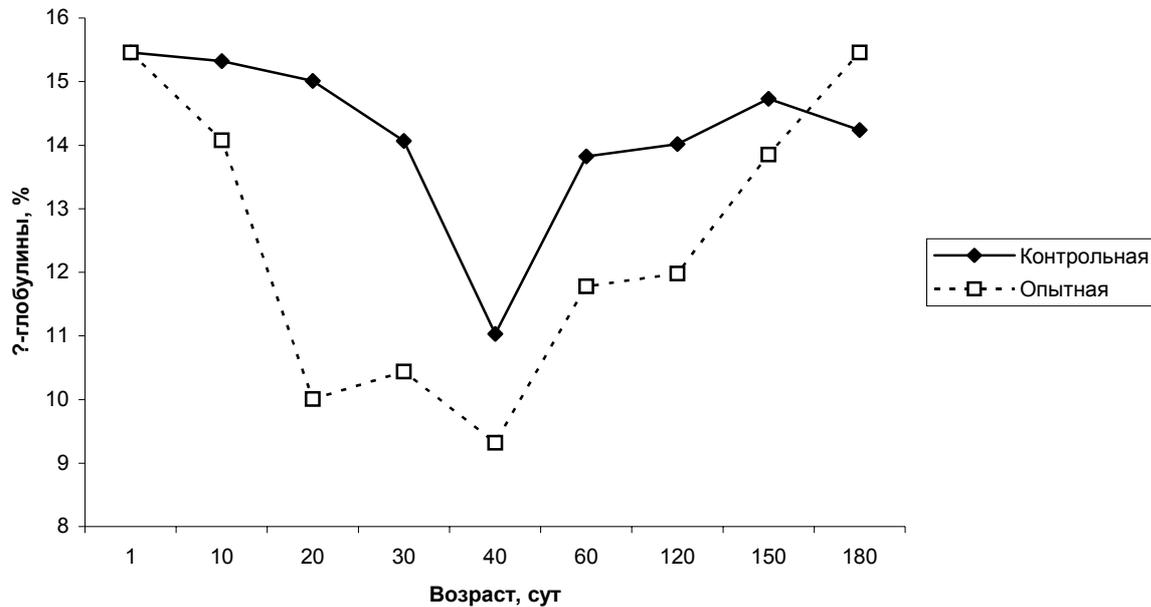


Рис. 4 – Содержание α-глобулинов в сыворотке крови, %

Значительные изменения в период роста и развития гусей опытной и контрольной групп претерпевала подфракция β-глобулинов (рис.5). Так, этот показатель с суточного (10,72±0,12 %) постепенно уменьшался до 40-дневного возраста, достигая своего минимального значения за весь исследуемый период онтогенеза, в дальнейшем отмечался рост процентного содержания β-глобулиновой подфракции.

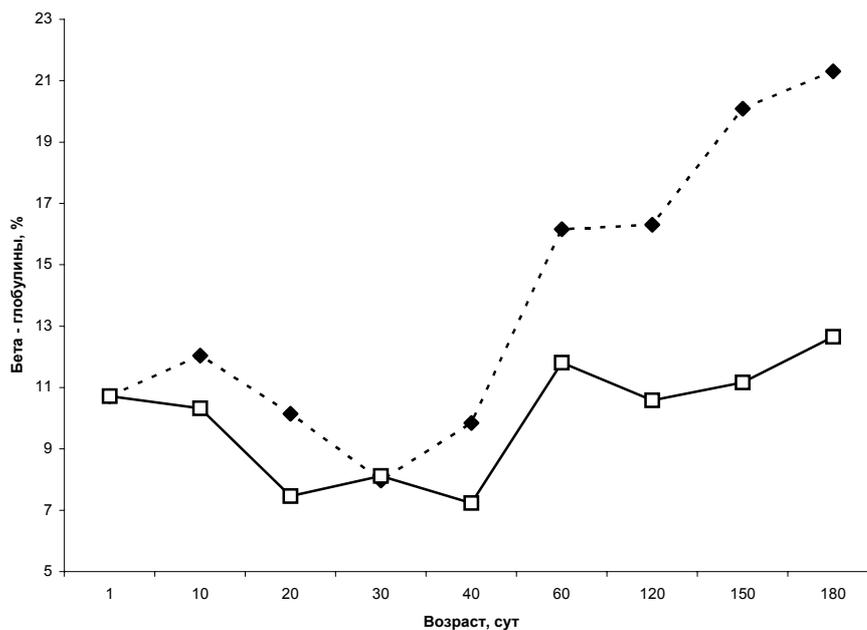


Рис.5 – Содержание β-глобулинов в сыворотке крови, %

В контрольной группе минимальное содержание β -глобулинов отмечено в возрасте 30 дней ($7,97 \pm 0,81$ %), в последующем наблюдался рост величины данного показателя до достижения максимального значения в возрасте 180 дней ($21,3 \pm 0,52$ %). Следует отметить, что во все возрастные периоды процентное содержание подфракции β -глобулинов в сыворотке крови гусей контрольной группы превышало таковой показатель у опытных гусей, однако статистически достоверные различия отмечены в возрасте 10, 20, 60, 120, 150 и 180 дней, когда разница составляла 1,72; 2,69; 4,35; 5,72; 8,92 и 8,65% в пользу птицы контрольной группы.

В возрастной динамике процентного содержания γ -глобулинов в сыворотке крови птиц контрольной и опытной групп особых различий не выявлено (рис.6). В обеих группах отмечен рост величины данного показателя в зависимости от возраста. Однако следует отметить, что начиная с 20-дневного возраста и на протяжении всего периода исследований в дальнейшем, статистически достоверное повышение содержания γ -глобулиновой подфракции в сыворотке крови гусей опытной группы, в 20-дневном возрасте разница составила 2,24 %, 30 – 2,19 %, 40 – 3,26 %, 60 – 2,03 %, 120 – 3,9 %, 150 – 4,6 % и 180 – 4,19 %.

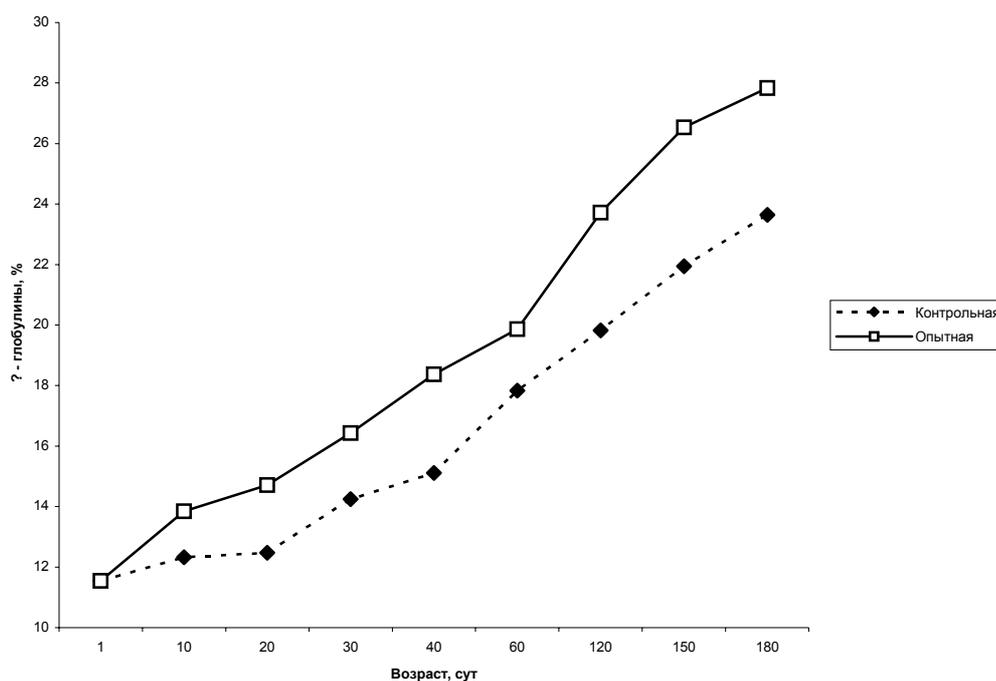


Рис. 6 – Содержание γ -глобулинов в сыворотке крови, %

Кроме этого, изучали эффективность применения кормового пробиотика целлобактерина Б при выращивании телят в зависимости от дозы препарата и возраста животных. Научно-хозяйственный опыт проводился в зимний период 1996-1997 гг. на четырёх группах бычков по 10 голов в каждой. Условия содержания и общий уровень кормления у животных всех групп были одинаковые. Различие заключалось в том, что телятам II, III и IV групп до-

полнительно скармливали целлобактерин Б в дозах соответственно 0,2; 0,3 и 0,4 г на 1 кг живой массы.

Кормление подопытных животных проводилось согласно нормам ВИЖ, с учетом возраста, живой массы и запланированного прироста живой массы (табл. 1).

Согласно норме выпойки молока, продолжительность молочного периода составляла 3 месяца. С 40-дневного возраста из рациона было полностью исключено цельное молоко и на 2 кг увеличена норма снятого, а к концу 3 месяца дача его была прекращена. В качестве первой подкормки давали овсянку, которую постепенно заменили смесью концентратов, состоящих из молотого овса и кукурузы, пшеничных отрубей и травяной муки. К 3-месячному возрасту дачу концентратов довели до 1,2 кг в сутки. К поеданию сена телята были приучены с 10-дневного возраста и далее имели свободный доступ. Потребление его в контрольной группе составляло 0,3-1,5 кг на голову в сутки.

Таблица 1 – Схема кормления телят в научно-хозяйственном опыте

Возраст, дней	Среднесуточная дача, кг					Минеральная подкормка, г	
	Молоко		Сено люцерновое	Силос кукурузный	Комбикорм	Соль поваренная	Преципитат
	Цельное	снятое					
30	2	4	0,3	приуч.	0,6	10	10
40	-	6	0,5	приуч.	0,9	10	10
50	-	6	0,6	0,5	1,0	10	10
60	-	6	0,8	1,0	1,1	10	15
70	-	4	1,1	1,5	1,2	10	15
80	-	2	1,5	2,0	1,2	10	15
Итого	20,0	280,0	48,0	50,0	60	600,0	750,0

Для повышения биологической полноценности рациона и улучшения пищеварения с 30-дневного возраста в рацион вводился высококачественный силос. К окончанию молочного периода его потребление составляло 2,0 кг. В качестве минеральной подкормки использовалась поваренная соль и кормовой преципитат.

Таблица 2 – Анализ рационов телят контрольной группы

Возраст,	Корм.ед. в кг сух.в-ва	ЭКЕ в 1 кг сух. в-ва	Перевар, прот. на 1 корм. ед., г	Сырая клетч. в сух. в-ве, %	СПО	Са:Р
30	1,39	1,32	149,5	7,83	0,40	1,30
40	1,18	1,20	167,2	10,06	0,11	1,5
50	1,05	1,17	160,0	11,57	0,12	1,5
60	1,04	1,14	155,8	13,22	0,14	1,7
70	1,00	1,08	141,8	15,74	0,19	1,9
80	0,92	1,03	132,4	18,34	0,24	2,2

Анализ кормления телят контрольной группы (табл. 2) свидетельствует, что энергонасыщенность 1 кг сухого вещества рациона в первую декаду исследований составляла 1,39 корм. ед. и 1,32 ЭКЕ, а к началу шестой декады, в связи с сокращением потребления молока и увеличения потребления растительных кормов, снижалась до 0,92 корм. ед. и 1,03 ЭКЕ (рис. 7).

Таблица 2 – Анализ рационов телят контрольной группы (продолжение)

Возраст, дней	на 1 ЭКЕ содержится, г			
	Сух. в-ва	перевар, прот.	сыр. клетч.	сахара
30	753,6	157,6	59,0	67,4
40	830,9	164,0	83,6	19,8
50	852,9	154,7	98,7	20,7
60	875,1	147,3	115,8	20,7
70	923,2	131,7	145,3	24,8
80	971,9	118,8	178,2	29,0

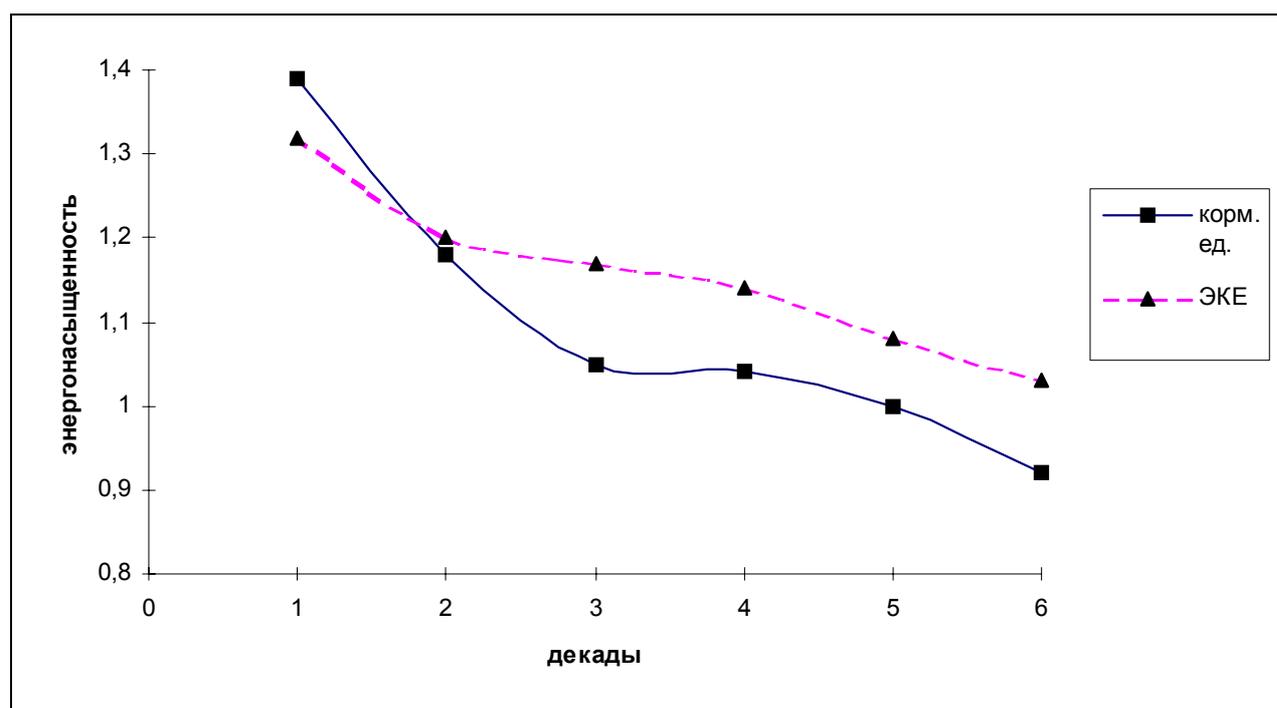


Рис. 7 – Динамика энергонасыщенности 1 кг сухого вещества рационов телят контрольной группы

Количество переваримого протеина во 2 декаду увеличивалось на 4,45%, а в последующем снижалась от 1,95 до 6,39% за каждую декаду и к концу опыта составляло 132,4 г. В связи с увеличением потребления растительных кормов концентрация клетчатки в сухом веществе рациона возрастала с 7,83 до 18,34%. Сахаро-протеиновое отношение находилось ниже нормы. Соотношение кальция и фосфора возрастало с 1,3:1 до 2,2:1. В расчете на

1 ЭКЕ содержание сухого вещества возрастало на 48,1 – 78,5 г за каждую декаду и в конце учетного периода составляло 971,9 г. Концентрация переваримого протеина снизилась с 157,6 до 118,8 г. Уровень сырой клетчатки в шестую декаду по сравнению с первой возрос на 119,2 г, что составило 202,03%. Количество сахара во вторую декаду снизилось до 19,8 г и далее постепенно возрастало до 29,0 г.

Введение целлюлозы в состав рационов телят опытных групп зависело от испытываемой дозы и живой массы животных (табл. 3).

Таблица 3 – Количество целлюлозы, потребленное телятами в сутки, г

Период опыта, декада	Группа			
	I(контрольная)	II (опытная)	III (опытная)	IV (опытная)
1	-	9,4	13,8	19,4
2	-	10,5	15,4	21,5
3	-	11,6	17,1	23,8
4	-	12,8	19,0	26,3
5	-	14,1	21,0	29,0
6	-	15,3	23,0	31,7
Итого	-	737,0	1093,0	1517,0
В среднем	-	12,3	18,2	25,3

Пересчет норм скармливания пробиотика проводили ежедекадно. В среднем потребление препарата составило во второй группе 12,3 г на одно животное, в третьей – 18,2 г, в четвертой – 25,3 г.

Использование целлюлозы обеспечивало увеличение потребления сена, доступ к которому ограничен не был (рис. 8).

В первую декаду существенной разницы в потреблении сена между контрольной и опытными группами выявлено не было. Во вторую декаду отмечалась тенденция большего потребления грубого корма опытными животными. В третью декаду потребление сена телятами II группы было увеличено на 14,52%, что составляло 0,1 кг сухого вещества, 0,04 корм. ед., 0,06 ЭКЕ и 10,3 г переваримого протеина. В III и IV группах в этот период потребление сена возрастало на 16,3 и 30,65%, что составляло 83 и 190 г сухого вещества, 0,05 и 0,09 корм. ед., 0,07 и 0,13 ЭКЕ, 11,1 и 21,8 г переваримого протеина.

В четвертую и пятую декады эта закономерность сохранилась. Потребление сена увеличивалось от 17,72 до 30,36%. В конце опыта разница в потреблении сена была несколько сокращена и составляла во II группе 11,6%, в III – 29,33% и в IV – 30,0% от контрольной группы.

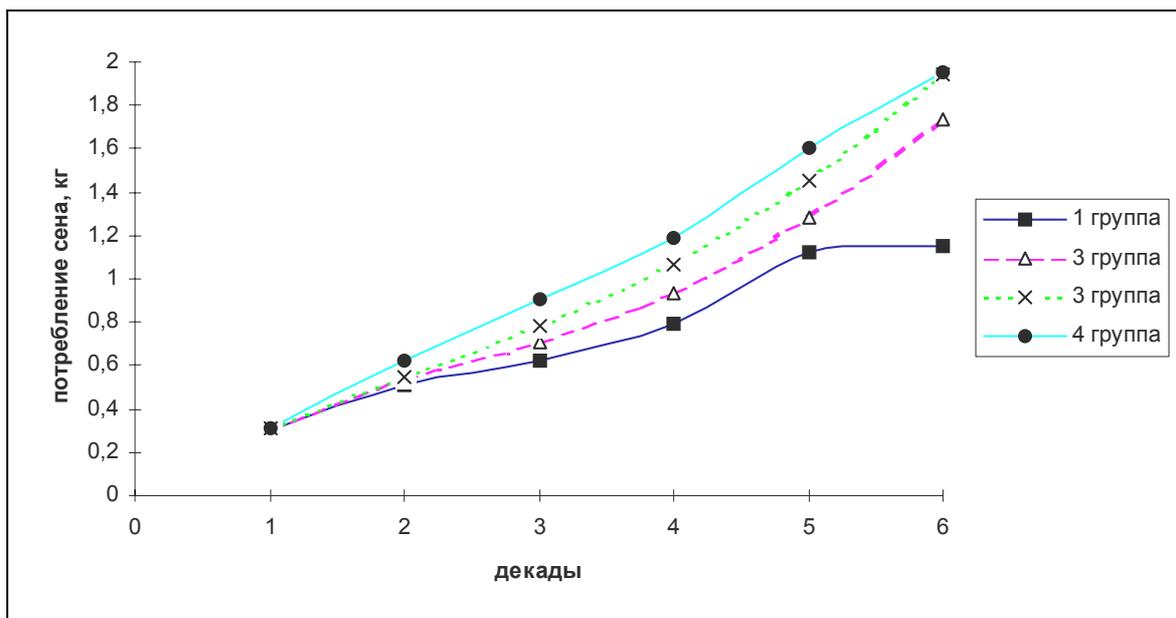


Рис. 8 – Динамика потребления сена телятами, в среднем на одно животное

В целом за учетный период (60 дней) телята второй группы потребили сена на 6,6 кг (13,6%) в расчёте на 1 голову больше, чем контрольные сверстники. Это составило 5,48 кг сухого вещества, 3,23 корм. ед., 4,45 ЭКЕ и 759 г переваримого протеина (рис. 9).

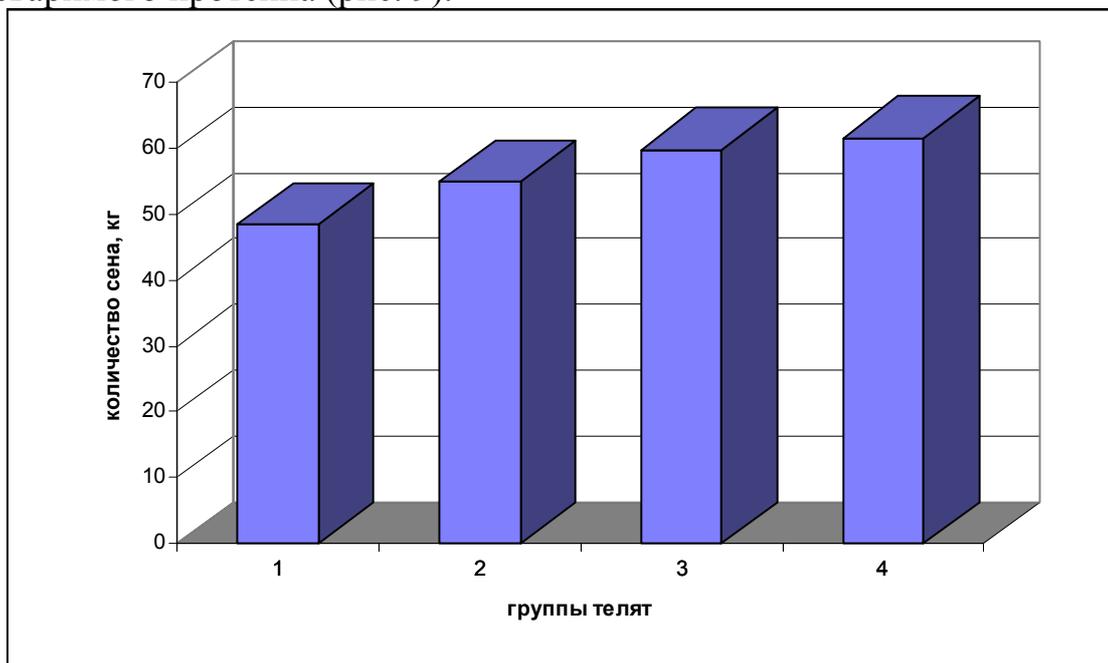


Рис. 9 – Потребление сена телятами за период научно-хозяйственного опыта, в среднем на одно животное

Телята III группы поедали на 11,5 кг (24,02%) сена больше. Это составило 9,55 кг сухого вещества, 5,63 корм. ед., 7,93 ЭКЕ и 1322,5 г переваримого протеина. По сравнению со II группой расход сена увеличивался на 8,3%.

Это дополнительно обеспечивало потребление 4,07 кг сухого вещества, 2,4 корм. ед., 3,38 ЭКЕ и 563,5 г переваримого протеина.

В IV группе потребление сена было максимальным. Разница с контролем составляла 13,2 кг (27,27%). Потребление энергии и переваримого протеина было наивысшим. По сравнению со II группой потребление сухого вещества сена, корм. ед., ЭКЕ и переваримого протеина было на 5,03 кг, 3,23; 4,55 и 759 г выше соответственно. Сопоставление указанных результатов с данными по III группе выявили менее существенные различия – 2,8% сена, 1,41 кг сухого вещества, 0,83 корм. ед., 1,17 ЭКЕ и 195,5 г переваримого протеина.

За учетный период телятами контрольной группы было потреблено 131,1 кг сухого вещества кормов, II, III и IV - соответственно на 4,18; 7,28 и 7,98% больше (рис. 10).

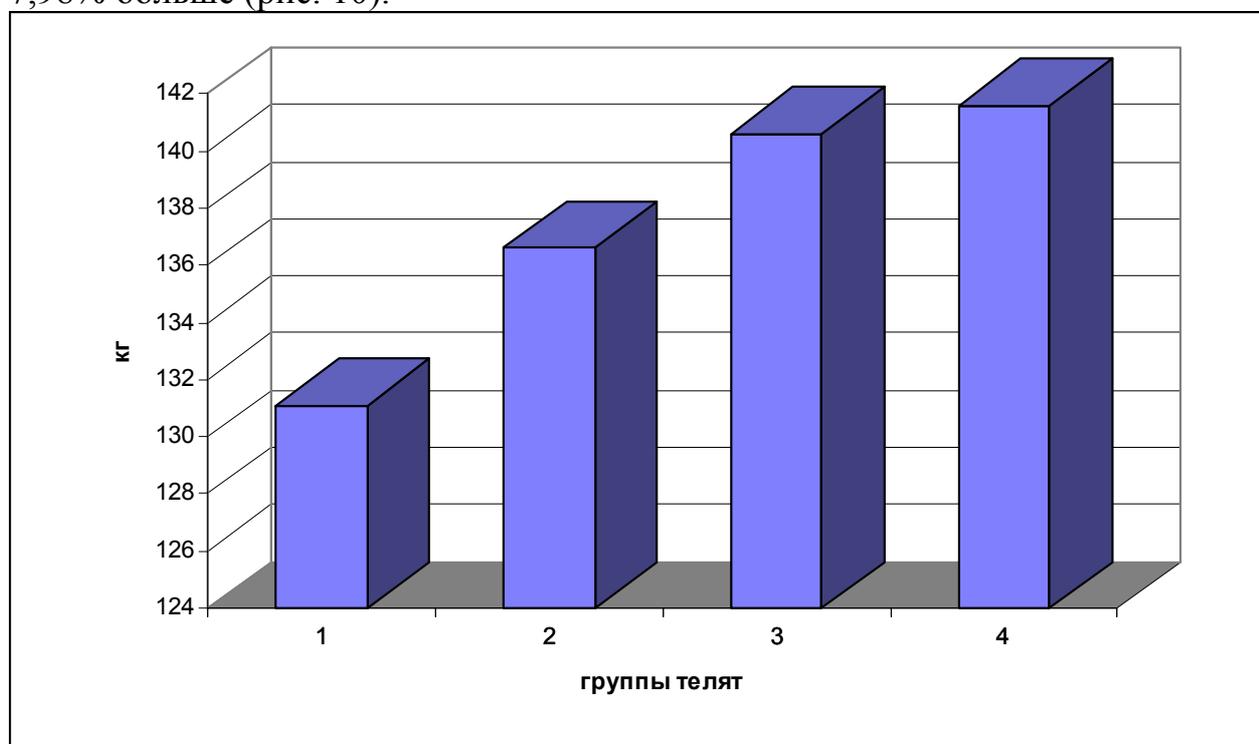


Рис. 10 – Потребление сухого вещества телятами за период научно-хозяйственного опыта, в среднем на одно животное

Введение в рационы телят различных доз целлюлобактерина Б оказывало различное воздействие на потребление грубого корма. Лучшие результаты были достигнуты в IV группе, далее – в III и во II. Заметный эффект введения препарата обнаруживался во второй декаде во всех опытных группах, то есть к 50-дневному возрасту, что свидетельствует о адаптации микрофлоры преджелудков. Далее потребление сена относительно контрольной группы возрастало до 5 декады и стабилизировалось. В конце 6 декады разница несколько сокращалась. Следовательно, максимальное потребление сена обеспечивает целлюлобактерин Б в дозе 0,4 г на 1 кг живой массы, начиная с 1,5-

месячного возраста и до 3 месяцев. Далее его норма может быть несколько снижена.

Таким образом, общее правило кормления животных – заставить их потребить больше сухого вещества, что обеспечивает повышение их продуктивности, нами было осуществлено.

Показатели белкового обмена в крови телят выглядели следующим образом (табл. 4).

Таблица 4 – Показатели белкового обмена у телят

Показатель	Группа			
	I(контрольная)	II (опытная)	III (опытная)	IV (опытная)
Первый период опыта				
Общий белок, г/л	58,8±0,71	60,3±0,63	61,5±0,62	64,3±0,57
Альбумины, %	49,9±0,37	49,7±0,58	49,2±0,45	49,1±0,26
α - глобулины, %	14,0±0,35	14,2±0,30	14,3±0,28	14,4±0,18
β - глобулины, %	14,9±0,32	14,6±0,38	14,8±0,40	14,5±0,33
γ - глобулины, %	21,2±0,56	21,5±0,68	21,7±0,66	22,0±0,35
Второй период опыта				
Общий белок, г/л	60,1±0,57	62,3±0,51	64,8±0,72	66,0±0,96
Альбумины, %	49,7±0,69	49,5±0,78	48,8±0,80	48,4±0,53
α- глобулины, %	14,2±0,32	14,5±0,29	14,6±0,31	14,8±0,27
β- глобулины, %	15,8±0,35	19,6±0,37	19,8±0,42	19,8±0,43
γ- глобулины, %	22,3±0,58	22,4±0,65	22,8±0,59	23,0±0,34
Третий период опыта				
Общий белок, г/л	62,5±0,71	64,1±0,65	66,1±1,01	67,6±1,03
Альбумины, %	49,3±0,58	48,8±0,67	48,2±0,61	48,0±0,44
α- глобулины, %	14,4±0,31	14,7±0,28	14,8±0,32	15,0±0,26
β - глобулины, %	11,2±0,36	13,4±0,36	13,8±0,41	13,7±0,41
γ- глобулины, %	25,1±0,59	23,1±0,67	23,2±0,57	23,3±0,36

Результаты свидетельствуют, что содержание общего белка в крови телят опытных групп в первый период эксперимента по мере увеличения дозы целлобактерина Б возрастало соответственно на 2,55; 2,00 и 4,55%. Содержание альбуминов с увеличением дозы препарата несколько снижалось, а глобулиновых фракций, напротив, возрастало ($p>0,05$).

Во второй период опыта содержание общего белка в крови телят, получавших целлобактерин Б, было большим, чем у контрольных сверстников соответственно на 3,66; 7,82 и 9,82% ($p>0,05$).

Содержание альбуминов с увеличением дозы препарата незначительно снижалось, а глобулиновых фракций, кроме β-глобулинов, недостоверно возрастало. β-глобулины сразу после дачи препарата повышались на 24,0% ($p<0,01$), а затем, по мере увеличения дозы пробиотика, возрастали незначительно и стабилизировались на уровне 19,8±0,43%.

В третий период опыта уровень общего белка в крови телят после дачи целлобактерина Б возрастал соответственно на 2,56; 3,12 и 2,27%, при статистически недостоверной разнице.

Содержание альбуминов и γ -глобулинов с увеличением дозы препарата незначительно снижалось, а концентрация остальных глобулиновых фракций - недостоверно увеличивалась.

Таким образом анаэробные микроорганизмы кишечника активно участвуют в биодеградации таких гликопротеинов, как муцины, продуцируемые Goblet-клетками, расположенными вдоль слизистой всего пищеварительного тракта. Количество муцина у безмикробных крыс в 6–10 раз больше, чем у конвенциональных животных. В слепой кишке свиней почти 13% всех микроорганизмов способны к биодеградации муцина и могут расти *in vitro*, используя это соединение в качестве единственного источника энергии. Этой способностью обладают бифидобактерии, бактероиды, руминококки, стрептококки (В. Carlstedt-Duke, 1987; Т. Midtvedt, 1985).

Образовавшиеся в процессе деградации белков аминокислоты частично используются микроорганизмами для синтеза собственных белков. Некоторые аминокислоты, особенно серосодержащие (цистеин, метионин), для многих анаэробов являются незаменимыми (Б.А. Шендеров, 1998). Часть аминокислот за счет бактериальных ферментов подвергается дезаминированию и декарбоксилированию с образованием аммиака, аминов, летучих жирных кислот и углекислого газа (В.Р. Goldin, S.L. Gorbach, 1989).

С другой стороны, микроорганизмы пищеварительного тракта активно участвуют в синтезе аминокислот, используя в качестве источника азота аммиак, а в качестве источника углерода – углекислый газ, уксусную, пропионовую и другие органические кислоты. Среди анаэробов наиболее активными продуцентами аминокислот являются бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды, руминококки. В метаболизм азотсодержащих соединений вовлекается более десятка микробных ферментов (нитрат- и нитритредуктазы, дезаминазы, декарбоксилазы, азоредуктазы и т. д.). Микроорганизмы, присутствующие в пищеварительном тракте, сами по себе могут служить источником белка и энергии для организма хозяина, т. к. в результате их лизиса под действием лизоцима и трипсина в кишечнике высвобождается большое количество белка и других субстанций, способных сорбироваться из кишечного тракта (О.Н. Braun, W.E Heine, 1995).

2.2 МЕТАБОЛИЗМ УГЛЕВОДОВ И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ СОЕДИНЕНИЙ И МИКРОФЛОРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Большинство микроорганизмов пищеварительного тракта получает энергию за счет метаболизации моносахаридов и олигосахаридов (глюкозы, фруктозы, галактозы, лактозы, сахарозы и т. д.), попадающих в организм с пищей или образующихся в толстом кишечнике из более сложных углеводсодержащих субстратов (крахмал, гликозиды, пектины, полисахариды, целлюлоза, гемицеллюлоза и другие гликаны). Способностью утилизировать

целлюлозу и гемицеллюлозу обладают такие представители кишечной микрофлоры как бактероиды, бифидобактерии, и пептострептококки, битури-вибриобактерии, клостридии (N.O Van Gylswyk, H.M. Schwartz, 1984).

Наши исследования обмена углеводов у гусей при использовании лактоамиловорина свидетельствуют, что опытная птица в возрасте 30 дней на 3 % лучше усваивала крахмал корма (рис.11), а в возрасте 60 дней статистически достоверно гусята опытной группы лучше использовали: клетчатку на 11,39 %, безазотистые экстрактивные вещества на 13,26 % и крахмал на 5,46 %.

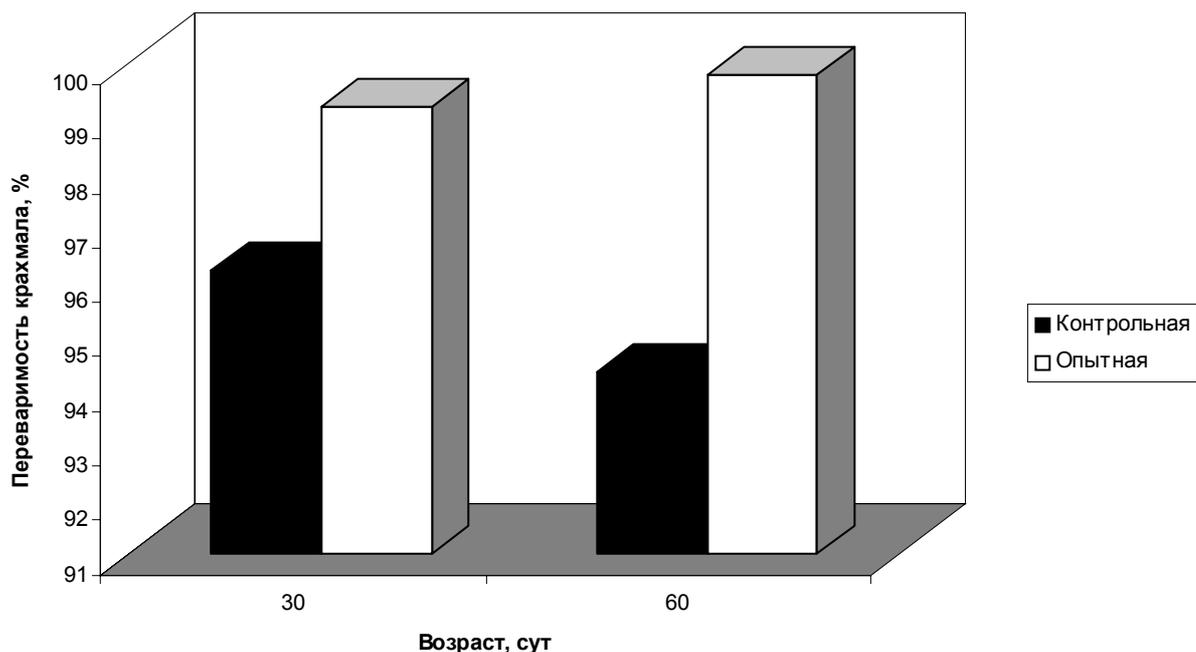


Рис. 11 – Переваримость крахмала корма, %

Улучшение расщепления и усвоения целлюлозы, а также крахмала корма, поскольку штамм *Lactobacillus amylovorus* БТ 24/88 обладает способностью гидролизовать крахмал, повлекло за собой увеличение содержания глюкозы в сыворотке крови гусей опытной группы. Так, во все возрастные периоды концентрация глюкозы в сыворотке крови гусят опытной группы была статистически достоверно выше, чем в контроле, а разница составляла в возрасте 30 дней 12,75 % и в возрасте 60 дней – 13,14 % (Рис.12).

Анаэробные бактерии кишечника способны осуществлять гидролиз гликозидов, глюкуронидов, сульфаматов, амидов, нитратов, различных эфиров, дегидроксилировать С- и Н- гидроксигруппы, декарбоксилировать и дезаминировать различные аминокислоты, вызывать деметилирование, дегидрогенирование и дегалогенирование различных соединений, восстанавливать двойные связи, нитрогруппы, спирты, альдегиды, вызывать ароматизацию, этерификацию многих соединений (B.R. Goldin, S.L. Gorbach, 1989).

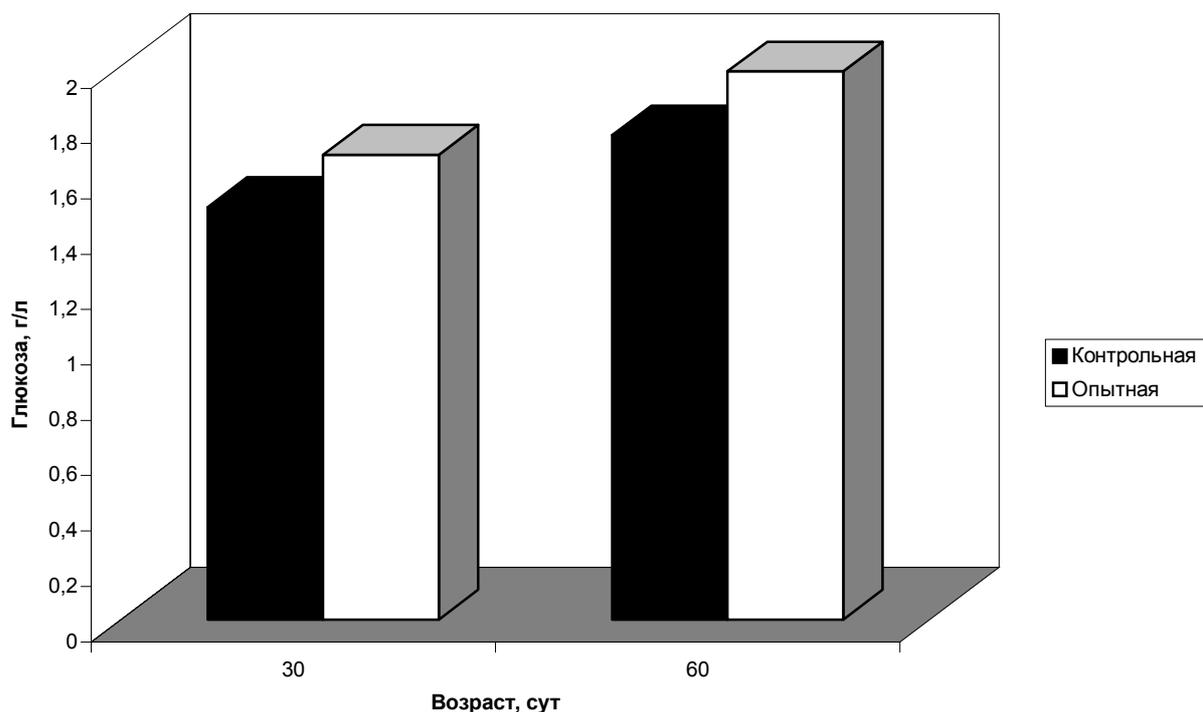


Рис. 12 – Содержание глюкозы в сыворотке крови, г/л

Результаты исследований влияния целлобактерина Б на углеводный обмен телят показали, что достоверных различий по содержанию глюкозы в крови не наблюдается (табл. 5).

Таблица 5 – Содержание глюкозы в крови телят, г/л

Учетный период	Группа			
	I(контрольная)	II (опытная)	III (опытная)	IV (опытная)
I	59,45±6,68	60,39±8,36	61,11±9,90	62,16±5,97
II	57,5±6,35	58,7±7,36	60,00±8,85	61,50±4,93
III	57,0±6,74	58,0±7,18	59,1±7,27	59,6±4,88

Наибольший вклад в расщепление крахмала вносят бифидобактерии, бактероиды, фузобактерии и битуривибриобактерии (С. Andrieux, E.D. Pacheco, В. Bouchet et al., 1992).

В результате анаэробной трансформации углеродсодержащих субстратов образуется значительное количество летучих и других органических кислот. Среди них наибольшее количество приходится на молочную, уксусную, затем пропионовую и в меньшей степени – масляную кислоты (S. Klein, 1992). Содержание в кишечнике млекопитающих янтарной и муравьиной кислот значительно меньше.

2.3 ВЛИЯНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Данные о метаболизации липидов кишечными микроорганизмами более ограничены. У моногастричных животных большинство жирных кислот, попадающих в организм с пищей, сорбируется в тонком кишечнике. Некоторые ненасыщенные жирные кислоты могут достигать толстой кишки. В процессах микробной деградации липидов, попадающих в кишечник с пищей или синтезируемых в печени и других органах хозяина, принимают участие многие виды бактерий, грибов и простейших. Липиды гидролизуются облигатными и факультативными анаэробами с образованием жирных кислот, глицерина и галактозы, которые в дальнейшем подвергаются биогидрогенации до конечных продуктов (летучие жирные кислоты, углекислый газ и водород). Начальный этап утилизации липидов осуществляется разнообразными внеклеточными бактериальными липазами, которые катализируют гидролиз водонерастворимых эфиров жирных кислот до свободных жирных кислот. Среди липолитических анаэробных бактерий гидролиз триглицеридов достаточно подробно изучен у представителей родов *Anaerovibrio*, *Butyrovibrio*, *Eubacterium*, *Enterococcus*, *Clostridium* (R.I. Mackie, B.A. White, M.P. Bryant, 1991).

В наших исследованиях было установлено, что опытные гусята потребляли соответственно больше основных питательных веществ кормов, однако в возрасте 30 дней гусята опытной группы на 41, 68 % меньше, чем контрольной, усваивали липиды корма.

Аналогично данным среднесуточной переваримости питательных веществ корма в возрасте 30 дней опытные гусята лучше использовали большинство составных частей комбикорма, за исключением жира, который контрольные гусята использовали лучше на 44,5 % (рис.13).

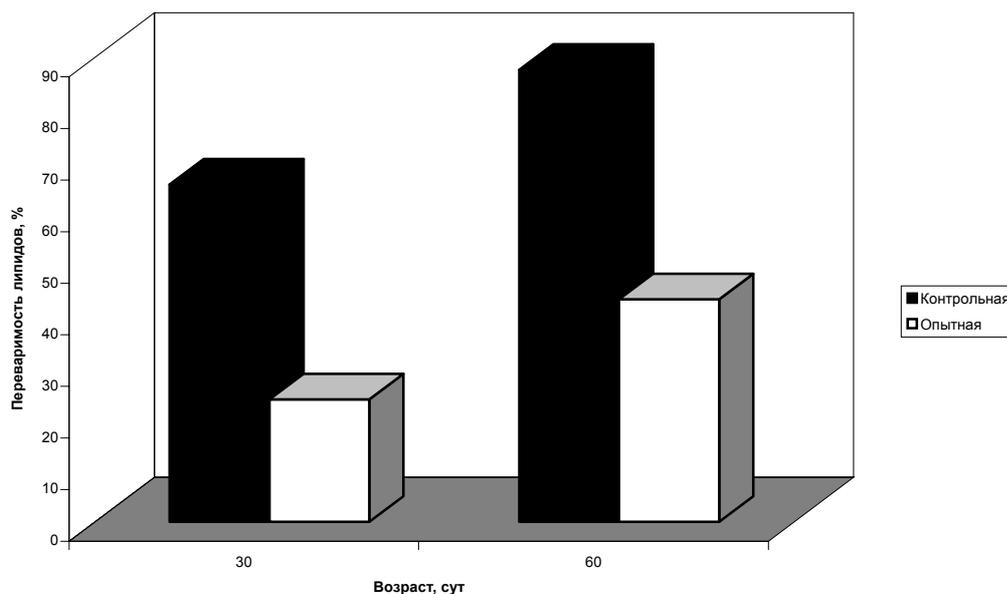


Рис. 13 – Переваримость липидов корма, %

Наиболее вероятной причиной снижения усвоения липидов корма у опытных гусей является свойство различных видов лактобацилл, обитающих в пищеварительном тракте, описанное S.E. Gilliland (1990), деконъюгировать желчные кислоты, такие, как таурохолиевую и гликохолиевую, а поскольку деконъюгированные желчные кислоты обеспечивают меньшее всасывание липидов из кишечного тракта, следовательно, определенное количество липидов корма проходит через желудочно-кишечный тракт транзитом и, соответственно, не всасываясь в кровь, о чем свидетельствуют данные содержания общих липидов в сыворотке крови опытных гусей. Концентрация общих липидов в сыворотке крови гусей опытной группы была достоверно ниже на 22,69 % в 30-дневном возрасте и на 36,57 % – в 60-дневном возрасте (рис.14).

По-видимому, этот же факт лежит в основе снижения процентного содержания β -глобулиновой фракции белков сыворотки крови гусей опытной группы, поскольку А.В. Четкин (1982), сообщает, что у β -глобулинов выражена способность к комплексообразованию со многими веществами крови, но больше всего это свойство проявляется по отношению к липидам, и в этой белковой фракции сконцентрировано до 70–75 % липидов крови.

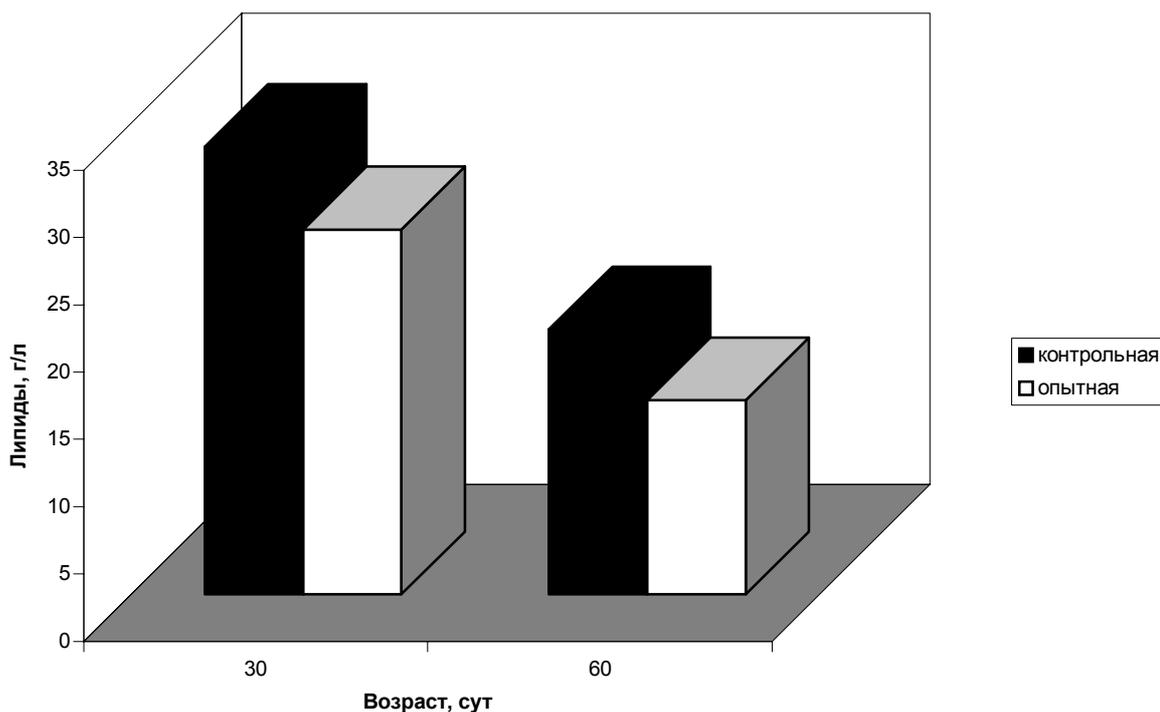


Рис.14 – Содержание липидов в сыворотке крови, г/л

Применение лактоамиловорина повлекло за собой повышение среднего суточного потребления корма, как в 30–так и в 60-дневном возрасте. По-видимому, это связано со снижением усвоения липидов корма, которые, как известно, имеют максимальную энергетическую ценность, по сравнению с белками и углеводами. Снижение потребления кормов при повышении ка-

лорийности рационов и обратный эффект при понижении калорийности наблюдали многие авторы: М.П. Романов (1962), J.T. Baldini и др (1955, 1957), W. Bolton (1963), D.S. Dobson и др (1964), W.E. Donaldson и др (1955), A.H. Mc Daniel и др (1957), M.L. Sandr (1956), H.G. Schwartz и др (1958), S.L. Spring и др (1957), которые объясняют данный факт тем, что энергетические потребности являются наиболее существенным стимулятором потребления корма, и если эти потребности удовлетворены, то прием корма прекращается, однако с уменьшением потребления корма ограничивается потребление и других питательных веществ, в том числе протеина и минеральных веществ.

Помимо деградации, кишечные бактерии участвуют и в синтезе различных липидов. В образовании длинноцепочечных жирных кислот из различных предшественников (прежде всего из ацетата) участвуют бактерии, обладающие ацетил-КоА карбоксилазой и синтетазой жирных кислот. При этом чаще всего синтезируется пальмитиновая кислота, являющаяся предшественницей для синтеза других липидов (R.A. Mackie, B.A. White, M.P. Bryant, 1991).

Исследования на телятах показали, что уровень ЛЖК в крови достоверно увеличивается (табл. 6).

Таблица 6 – Содержание ЛЖК в крови телят, ммоль/л

Учетный период	Группа			
	I(контрольная)	II (опытная)	III (опытная)	IV (опытная)
I	0,53±0,02	0,55±0,01	0,56±0,02	0,57±0,03
II	0,59±0,03	0,63±0,03	0,67±0,04	0,70±0,04
III	0,67±0,05	0,70±0,006	0,73±0,006	0,75±0,006

2.4 ВЛИЯНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ НА ОБМЕН НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Источником нуклеиновых кислот в желудочно-кишечном тракте являются клетки растений и животных, поступающие с пищей, а также клетки слущенного эпителия слизистых и лизированные микроорганизмы. Показано, что нуклеиновые кислоты быстро исчезают из просвета кишечника, что свидетельствует об их использовании присутствующими в этой области микроорганизмами в качестве дополнительного источника углерода, энергии, азота и биосинтеза собственных нуклеиновых кислот (A.B. Mc Allan, R.H. Smith, 1972). Эндонуклеазная активность установлена у бифидобактерий, бактероидов, руминококков, битуривибриобактерий и других анаэробов. Продуценты высокоактивных эндонуклеаз нередко обнаруживаются среди условно- патогенных транзитных микроорганизмов (стафилококки, стрептококки, серрации и др.) (Н.А. Поликарпов, Г.Г. Окропиридзе, А.А. Петраков, 1994; Н.А. Поликарпов, А.Н. Виктор, 1996).

2.5 УЧАСТИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ В РЕЦИРКУЛЯЦИИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ, СТЕРОИДОВ И ДРУГИХ МАКРОМОЛЕКУЛ

Первичные желчные кислоты (C_{24}) синтезируются в печени из холестерина (C_{27}) и секретируются в желчь в виде конъюгата с глицином и таурином. Свободные желчные кислоты сорбируются в кишечнике и через систему портальной вены возвращаются в печень, где вновь образуются комплексы, возвращающиеся в желчь. Желчные кислоты, обнаруживаемые в кишечнике, находятся в свободном состоянии. Так как в фекалиях безмикробных животных отсутствуют вторичные желчные кислоты, то предполагается, что их образование связано с жизнедеятельностью кишечных бактерий. Накоплены многочисленные данные, свидетельствующие, что кишечная микрофлора животных и человека способна осуществлять биотрансформацию желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов в различные метаболиты в процессе кишечно-печеночной рециркуляции этих липидов.

Под воздействием представителей родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium* осуществляется деконъюгация желчных кислот с образованием свободных желчных кислот, глицина и таурина. Установлено, что кишечные бактерии, участвующие в метаболизме желчных кислот, активно влияют на холестериновый метаболизм (R.W. Owen, 1986; K. Uchida, 1992). Холестерин подвергается метаболизации кишечными бактериями с образованием копростанола, составляющего до 50% всех фекальных нейтральных стеролов, копростанона – 10–15%, небольшого количества холестенона. Остальное приходится на неизмененный холестерин (M.H. Nthompson, 1986).

В основе снижения уровня холестерина в сыворотке крови гусей опытной группы, возможно, также лежит способность лактоамиловорина деконъюгации желчных кислот, а поскольку холестерин относится к липидам, он также меньше всасывается из кишечника, а следовательно, снижается его уровень в крови (рис. 15). Анализ результатов исследований показал наличие высокой концентрации общего холестерина в сыворотке крови гусей в первый день после вылупления – $3,452 \pm 0,056$ г/л. К 10-дневному возрасту отмечалось снижение величины данного показателя на 61,69 % в контрольной и 39,64 % в опытной группах, составляя соответственно $2,135 \pm 0,121$ и $2,472 \pm 0,097$ г/л. Тенденция к снижению содержания холестерина в сыворотке крови наблюдалась у гусят опытной и контрольной групп на протяжении 20–, 30– и 40-дневного возраста, однако понижение концентрации общего холестерина было более интенсивным у гусят опытной группы, и в возрасте 40 дней уровень общего холестерина достиг своего минимального значения за весь исследуемый период онтогенеза, составляя в контрольной группе $1,523 \pm 0,089$ г/л и опытной группе $1,148 \pm 0,144$ г/л. К 120-дневному возрасту уровень общего холестерина поднимается в контрольной группе до отметки $1,828 \pm 0,075$ г/л и в опытной группе до $1,449 \pm 0,083$ г/л и несколько снижается к возрасту 180 дней, когда концентрация общего холестерина в сыворотке

крови гусей контрольной группы составляет $1,713 \pm 0,043$ г/л и опытной группы – $1,321 \pm 0,039$ г/л. Следует отметить, что концентрация общего холестерина в сыворотке крови гусей опытной группы в 10-дневном возрасте была статистически достоверно выше на 15,78 %, чем в контрольной группе, а в дальнейшем статистически достоверно ниже, и разница составляла в возрасте 20 дней 12,6 %, 30–29,31 %, 40–32,67 %, 120–26,16 % и 180–29,67 % в пользу птицы контрольной группы.

Однако это не единственная вероятная причина снижения уровня холестерина в крови, так, S.E. Gilliland и др (1985) установили, что некоторые виды лактобацилл способны ассимилировать холестерин в присутствии желчи и в анаэробных условиях, из лабораторных сред.

По видимому, штамм *Lactobacillus amylovorus* БТ 24/88 обладает двумя вышеперечисленными свойствами и в данном случае, вероятно, имеет место явление, получившее название синергизм, когда совместный эффект от двух и более факторов больше, нежели предполагаемая сумма эффектов каждого из факторов.

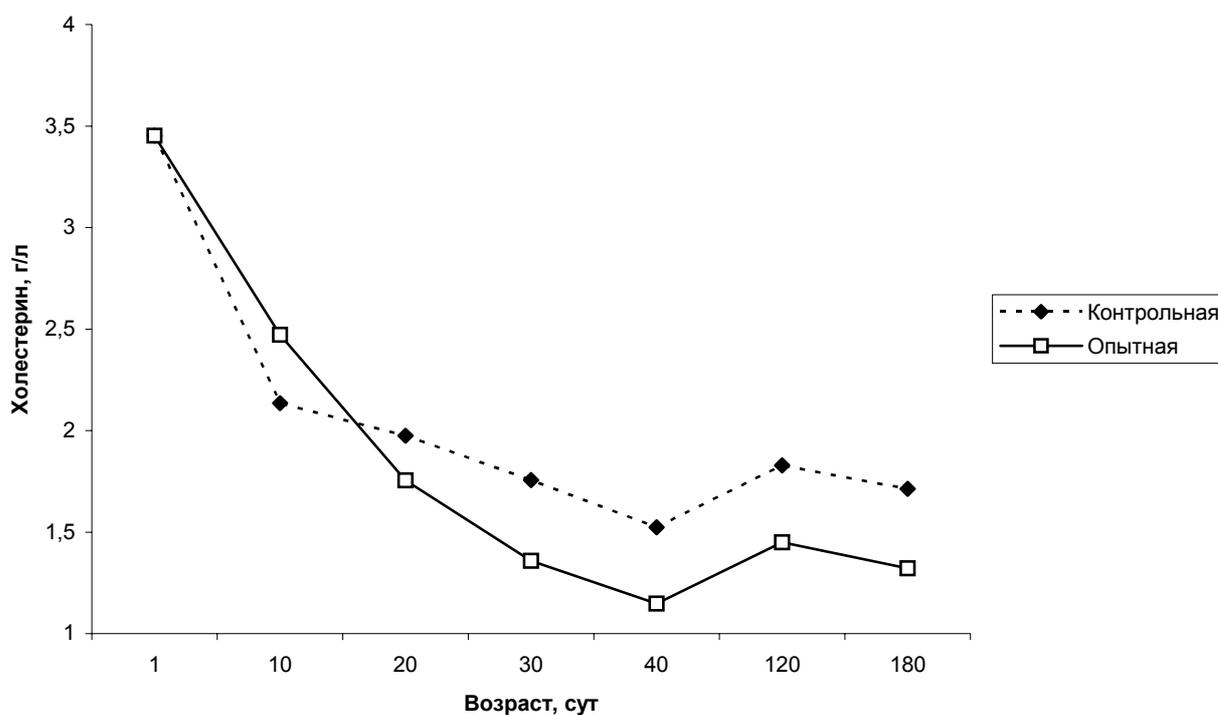


Рис. 15 – Содержание общего холестерина в сыворотке крови, г/л

Данное предположение не случайно, поскольку И.А. Смородинцев (1952) сообщает, что при кормлении белых мышей пищей, не содержащей холестерина, по истечении периода опыта было найдено в них 0,242 г холестерина, тогда как в контрольных было 0,158 г, а аналогичные опыты на крысах показали, что по окончании опыта вес животных не отличался от кон-

трольных крыс, а содержание холестерина увеличилось на 124 мг относительно начала опыта. Этот же автор сообщает о том, что влияние пищевого холестерина на уровень холестерина в крови различно у всеядных и травоядных животных, так, у всеядных через несколько часов после приёма богатой холестерином пищи замечается незначительное, скоро проходящее увеличение холестерина в крови, а продолжительное кормление указанной пищей не обогащает их кровь и органы холестерином, однако у травоядных, к которым относятся и гуси, наоборот, увеличение холестерина в крови обнаруживается не после однократного приёма пищи, а через 2-3 дня.

Следует отметить, что наши исследования возрастной динамики содержания общего холестерина в сыворотке крови практически совпадают с данными Г.Е. Аленичкиной (1971), полученными на утках, а также совпадает тот факт, установленный автором, что снижение уровня холестерина в крови не оказывает неблагоприятного влияния на рост, развитие и привесы птицы.

Эстрогены (эстрон, эстрадиол, эстриол), кортикостероиды, прогестероны, андростаны экскретируются из печени в желчь в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой или сульфатом. В толстом кишечнике они подвергаются гидролизу с высвобождением свободных гормонов, часть из которых может трансформироваться (например, эстрон в эстрадиол и т. п.) или взаимопревращаться. Эти превращения в условиях анаэробноаэробии осуществляются лактобактериями, эубактериями, энтерококками, бактероидами, клостридиями и некоторыми другими кишечными микроорганизмами (R.I. Mackie, B.A. White, M.P. Bryant, 1991; M.H. Nhompson, 1986).

Деконъюгации и метаболизации в процессе кишечно-печеночной циркуляции подвергаются и желчные пигменты. Так, до 90% билирубина находится в желчи в конъюгированном состоянии с глюкуронидом, а 10% – с сульфатом. Образующиеся в результате гидролиза свободные компоненты подвергаются реабсорбции и метаболизации с образованием уробилиногена и уробилинов. Уробилины и билирубин - главные пигменты мочи, желчи и фекалий (B.R. Goldin, S.L. Gorbach, 1989; T. Midtvedt, 1986; T. Midtvedt, 1985). В процессы перехода из печени в желчь, в просвет кишечника, а затем реабсорбции через печеночную вену могут вовлекаться фолиевая кислота, витамин В₁₂, протопорфирин, метаболиты витамина Д и другие эндогенно образующиеся вещества (B.R. Goldin, S.L. Gorbach, 1989).

2.6 МИКРООРГАНИЗМЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ ГАЗОВОГО СОСТАВА ПОЛОСТЕЙ КИШЕЧНИКА ОРГАНИЗМА - ХОЗЯИНА

В процессе микробной метаболизации различных углерод-, азот- и серосодержащих соединений в организме животных и человека образуются различные газообразные продукты, которые или выделяются во внешнюю среду с выдыхаемым воздухом и фекалиями, или превращаются в новые продукты, идущие на построение клеток микроорганизмов или хозяина. Наиболее детально изучены процессы образования водорода, метана, аммиака, уг-

лекислого газа и сероводорода микроорганизмами, населяющими пищеварительный тракт.

Продуцирующие водород бактерии присутствуют в рубце жвачных животных или в толстой кишке других млекопитающих. Они представлены как строгими, так и факультативными анаэробами, способными образовывать водород как в организме хозяина, так и вне его. Образующийся в процессе микробной трансформации субстратов водород легко адсорбируется через стенку кишечника и выдыхается (S.U. Christl, P.R. Murgstroyd, G.R. Gibson, J.H. Cummings, 1992; C.K. Secor, R. Ascione, R.H. Zweig, 1985; A. Strocchi, M.D. Levitt M, 1992).

Метан образуется в желудочно-кишечном тракте животных и человека облигатно-анаэробными бактериями, берущими энергию в результате конверсии водорода, углекислого газа, формиата, ацетата и метанола в метан. Эти микроорганизмы относятся к архибактериям. Важным источником при образовании метана в кишечнике является индол. Отмечена четкая корреляция между концентрацией в кишечнике водорода и метана (A. Ferrari, T. Brusa, A. Rutili, E. Canzi, 1995; M.J. Hudson, A.D. Roberts, M.J. Hill et al., 1984; Y.T. Wang, M.T. Suidan, J.T. Pfeffer, 1984).

Аммиак образуется в толстой кишке вследствие микробной деградации мочевины или аминокислот. На модели птиц было установлено, что наибольшее количество аммиака в слепой кишке образуется из мочевины и амида глутаминовой кислоты, с меньшей эффективностью идет образование аммиака при деградации глутаминовой кислоты и глицина и в особенности альфа-аланина (Y. Karasawa, H. Kawai, A. Hosono, 1988).

По данным K. Ueno et al. (K. Ueno, K. Ninomiya, K. Watanabe et al., 1975) активными продуцентами аммиака являются бактероиды (*B. fragilis*). Бифидобактерии не образуют данный газообразный продукт.

Сероводород образуется преимущественно при микробной трансформации серосодержащих аминокислот анаэробными бактериями.

Углекислый газ образуется прежде всего в результате микробной ферментации в кишечнике углеводов и других углеродсодержащих соединений растительного происхождения (пектины, гемицеллюлоза, целлобиоза, крахмал, водорастворимые сахара и т. д.) (J.H. Cummings, 1981). Активными продуцентами углекислого газа являются гетероферментативные виды лактобацилл. Присутствие углекислого газа в содержимом кишечника способствует поддержанию анаэробных условий и высокого парциального давления. Кроме того, он выступает в качестве акцептора водорода при биосинтезе кишечными микроорганизмами ацетата из гексозы (D.S. Clark, J. Takacs, 1980).

Представители животного мира выделяют в окружающую среду огромное количество и других простых и сложных газообразных химических соединений, имеющих своеобразный запах.

Считают, что летучие соединения со специфическим запахом, образующиеся в результате жизнедеятельности микрофлоры кожи и слизистых,

играют существенную роль в проявлении тех или иных поведенческих реакций (Б.А. Шендеров, 1998).

Исследования на телятах показали, что активизация ферментативных процессов в рубце телят под действием пробиотика, очевидно, создавала более благоприятные условия для роста протеолитических микроорганизмов, что способствовало лучшему расщеплению протеина корма. Концентрация аммиака через 3 часа после кормления в содержимом рубца у опытных животных была выше во всех случаях (рис. 16).

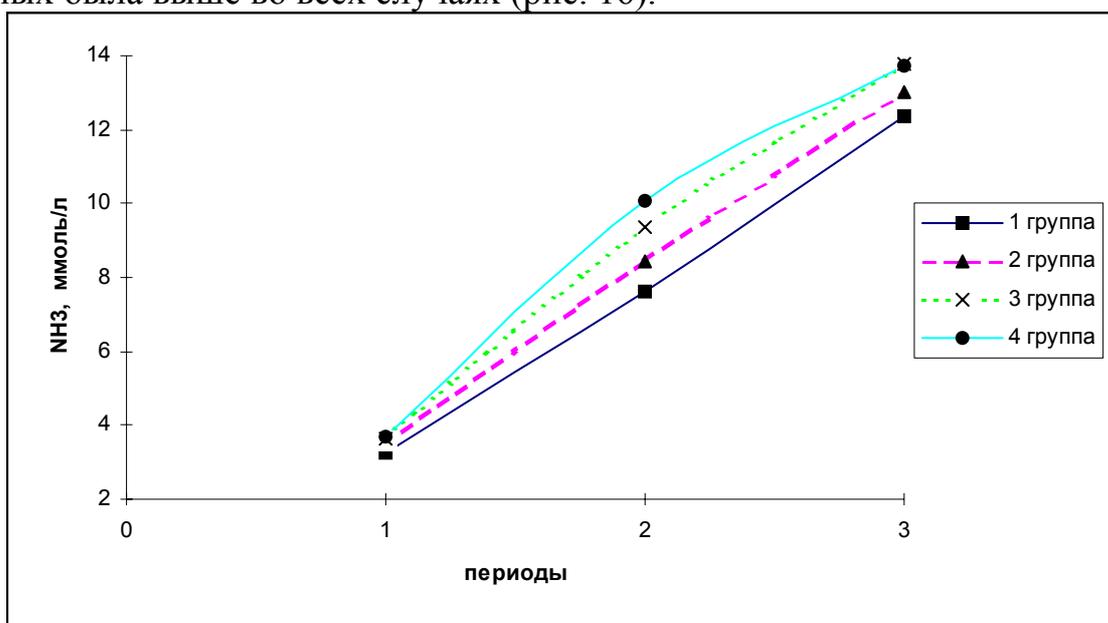


Рис. 16 – Динамика аммиака в содержимом рубца телят

Абсолютное содержание аммиака в рубцовой жидкости контрольных животных в начальный период исследования было низким и составляло 3,25 ммоль/л, во второй, третьей и четвертой группах – соответственно на 7,07; 12,00; 13,23% выше. В последующих периодах закономерность сохранилась и разница составляла 7,21; 13,82; 13,21% и 5,26; 11,74; 13,34% соответственно в пользу животных опытных групп.

2.7 СИНТЕЗ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МИКРООРГАНИЗМАМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта участвуют не только в обеспечении организма хозяина необходимыми энергетическими и пластическими соединениями, но и продуцируют значительное количество разнообразных физиологически активных субстанций, гормоноподобных соединений, медиаторов, контролирующих пищеварительные и эндокринные функции, обмен веществ в целом.

Монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 6, реже 8 атомов углерода являются одним из главных продуктов микробной ферментации углеводов, жиров и белков. При этом в результате анаэробного брожения углеводов образуются уксусная, пропионовая и н-масляная кислоты. Метаболизация бел-

ков кишечными бактериями ведет к образованию изомасляной (из валина) и изовалериановой (из лейцина) кислот (M.A. Ruchim, D. Makino, E.J. Zarling., 1984).

Известно, что ЛЖК обладают антимикробным действием и благодаря этому активно участвуют в становлении и регуляции микробиоценоза пищеварительного тракта (M. Toshio, Y. Toshihiro, M. Akihiro et al., 1994). Аналогичную функцию они выполняют в гениталиях. ЛЖК принимают участие в регуляции абсорбции ионов натрия, калия, кальция, магния, цинка, хлора и воды, контролируют уровень бикарбоната в просвете кишечника и уровень pH. Поэтому ЛЖК следует рассматривать как один из главных механизмов хозяина, поддерживающих его водный, электролитный и кислотно-щелочной балансы (Б.А. Шендеров, 1988).

На моделях жвачных животных установлено, что ЛЖК обеспечивают у них до 70% потребляемой энергии. Полагают, что для человека этот показатель составляет около 20% (Б.А. Шендеров, 1998). ЛЖК могут в значительной степени обеспечивать энергией клетки слизистой толстой кишки, эти кислоты (особенно масляная) более предпочтительны, чем глюкоза и другие субстраты, для колоноцитов (W. Schepach, 1991).

Кишечная микрофлора способна синтезировать разнообразные витамины, причем в количествах, которых достаточно не только для обеспечения ее собственных потребностей, но и для обеспечения нужд хозяина (Г.И. Гончарова, Л.П. Семенова, А.А. Лянная и др., 1987; M. Dceda, T. Hosotani, K. Kurimoto et al., 1979; Y. Sumi, M. Arakawa, M. Kanzaki, M. Miyakawa, 1972). На различных животных показано, что микроорганизмы кишечника могут синтезировать практически все витамины В-комплекса (тимин, ниацин, рибофлавин, пиридоксин, фолиевая кислота, биотин, пантотеновая кислота и цианокобаламин), витамин К. Наиболее подробно роль кишечных бактерий в продукции вышеуказанных витаминов изучена на примере представителей рода *Bifidobacterium*. Одновременно в кишечнике под воздействием бактерий может идти интенсивная деградация поступающих с пищей рибофлавина и витамина С (M. Komai, S. Kimura, 1990; H. Noda, N. Akasaka, M. Ohsugi, 1994; S. Teraguchi, J. Ono, I. Kiyosawa, 1984).

Следует особо подчеркнуть важность образования витамина В₁₂ (цианокобаламина). Он синтезируется только микроорганизмами (пропионовыми бактериями, зубактериями, битурибактериями и некоторыми другими), причем наиболее интенсивно в анаэробных условиях (J.R. Vogt, L. Lamm-Kolonko, P. Renz, 1988). У жвачных животных основное количество витамина В₁₂ образуется в рубце, а у моногастрических животных в толстом кишечнике. Недостаток цианокобаламина может приводить к гематологическим, неврологическим нарушениям и другим патологическим состояниям.

Способность различных энтеробактерий продуцировать вещества с различным спектром антимикробной активности впервые была установлена в 1925 году Gratia у штаммов *E. coli*, откуда и пошло название этой группы со-

единений «колицины» или в более широком плане «бактериоцины». Бактериоцины, блокируя синтез макромолекул чувствительных к ним клеток (синтез РНК, ДНК, белка, различных адаптивных ферментов), оказывают свой антимикробный эффект. Основываясь на чувствительности к трипсину, пепсину и устойчивости к действию нуклеаз колицины относят к продуктам белковой природы (Д.Г. Кудлай, 1969; L.S. Havarstein, H. Holo, I.F. Nes, 1994).

Энтеробактерии продуцируют и пептидные антибиотики с низким молекулярным весом, которые не чувствительны к протеазам и получили общее название «микроцины». Как и у колицинов, продукция микроцинов кодируется плазмидами, но спектр антимикробной активности микроцинов более широк (Е. Курепина, И.А. Хмель, В.А. Липасова и др., 1986; И.А. Хмель, А.З. Метлицкая, Д.Э. Фоменко, В.А. Липасова, 1996). Бактериоцинподобные антибиотики продуцируются и различными молочнокислыми бактериями. Вне зависимости от продуцента все бактериоцины молочнокислых бактерий являются белками с низким молекулярным весом, как правило, обладающими узким спектром действия, активными при нейтральном или чаще при низком рН. Они могут быть как чувствительными так и устойчивыми к нагреванию (J.F. Frank, 1991; T.R. Klaenhammer, 1990).

Способность выделять антимикробные субстанции показана также у различных представителей бифидобактерий (Л.В. Красникова, И.В. Салахова, В.И. Шаробайко, Т.М. Эрвольдер, 1992; S.K. Anand, R.A. Srinivasan, L.K. Rao, 1985; I. Atsuko, 1994; G.R. Gibson, X. Wang, 1994; K.H. Kang, H.J. Shin, Y.H. Park, T.S. Lee, 1989). Сообщается о продукции бактериоцинов бактероидами (J. Hayes, K.R. Cundy, P.V. Fernandes, K.J. Hooper, 1983). Разнообразные антибиотики и близкие по действию соединения образуют представители рода *Bacillus* (полимиксины, колистин, бацитрацин, грамицидин, субтилин, бутирозин, тироцидин и др.). Обычно эти антибиотики устойчивы к действию пептидаз и протеаз животного и растительного происхождения. Снижение рН не ингибирует их эффект (В.В. Смирнов, С.Р. Резник, И.А. Василевская, 1982).

Микроорганизмы продуцируют большое количество и других разнообразных по химическому составу соединений, проявляющих антимикробную активность: летучие и другие органические кислоты, перекись водорода, диацетил, лизоцим (И.Б. Куваева, Г.Г. Кузнецова, 1993; E.V. Collins, K. Aramaki, 1980; R.S. Dahya, M.L. Speck, 1986; S.E. Gilliland, M.L. Speck, 1977; Y. Morichita, T. Mitsuoka, C. Kaneuchi et al., 1971).

Способность к продукции лизоцима установлена у различных видов лактобактерий, энтерококков, бацилл и других микроорганизмов. Лизоцим схожие субстанции образуют и бифидобактерий (А.А. Ленцнер, 1992; А.А. Ленцнер, Х.П. Ленцнер, М.Э. Микельсаар и др., 1987, А.А. Ленцнер, Х.П. Ленцнер, М.А. Тоом, 1975; В.В. Смирнов, С.Р. Резник, И.А. Василевская, 1982). В зависимости от источника происхождения лизоцим различается по специфичности действия, спектру активности и другим свойствам (Л.В.

Красникова, И.В. Салахова, В.И. Шаробайко, Т.М. Эрвольдер, 1992; D. Scott, 1988/89). Антимикробный эффект этот фермент проявляет за счет расщепления пептидогликанов грамположительных бактерий.

Среди прочих биологически активных соединений следует назвать бактериальные липополисахариды (ЛПС), содержащиеся в клеточной стенке грамотрицательных бактерий. ЛПС высвобождаются из бактериальных клеток при гибели последних (в результате автолиза клеток при воздействии различных повреждающих бактериальную мембрану токсинов и антибиотиков, при логарифмическом росте микроорганизмов, при недостатке необходимых питательных компонентов и других условиях) и обладают широким спектром биологического действия на организм хозяина (Т.К. Кондратьева, 1994; Б.З. Шенкман, 1991; К.Ф. Bauston, J. Cohen, 1990). Токсическое действие больших доз ЛПС послужило основанием рассматривать эту структуру грамотрицательных бактерий как эндотоксин (Т.К. Кондратьева, 1994).

Такие биологически активные соединения, как пептидогликаны клеточных стенок грамположительных бактерий, способны активно участвовать в регуляции иммунного статуса хозяина, оказывая адьювантный, митогенный эффект, активируя комплемент, индуцируя выработку специфических антител (Н.И. Сибирякова, 1992).

Известно, что пищеварительный тракт по содержанию регуляторных аминов, пептидов и нейропептидов стоит на втором месте после мозговой ткани. Недавно было показано, что микрофлора кишечника активно влияет на количество и разнообразие этих соединений (M. Alarm, T. Midtvet, 1996; M. Ghione, P. Dellorto, 1983; R.I. Mackie, B.A. White, M.P. Bryant, 1991).

Имеются сообщения об образовании кишечными микроорганизмами активаторов и ингибиторов триптической активности, активности щелочной и кислой фосфатаз, продукции аноректической субстанции и других биологически активных соединений (D. Le Roith, W. Pickens, A. Vinic, J. Shiloach, 1985; К.Е. Norm, T. Midtvedt, B.E. Gustafsson, 1986; T. Tsuda, N. Ohnishi, M. Tsuda, M. Yamamura, 1989; T. Tsuda, M. Tsuda, M. Yamamura, N. Ohnishi, 1992).

Наши исследования на телятах показали, что из всех процессов, протекающих в рубце, особое значение имеет процесс разложения микроорганизмами клетчатки и других углеводов до уксусной, пропионовой, масляной и других кислот. В первую декаду исследований общее содержание ЛЖК в подопытных группах различалось несущественно ($p > 0,05$). По мере увеличения биомассы микроорганизмов их активности и количества потребленных растительных кормов содержание ЛЖК в контрольной группе возрастало с $3,7 \pm 0,430$ до $7,3 \pm 0,419$ ммоль/100 мл: во второй, третьей и четвертой группах этот показатель был выше на 16,4; 23,7 и 26,1% в третью декаду и 7,65; 13,1 и 14,1% – в шестую декаду (рис. 17).

Анализ результатов фракционного состава ЛЖК дает основание предположить, что с повышением целлюлозолитической активности микрофлоры

рубца повышалось количество переваримой клетчатки и как следствие этого увеличивалось содержание уксусной кислоты (рис. 18).

В контрольной группе по сравнению с первым периодом исследования увеличение составило 8,86% в третью декаду и 14,62% – в шестую. В опытных группах разница по сравнению с контролем составила соответственно 1,41; 3,92 и 3,92%. В связи с увеличением потребления сена и более высокой активностью микрофлоры в третью и шестую декады разница была более выражена и составляла 4,91; 7,15; 7,24% и 2,87; 4,33; 4,34% соответственно. При этом, с увеличением удельной концентрации уксусной кислоты закономерно снижалось количество пропионовой кислоты (рис. 19).

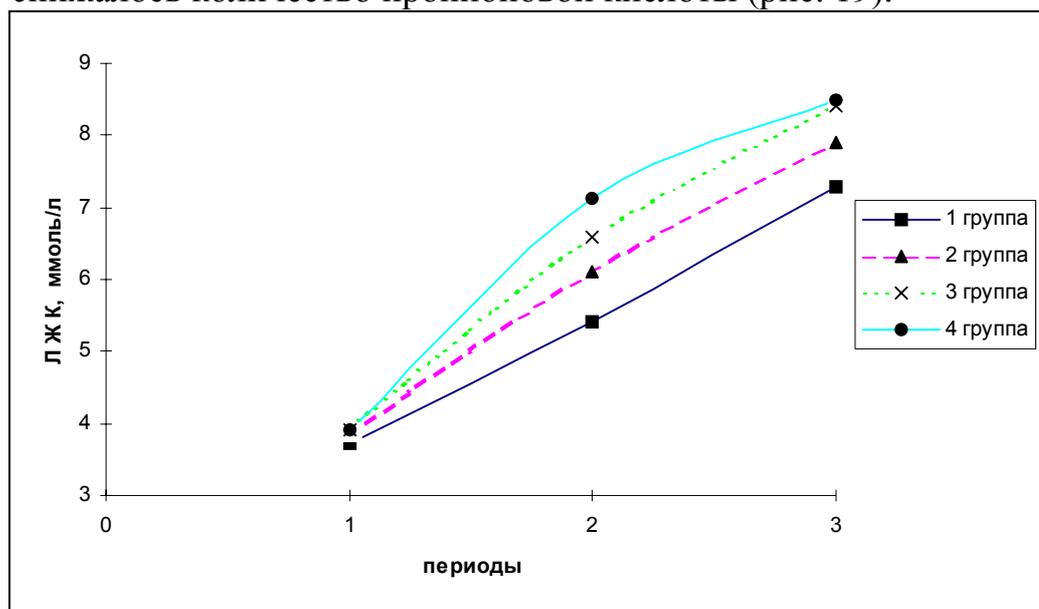


Рис. 17 – Динамика концентрации ЛЖК в содержимом рубца телят

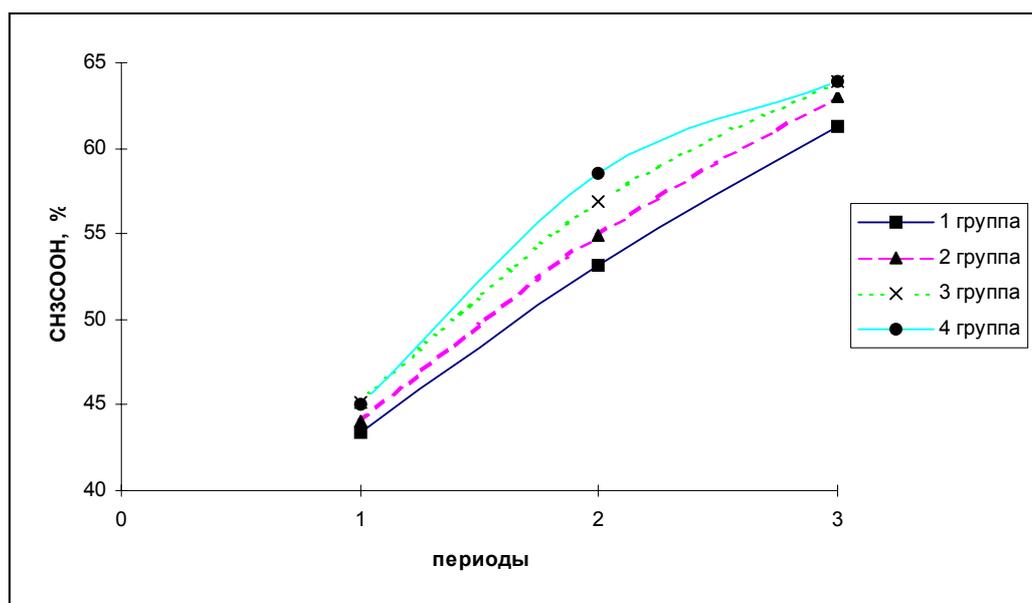


Рис. 18 – Динамика концентрации уксусной кислоты в содержимом рубца телят

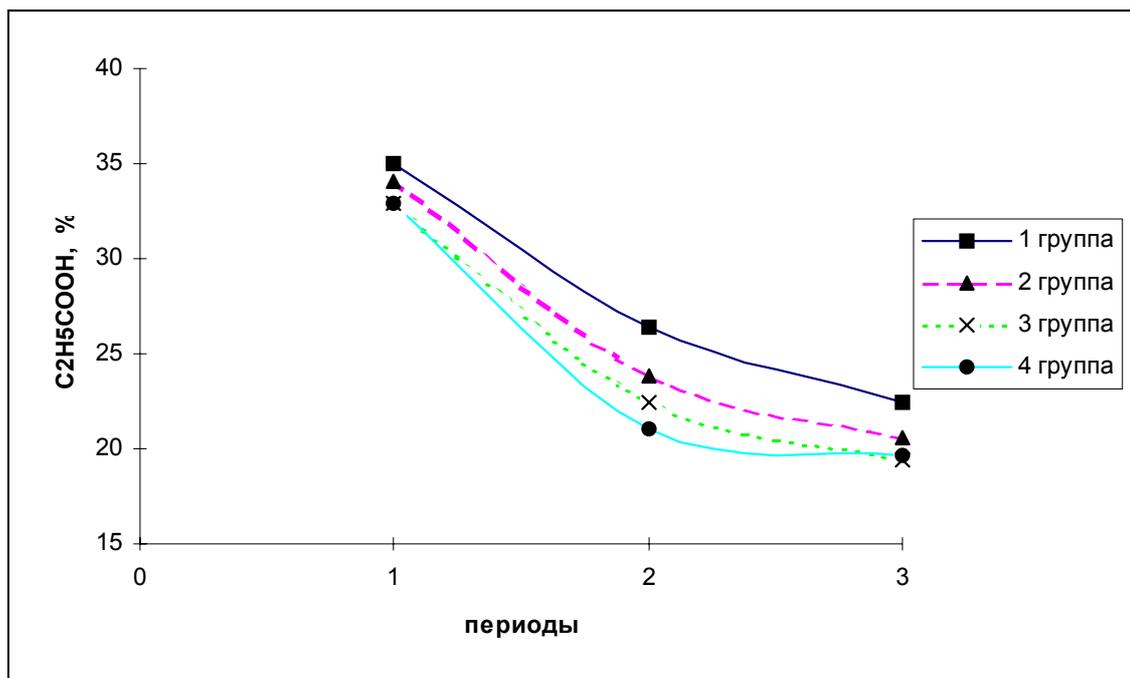


Рис. 19 – Динамика концентрации пропионовой кислоты в содержимом рубца телят

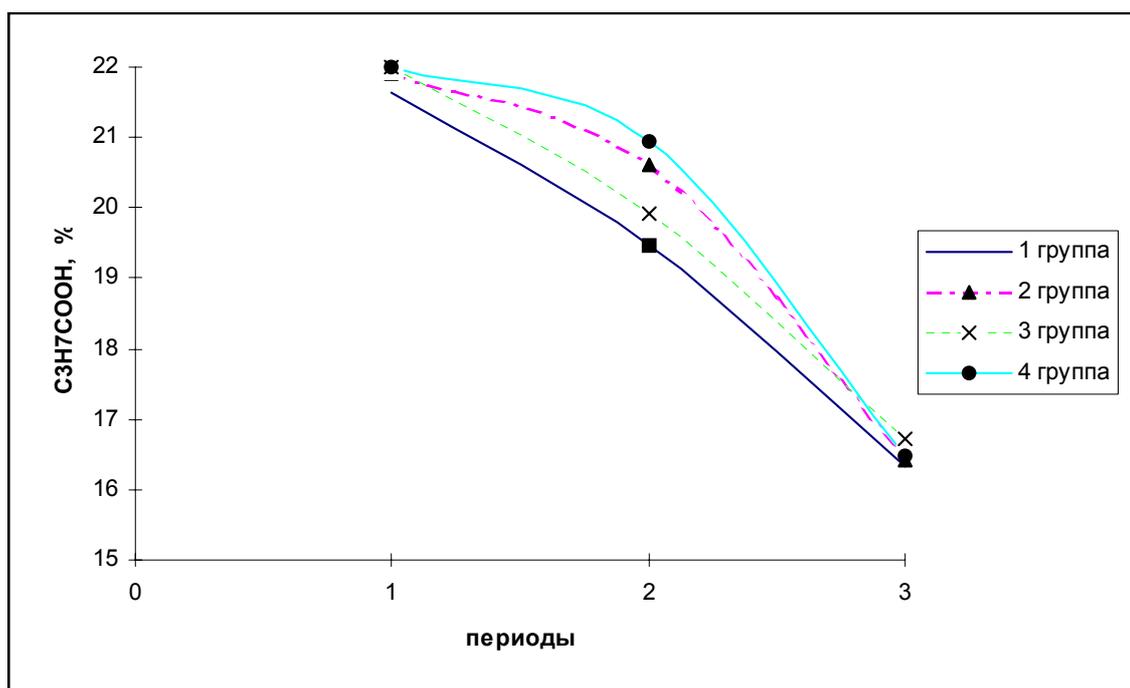


Рис. 20 – Динамика концентрации масляной кислоты в содержимом рубца телят

По сравнению с контрольной группой уровень концентрации пропионовой кислоты в опытных группах уменьшался соответственно на 2,87; 6,31; 6,30% в первую декаду, 9,01; 15,28; 15,17% – в третью и 8,25; 13,5; 12,57% – в шестую.

С возрастом у телят происходило снижение доли масляной кислоты в составе ЛЖК на 24,58–25,05%. В результате использования целлобактерина в опытных группах отмечена тенденция к увеличению уровня масляной кислоты на 1,25–1,66%) в первую декаду, на 0,78–1,18% - в третью и на 0,55–2,37% – в шестую (рис. 20).

2.8 РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНОГО И МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНОВ

Микрофлора желудочно-кишечного тракта оказывает существенное влияние на водно-солевой обмен хозяина, участвуя в процессах всасывания воды, электролитов и других неорганических соединений из кишечного содержимого, а также секреции тех же компонентов в просвет кишечника. Сопоставление состава содержимого слепой кишки обычных и безмикробных животных свидетельствует, что у последних в резко увеличенной по размеру слепой кишке присутствует жидкость с пониженным содержанием хлоридов и бикарбоната (Н.А. Gordon, 1981). Получены данные, свидетельствующие, что сниженная способность сорбировать воду и связанная с этим задержка воды в слепой кишке безмикробных животных обусловлена накоплением в ней осмотически активных веществ (муцин, полисахариды и другие соединения) из-за повышенного содержания Goblet-клеток, продуцирующих муцин, отсутствия муциназ и полисахаридаз микробного происхождения. Основная роль в разрушении осмотически активных веществ принадлежит анаэробной микрофлоре слепой кишки (фузиформным бактериям, бактероидам, руминококкам и бифидобактериям), заселяющей муциновый слой на поверхности эпителиальных клеток (Т. Midtvedt, 1985; D.C. Savage, 1989).

Накоплено достаточно большое количество прямых и косвенных данных, свидетельствующих, что микрофлора желудочно-кишечного тракта играет важную роль в регуляции сорбции и экскреции таких ионов и катионов, как Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, P, Cl и других (Ю.Б. Степанчук, 1994; G.D. Abrams, 1977; Jan-Olaf Gebbers, J.A. Laissue, 1984; Н.А. Gordon, L. Pesti, 1971 и др.). Показано, что у безмикробных животных абсорбция Ca, P и Mg происходит в меньшей степени, чем у конвенциональных, а сам процесс сорбции этих элементов в большей степени осуществляется в толстом, а не в тонком кишечнике (Ю.Б. Степанчук, 1994; С. Andrieux, E. Sacquet, 1987). В экспериментах на мышах было продемонстрировано, что назначение им пищи, содержащей растворенные соли кальция в количестве, равном таковому в свежем молоке, сопровождалось более высокой сорбцией Ca, P и Mg, увеличением их концентрации в сыворотке крови и в бедренной кости у конвенциональных животных в сравнении с безмикробными (S. Aoe, H. Matsuyama, M. Yahiro et al., 1994).

В наших исследованиях было установлено, что опытные гуси лучше усваивали кальций и фосфор корма (рис. 21, 22), что не замедлило сказаться на их содержании в сыворотке крови (рис. 23, 24). Усвоение всех минеральных веществ корма у гусей, получавших лактоамиловорин, было также выше

(рис. 25), с чем связано повышение содержания цинка и меди в сыворотке крови (рис. 26, 27).

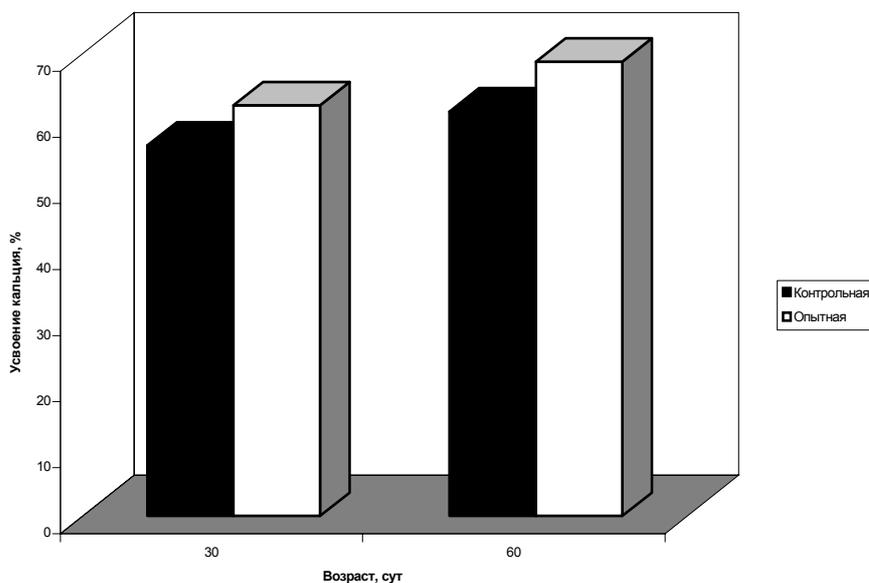


Рис. 21 – Степень усвоения кальция корма, %

Однако содержание железа в сыворотке крови опытной птицы было несколько ниже (рис. 28), чем в контроле. Мы склонны объяснять этот факт двумя причинами: во первых, железо, поступающее с кормом, у гусей опытной группы гораздо активнее расходовалось на синтез гемоглобина, содержание которого было намного выше, чем в контрольной группе, во вторых, к фракции β -глобулинов относится трансферрин, который, по данным А.В. Четкина (1982), является основным белком, запасующим железо в плазме крови, а в опытной группе процентное содержание β -глобулинов несколько ниже, чем в контроле.

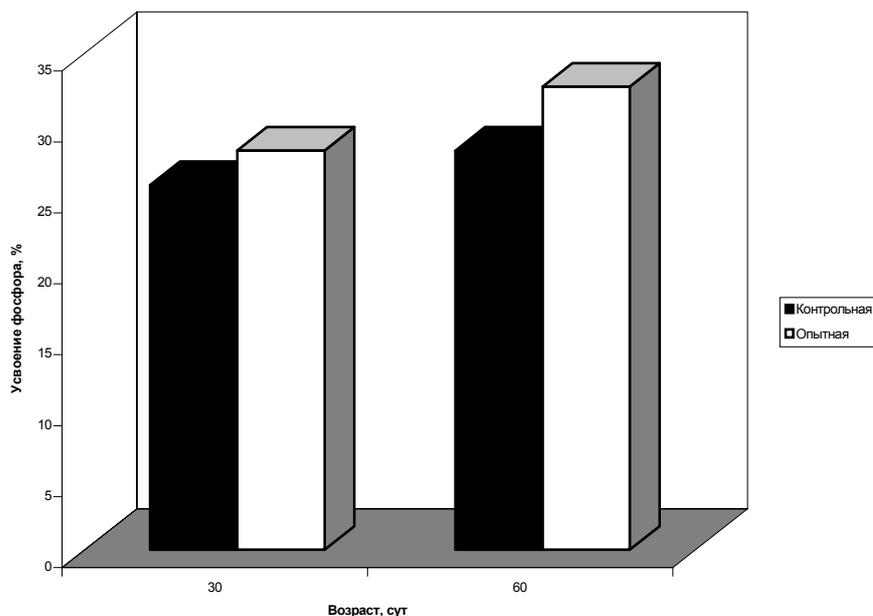


Рис. 22 – Степень усвоения фосфора корма, %

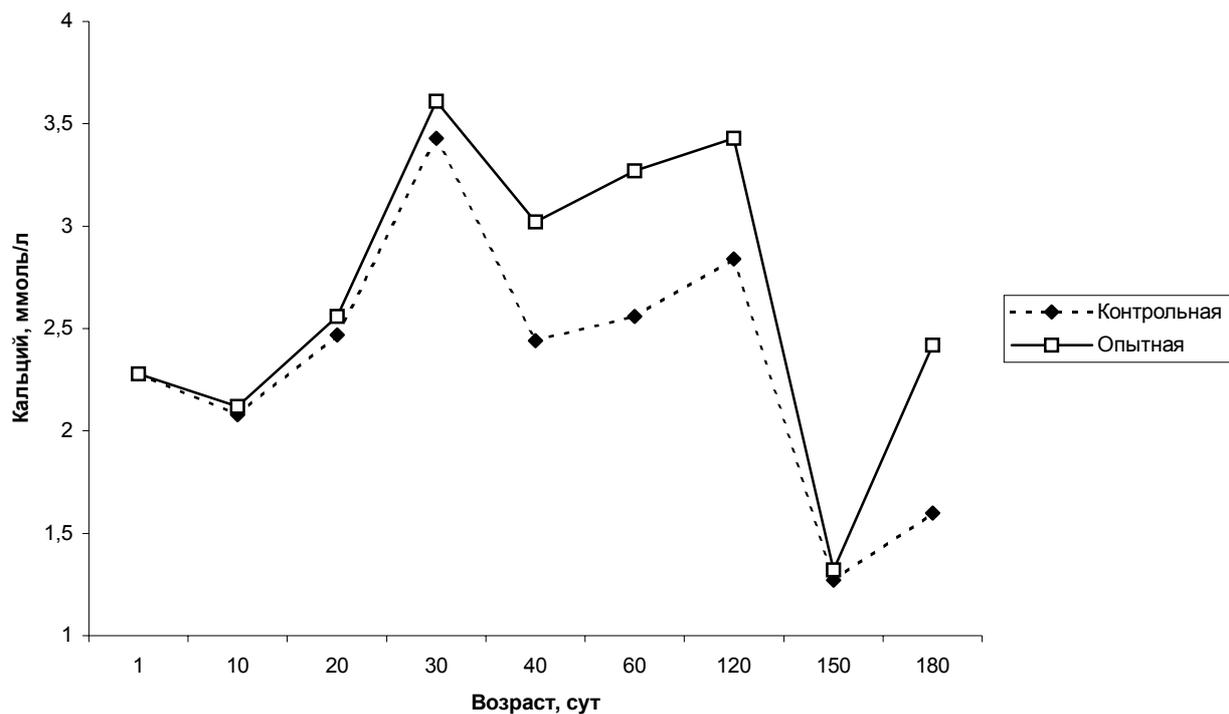


Рис.23 – Содержание кальция в сыворотке крови, ммоль/л

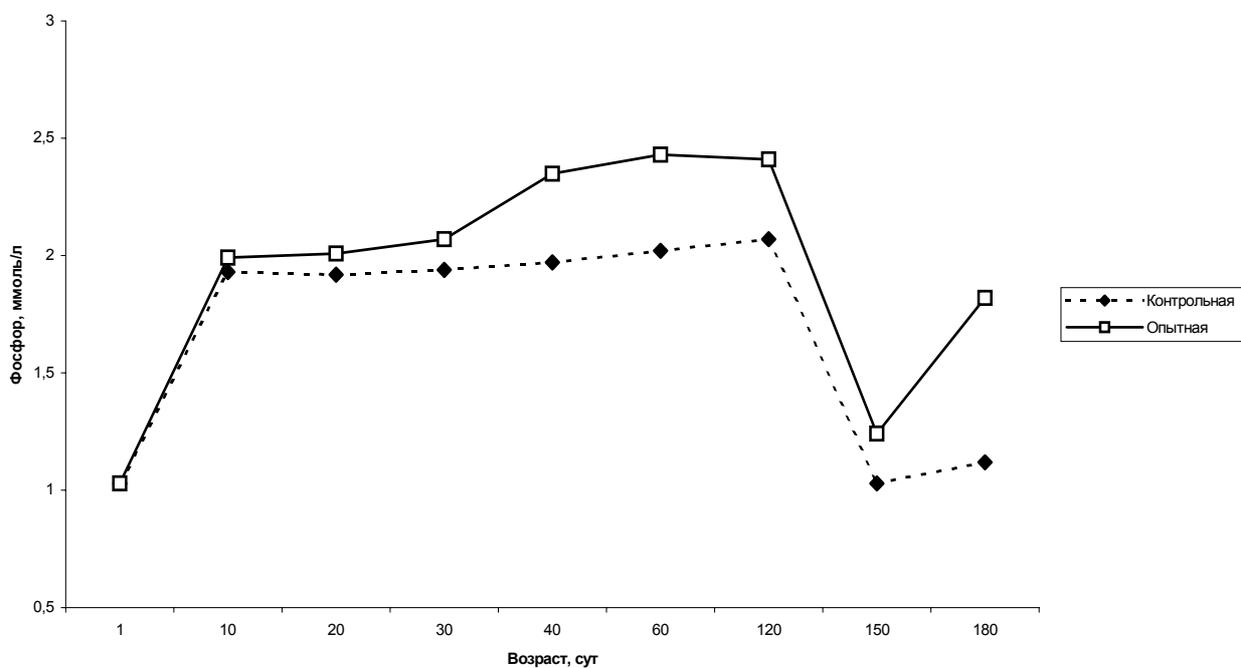


Рис.24 – Содержание фосфора в сыворотке крови, ммоль/л

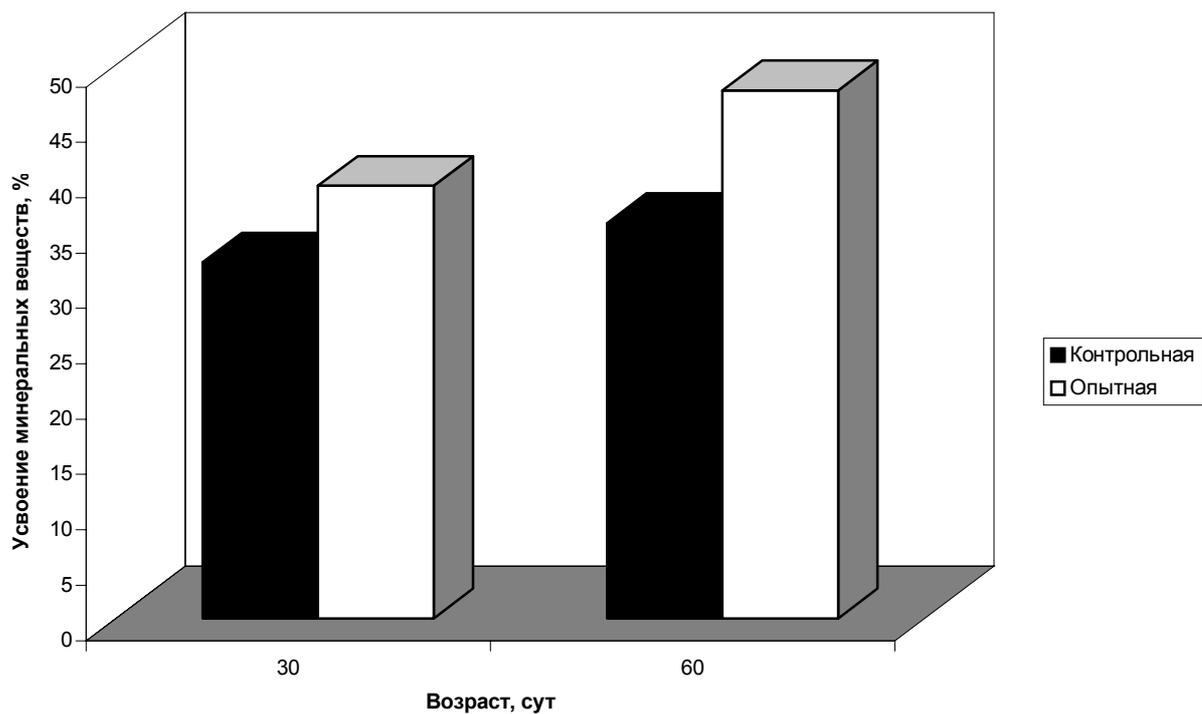


Рис. 25 – Степень усвоения минеральных веществ корма, %

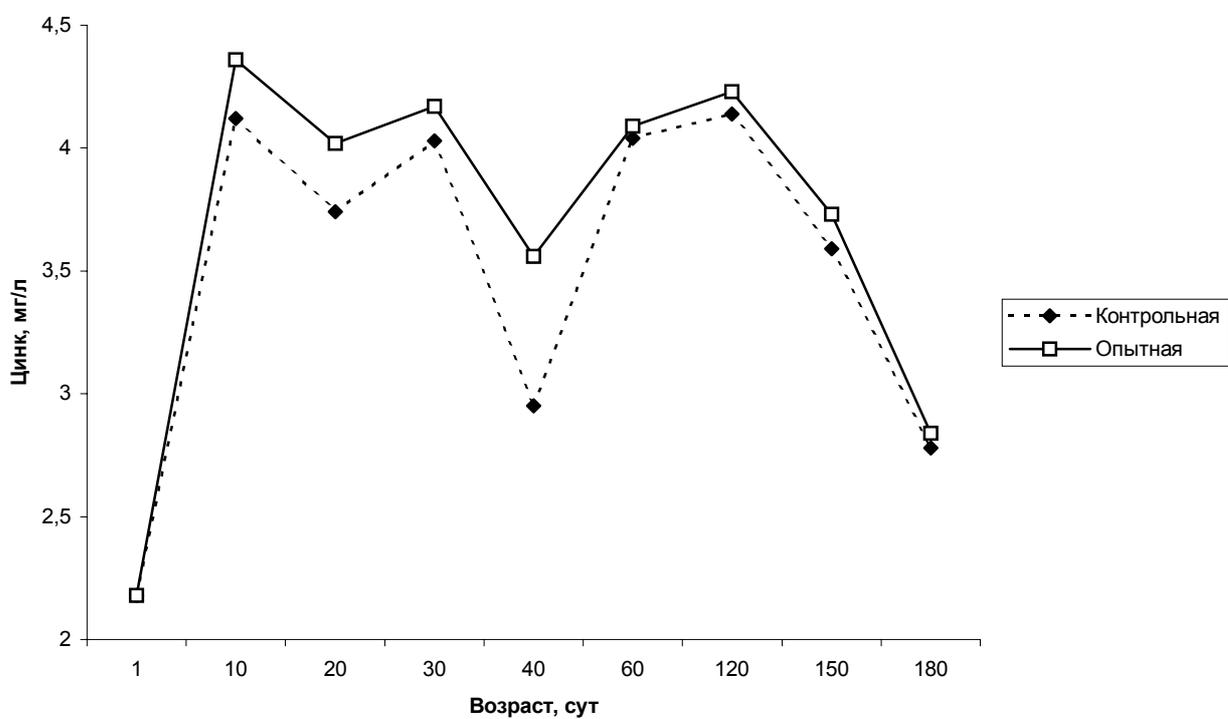


Рис.26 – Содержание цинка в сыворотке крови, мг/л

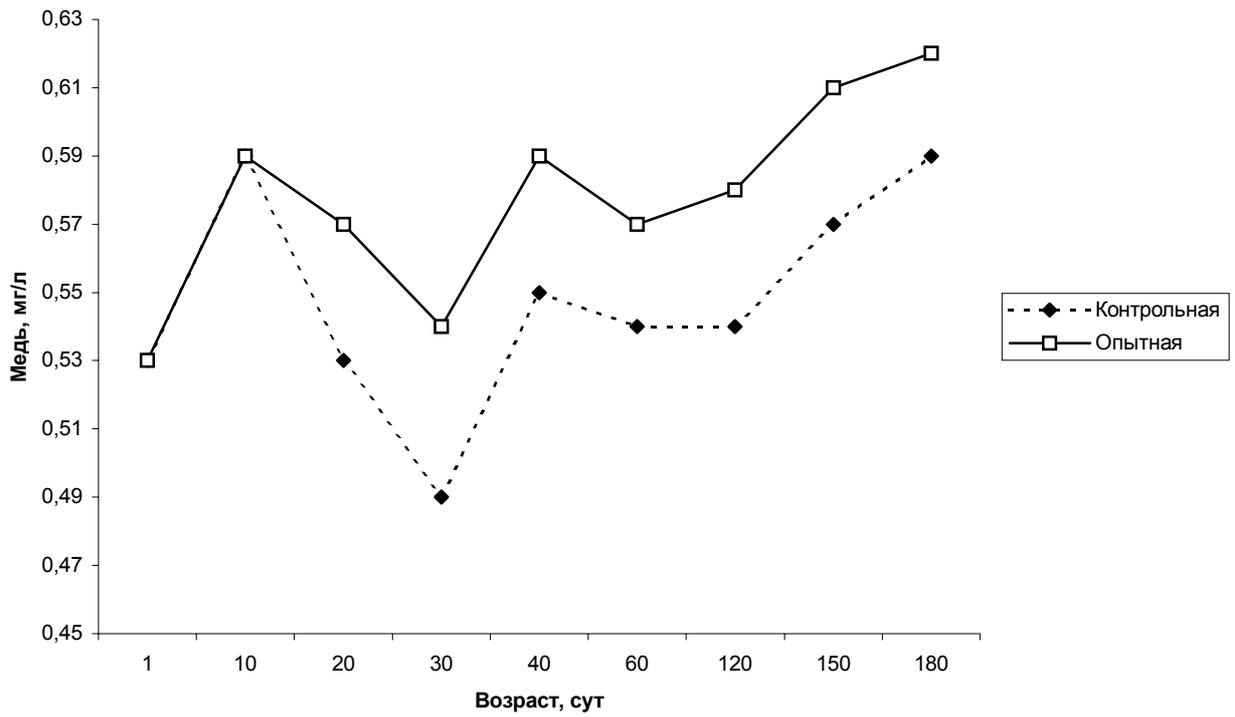


Рис.27 – Содержание меди в сыворотке крови, мг/л

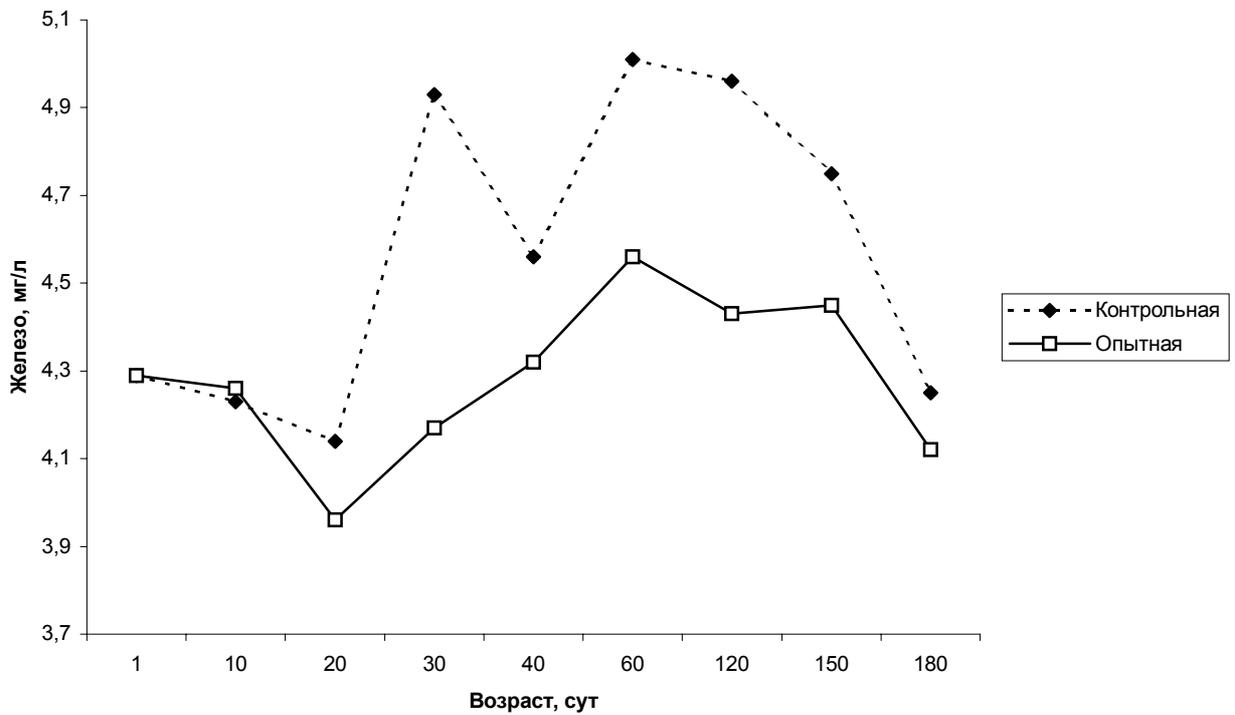


Рис.28 – Содержание железа в сыворотке крови, мг/л

Большое число заболеваний инфекционной природы, сопровождающихся диареей, также подтверждает участие кишечной микрофлоры в водно-солевом обмене и транспорте электролитов (M. Field, M.C. Rao, E.B. Chang, 1989).

Исследования на телятах показали, что введение целлобактерина Б не вносит каких-либо значительных сдвигов в крови телят, в основном на фоне его дачи происходит повышение компонентов, но эти изменения, как правило, недостоверны.

Таблица 7 – Содержание макроэлементов в сыворотке крови телят

Показатель	Группа			
	I(контрольн	II (опытная)	III (опытная)	IV (опытная)
I период				
Кальций, ммоль/л	2,65±0,030	2,72±0,038	2,78±0,048	2,79±0,052
Фосфор, ммоль/л	1,86±0,100	1,90±0,110	1,99±0,09	1,96±0,094
II период				
Кальций, ммоль/ л	2,71±0,027	2,86±0,031	2,95±0,051	2,99±0,039
Фосфор, ммоль/л	1,82±0,11	1,84±0,011	1,92±0,095	1,95±0,088
III период				
Кальций, ммоль/ л	2,78±0,031	2,90±0,027	3,01±0,049	3,12±0,041
Фосфор, ммоль/л	1,80±0,012	1,81±0,15	1,90±0,087	1,93±0,079

2.9 ПОДДЕРЖАНИЕ ПОСТОЯНСТВА АНАЭРОБИОЗА И pH ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Микрофлора кишечника активно участвует в поддержании pH его содержимого. Это достигается за счет продукции анаэробными микроорганизмами летучих жирных кислот и регуляции содержания в просвете кишечника бикарбоната.

Парциальное давление кислорода на поверхности слизистой толстой кишки также является стабильной величиной и составляет 85–100 мм ртутного столба. Эта стабильность анаэробноза в кишечнике, помимо образования углекислого газа кишечной микрофлорой, достигается за счет продукции микроорганизмами короткоцепочечных жирных кислот и их перемещения через слизистую, сопровождающегося связыванием кислорода. Анаэробноз также поддерживается за счет разнообразных процессов анаэробного дыхания, осуществляемых анаэробной микрофлорой за счет использования в качестве конечных акцепторов электронов нитратов, нитритов, сульфатов и сульфитов (Б.А. Шендеров, 1998).

Активная кислотность является индикатором интенсивности и направленности бродильных процессов, связанных с деятельностью микрофлоры. Включение в состав рационов телят целлобактерина в начале исследования незначительно повлияло на концентрацию водородных ионов. В третью де-

каду, в связи с большим потреблением сена и, очевидно, большим выделением слюны, разница была более выражена.

В контрольной группе уровень рН содержимого рубца составлял 6,21, во второй – 6,35, в третьей – 6,41 и в четвертой – 6,44. К концу переходного периода животные опытных групп были более приспособлены к потреблению грубого корма в больших количествах, что усиливало сокообразование и смещение рН в щелочную сторону. Максимальное значение водородного показателя отмечалось в третьей и четвертой группах – 6,73, несколько ниже (6,68) – во второй и (6,40) – в контрольной. Следовательно, наиболее благоприятные условия для функционирования микроорганизмов в рубце животных наблюдались в III и IV группах (рис. 29).

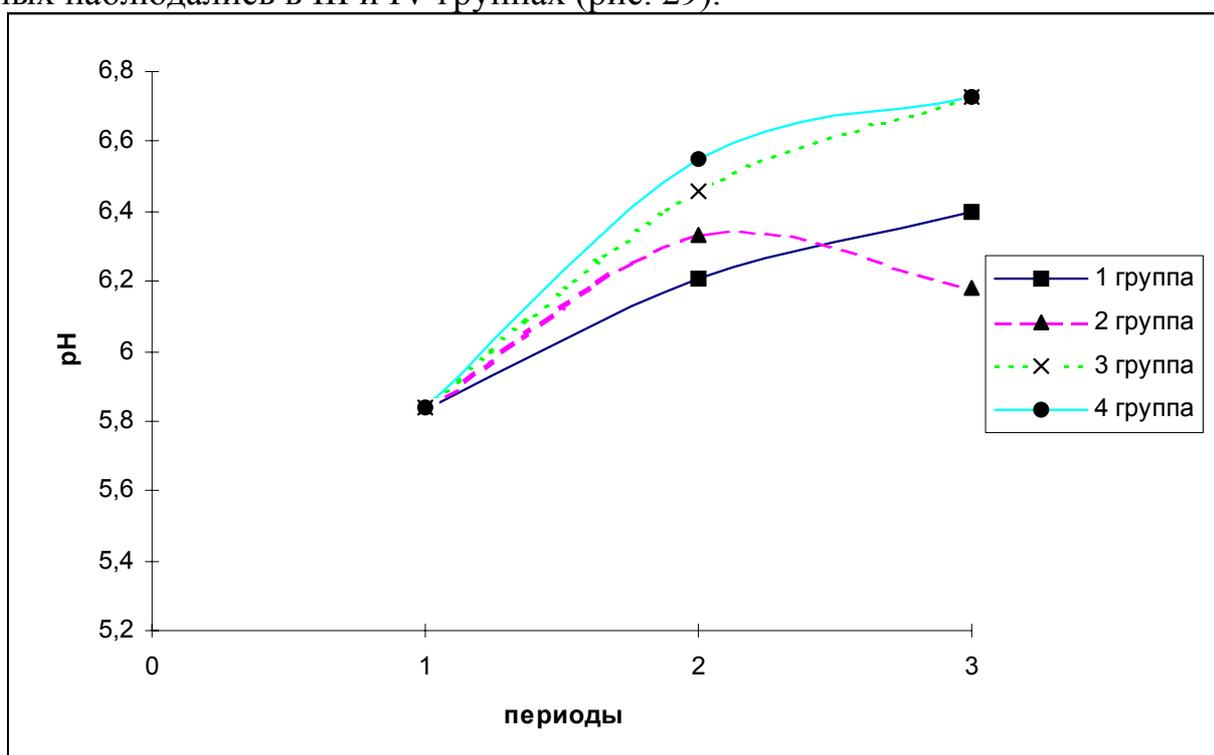


Рис. 29 – Динамика рН содержимого рубца у телят

2.10 ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА НА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА-ХОЗЯИНА

Реакция организма-хозяина на многочисленные микроорганизмы, обитающие на его коже и слизистых, – важнейший компонент иммунологического гомеостаза. Известно, что нормальная микрофлора играет важную роль в формировании иммунокомпетентных органов и тканей макроорганизма, что особенно важно для молодняка животных периода новорожденности и молозивного питания из-за ряда физиологических особенностей их организма, в том числе и особенностей функционирования иммунной системы. Собственные лимфоидные органы новорожденных в процессе эмбриогенеза не достигают своего морфофункционального развития, поэтому у новорожден-

ных телят, поросят, ягнят, козлят имеются физиологические гипопропротеинемия и агамма-глобулинемия, которые для старших возрастов являются патологией и могут быть определены как иммунодефицит. Данное состояние устраняется только своевременной и правильной выпойкой материнского молока. Особенностью иммунного ответа у новорожденных животных является незначительный синтез антител на тимусзависимые антигены, так как у них доминируют незрелые В-клетки, которые способны к синтезу Jg M и Jg A, но не могут продуцировать ни один из подклассов Jg G (E.R. Abney, M.D. Cooper, J.F. Kearney et al., 1978). В этот период отмечается низкая активность Т-лимфоцитов в становлении иммунного ответа. В популяции Т-клеток у новорожденных наблюдается преобладание Т-супрессоров и дефицит Т-хелперов (Л.Н. Фонталин, Л.А. Певницкий, 1978). Наряду с низкой гуморальной и клеточной активностью у новорожденных отмечается и низкая фагоцитарная активность мононуклеарных фагоцитов, которая зависит от комплемента и опсонизирующих антител, и бывает столь невелика, что ее невозможно уловить принятыми способами (Л.Г. Зайцева, Ю.Н. Фаворская, 1980; Т.И. Кудинова, И.Н. Разумовская, Н.К. Матвеева, 1986; А.М. Хохлов, 1996). На этом фоне нормальная кишечная микрофлора выступает у новорожденных животных в качестве первых безопасных индукторов иммунного ответа (I. Kato, T. Yokokura, M. Mutai, 1983).

Ключевым моментом в этом процессе является участие нормофлоры в стимуляции активности макрофагов, направленной в первую очередь на полноту реализации иммунного ответа на слизистой кишечника (G. Perdigon, M.E.N. De Macias, S. Alvarez et al., 1986). Усиление фагоцитарной активности макрофагов, захват и метаболизм ими антигенных субстанций наблюдали при перерольном, подкожном и интраперитонеальном введении живых лакто- и бифидобактерий, супернатантов, убитых культур или фрагментов их стенок (Л.Г. Зайцева, Е.М. Горская, А.А. Ленцнер, Н.М. Шустрова, 1985; И.Б. Шепелева, Н.С. Захарова, Т.Н. Ремова и др., 1985; Y. Morichita, T. Mitsuoka, S. Kaneuchi et al., 1971). Доказательством стимулирующей роли микроорганизмов в отношении фагоцитарной активности служат данные кинематографических исследований, выполненных на безмикробных и конвенциональных животных. Показано, что захват сальмонелл и эшерихий гранулоцитами *in vitro* и *in vivo* имел место в случае, если лейкоциты были взяты от конвенциональных крыс. Гранулоциты от безмикробных животных приближались к микроорганизмам, но были не способны их захватить и переваривать. Предварительная же обработка перитонеальных лейкоцитов, изолированных от безмикробных крыс, эшерихиями или их эндотоксином сопровождалась повышением фагоцитарной активности, продукции перекиси водорода и гексозомонофосфата у этих клеток (N. Ishikawa, M. Onda, K. Hurokawa et al., 1989). Гистологическое и иммунологическое исследование фабрициевой сумки у конвенциональных и безмикробных цыплят в возрасте двух недель позволило выявить слабое развитие этого органа у безмикробных птиц с од-

новременным недоразвитием всей В-лимфоцитарной системы и гуморального иммунитета (Т. Koshikawa, Т. Sasa, J. Asai, 1983).

Нормальная микрофлора является также важнейшим стимулятором пролиферации плазматических клеток. У безмикробных животных в сравнении с конвенциональными не обнаружено различий в количестве Jg M, в сыворотке крови значительно снижен уровень Jg G, отсутствуют плазматические клетки в кишечнике, продуцирующие Jg A. При становлении кишечной микрофлоры в раннем постнатальном онтогенезе происходит инфильтрация собственной пластинки кишечника иммуноцитами, ответственными за синтез Jg M и Jg A (R.I. Mackie, B.A. White, M.P. Bryant, 1991). Jg A является первым классом иммуноглобулинов, который начинает вырабатываться в организме новорожденных в ответ на проникновение антигенов (Л.Б. Газенеон, Т.А. Николаева, Н.И. Романенкова и др., 1980; J. Bienenstock, A.P. Befus, M. Me Pormott, 1981; A. Naukkarienen, K.J. Surjanen, 1986).

У безмикробных животных снижена активность супрессорных макрофагов (Г.И. Подопригора, 1990; Jan-Olaf Gebbers, J.A. Laissue, 1984), естественных клеток-киллеров, снижен антительный ответ к антигенам (Con A, LPS). Имеются сообщения о том, что нормальная микрофлора играет важную роль в индукции гиперчувствительности замедленного типа (Б.А. Шендеров, 1998).

Влияние микрофлоры на иммунную систему четко прослеживается в опытах по деконтаминации кишечника животных путем орального введения им антибиотиков. Оказалось, что этот процесс сопровождается увеличением массы кишечной стенки илеума и толстой кишки и уменьшением размера селезенки и тимуса в первые две недели воздействия антибиотиков (Б.А. Шендеров, 1998). Регулирующее действие нормальной микрофлоры на лимфоидную систему (тимус) подтверждается и тем фактом, что у взрослых безмикробных животных масса тимуса в среднем значительно меньше, чем у конвенциональных (D. Van der Waaij, 1988).

Захват антигенов в толстом кишечнике ведет к миграции иммунокомпетентных лимфоцитов в другие иммунные ткани, связанные со слизистыми бронхов, урогенитального тракта и т.д. Это сопровождается стимуляцией местных систем защиты по всему организму хозяина (R.J. Riedl-Seifert, A. Van Aubel, 1990).

Модуляция иммунологических реакций может осуществляться не только цельными клетками представителей нормальной микрофлоры хозяина, но и их компонентами (бактериальными липополисахаридами, полисахаридами, белками, пептидами и их комплексами с различными веществами) и метаболитами, накапливающимися в культуральной среде (Л.Г. Зайцева, Е.М. Горская, А.А. Ленцнер, Н.М. Шустрова, 1985; Н.И. Сибирякова, 1992; И.Б. Шепелева, Н.С. Захарова, Т.Н. Ремова и др., 1985; Y. Morichita, T. Mitsuoka, S. Kaneuchi et al., 1971).

Церулоплазмин является наиболее сильным антиоксидантом крови, предотвращающим окисление полиеноатов и других соединений, а также участвует в разрушении супероксидного радикала. Этот медьсодержащий металлоэнзим катализирует окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} без образования O_2^* , что подчеркивает его антиоксидантные свойства. Его активность во многом зависит от обеспеченности организма минеральными веществами (Т.С. Кузнецова, 1999; E. Freiden, 1974, 1981). Активность церулоплазмينا плазмы крови гусей опытной группы несколько выше, чем в контроле (рис. 30), что согласуется с данными, полученными по результатам анализа сыворотки крови на предмет содержания в ней основных макро- и микроэлементов.

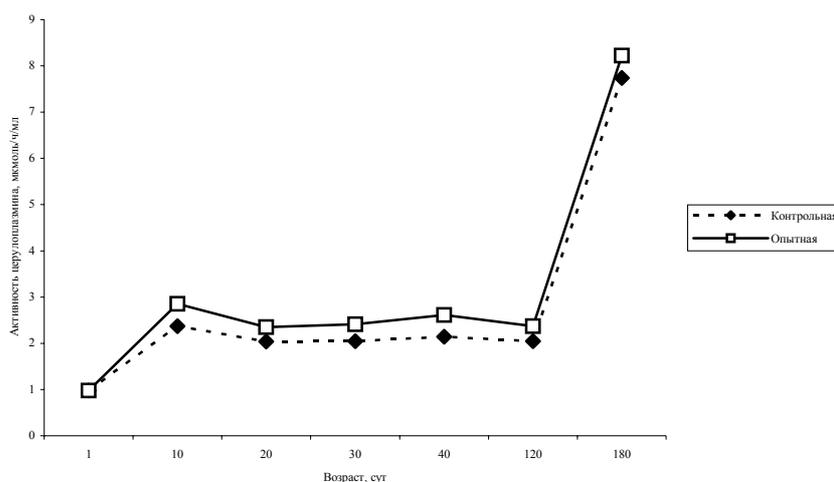


Рис.30 – Активность церулоплазмينا плазмы крови, мкмоль/ч/мл

За весь исследуемый возрастной период количество лейкоцитов в крови гусей опытной группы было ниже, чем в контроле (рис. 31), и поскольку никаких отрицательных моментов влияния лактоамиловорина на организм гусей не выявлено, этот факт, вероятно, может быть расценен, как результат положительного влияния пробиотика на физиолого-биохимический статус организма гусей.

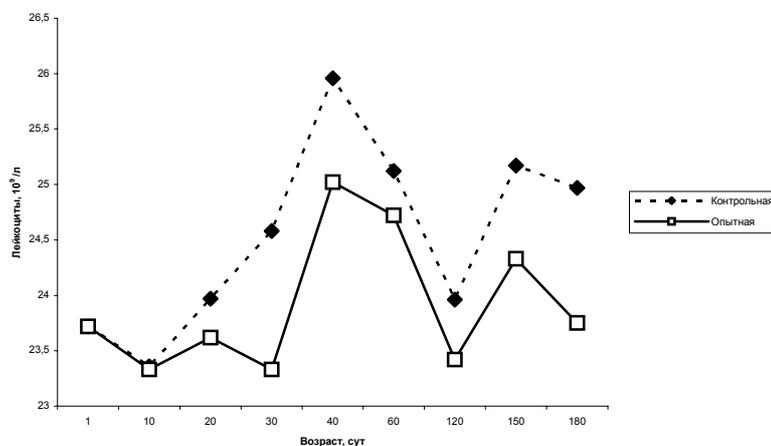


Рис. 31 – Количество лейкоцитов, 10⁹/л

В свою очередь, микробиоценоз кишечника под влиянием лактоамиловорина выступает как первичный “орган” иммунитета, поскольку, поддерживая колонизационную резистентность, первым принимает “удар” патогенной микрофлоры, попадающей в организм извне.

По данным Р.П. Масляно (1987), бактерицидная активность сыворотки крови (БАСК) является интегральным фактором естественной резистентности гуморального типа, свидетельствующим о способности крови к самоочищению, снижение её уровня наблюдается чаще, чем повышение, что характерно в основном для различных стрессовых ситуаций, при нарушении условий кормления, содержания и возникновении заболеваний. Применение лактоамиловорина стимулировало бактерицидную активность сыворотки крови опытных гусей (рис. 32)

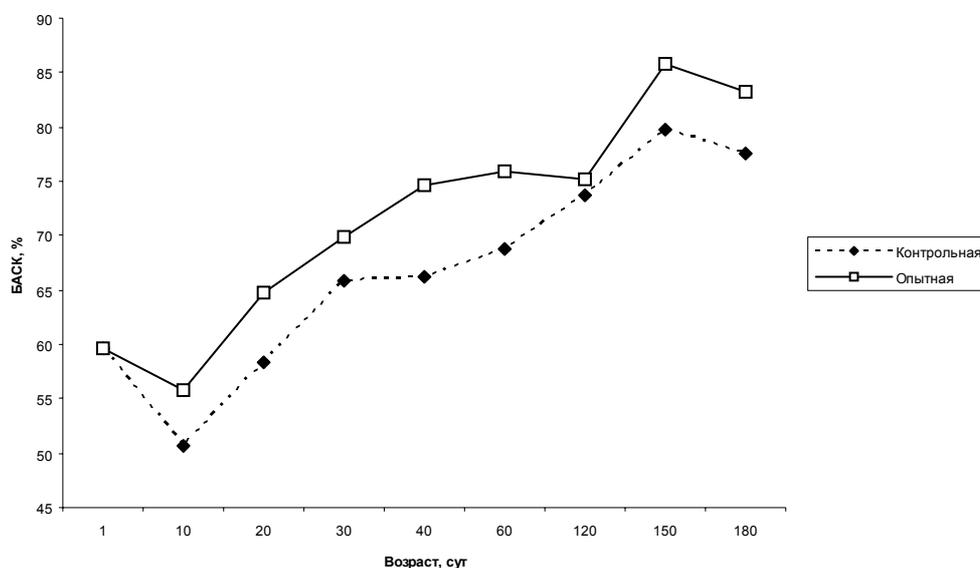


Рис. 32 – Бактерицидная активность сыворотки крови, %

Данные возрастной динамики бактерицидной активности сыворотки крови у гусей обеих групп совпадают с данными, полученными В.Н. Хаустовым (2001) на утках и В.В. Липской (1967) – на гусях, этот автор сообщает, что уровень БАСК у гусей очень отзывчив на различные внешние факторы, например, добавление метионина в рацион повышает бактерицидную активность сыворотки крови на 44–51 %.

Лизоцим относится к одному из важнейших факторов естественной резистентности организма. Его молекула состоит из простой полимерной цепи со 129 последовательно расположенными аминокислотами, связанными между собой дисульфидными мостиками из остатков цистеина, молекулярная масса лизоцима равна 14500, изоэлектрическая точка – 11,1. Нормальное содержание лизоцима в крови на $\frac{3}{4}$ обеспечивается производящими его клетками крови. Пороговая концентрация данного белка в крови – 45–50 мкг/мл. (Р.П. Масляно, 1987). Применение лактоамиловорина позволило увеличить

содержание лизоцима в крови гусей опытной группы, тем самым стимулируя неспецифическую резистентность организма (рис. 33).

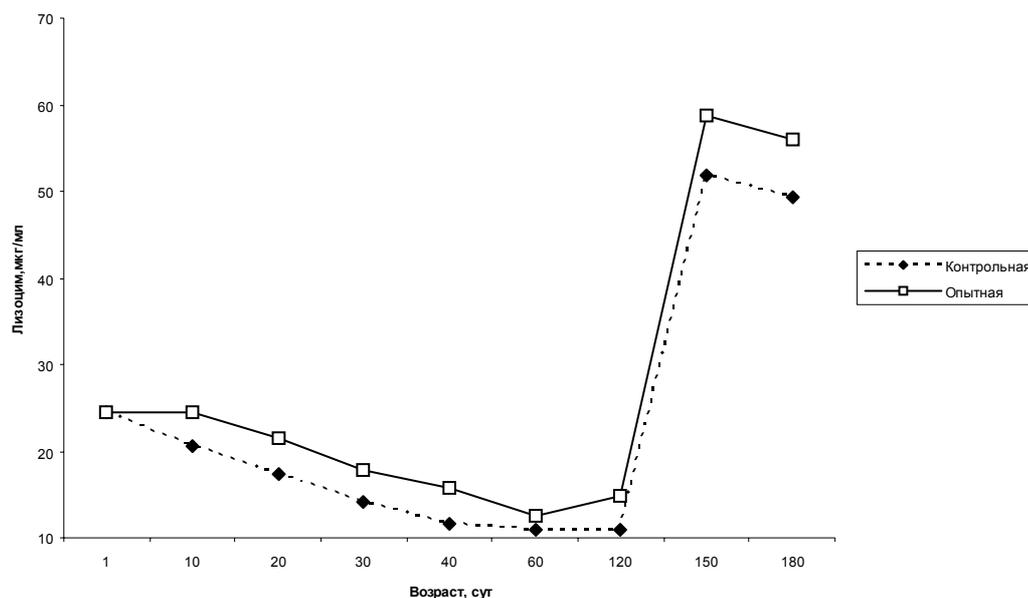


Рис. 33 – Содержание лизоцима в сыворотке крови, мкг/мл

Данные возрастной динамики содержания лизоцима в крови гусей совпадают с данными, полученными В.Н. Хаустовым (2001) на утках, автор указывает, что причина высокого содержания лизоцима в сыворотке крови птиц суточного возраста связана с тем, что лизоцим из остаточного желтка, где он растворен в липидах и находится в неактивном состоянии, всасывается в кровь и переходит в активную форму, а с возрастом уровень лизоцима снижается вследствие рассасывания желточного мешка. Затем его уровень повышается за счет собственного синтеза.

Р.П. Маслянюк (1987) сообщает, что бета-лизин является одной из важных бактерицидных систем сыворотки крови животных, отличающейся термостабильностью и избирательностью в отношении грамположительных бактерий. По своей природе бета-лизин представляет катионный белок. Его молекулярная масса варьирует в пределах 5500–6000. Максимальный бактерицидный эффект отмечается при рН= 5,75–8,0 и ионной силе 0,15–0,20. По мнению автора, бета-лизин имеет тромбоцитарное происхождение. Активность бета-лизина у коров различного возраста составляет 69–75 %, у молодняка КРС – 65–72 %. Применение лактоамиловорина оказывало не столь заметное влияние на активность бета-лизина (рис. 34), как, например, на бактерицидную активность сыворотки крови или содержание лизоцима.

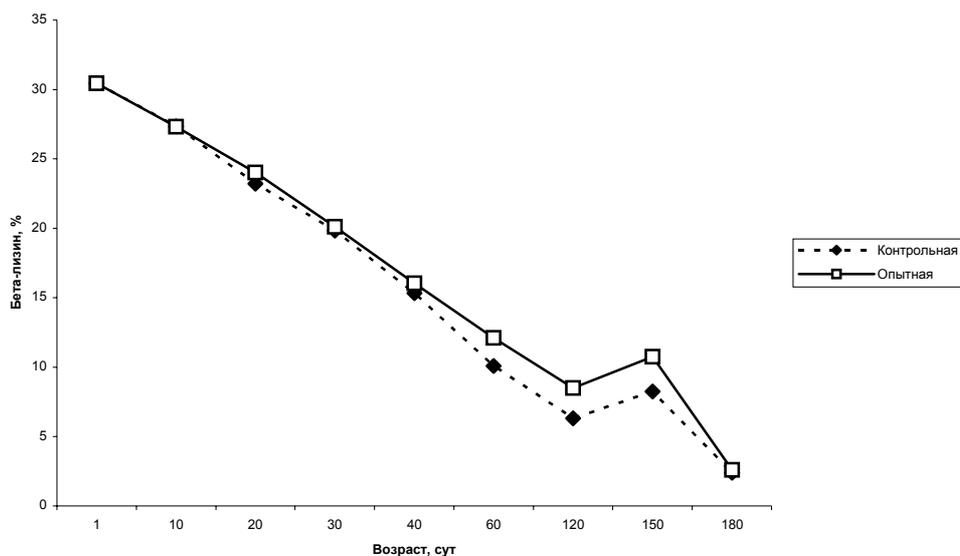


Рис. 34 – Активность бета-лизина сыворотки крови, %

К сожалению, в доступной нам литературе не найдено данных возрастной динамики активности бета-лизина у птиц вообще и у гусей в частности. Поэтому мы можем только констатировать, что с возрастом активность бета-лизина у гусей значительно снижается, однако в то же время содержание лизоцима и бактерицидная активность сыворотки крови с возрастом у гусей повышается, по-видимому, эти процессы каким-то образом связаны между собой и требуют более детального изучения.

Общеизвестным является тот факт, что фракция γ -глобулинов включает в себя самое большое количество иммуноглобулинов по отношению к другим фракциям. Применение лактоамиловорина стимулировало синтез γ -глобулинов, тем самым положительно влияя на иммунный статус организма опытных гусей.

Известно, что различные микроэлементы участвуют в регуляции иммунореактивности. Дефицит цинка нарушает способность Т-клеток пролиферировать в ответ на введение антигенов, ведет к атрофии лимфоидной ткани и др., дефицит железа сопровождается нарушением розеткообразующей функции Т-клеток и ответа на митогены и антигены, подавлением фагоцитоза и др., дефицит меди и селена ведет также к нарушению клеточных иммунных реакций и т.д. Поскольку микрофлора хозяина в значительной степени ответственна за абсорбцию из просвета кишечника перечисленных элементов, очевидно, что кишечный дисбаланс микрофлоры будет сопровождаться нарушениями в минеральном обмене и, как следствие, в иммунологической реактивности организма.

Таким образом, микрофлора хозяина имеет не только прямое, но и опосредованное влияние на его иммунологический статус.

2.11 ДЕТОКСИКАЦИЯ ЭКЗОГЕННЫХ И ЭНДОГЕННЫХ ПОЛЛЮТАНТОВ

Микрофлора пищеварительного тракта является одним из главных механизмов защиты макроорганизма от потенциально токсигенных соединений, поступающих в организм с пищей, водой, воздухом или образующихся эндогенно (Б.А. Шендеров, 1987). При этом если в печени процессы детоксикации протекают при участии кислорода и осуществляются преимущественно за счет окислительных реакций, то аналогичные процессы в кишечнике протекают в анаэробных условиях преимущественно за счет гидролитических и восстановительных реакций, осуществляемых нормальной микрофлорой. Процесс детоксикации с участием нормальной микрофлоры идет по нескольким направлениям: биотрансформация с образованием нетоксичных конечных продуктов; микробная трансформация, сопровождающаяся образованием метаболитов, подвергающихся быстрой деструкции в печени; изменение полярности соединений таким образом, что изменяется скорость их экскреции в окружающую среду или транслокации из крови в просвет кишечника и мочевыделительную систему; непосредственная сорбция кишечной микрофлорой токсических продуктов. Доказана и антимуtagenная роль нормальной микрофлоры (Б.А. Шендеров, 1987; I. Rowland, 1995).

Конкретные примеры способности анаэробных микроорганизмов пищеварительного тракта гидролизовать сульфаматы, амиды, нитраты, дегалогенировать ДДТ, редуцировать альдегиды, алкоголи, восстанавливать нитрозамин являются свидетельством безусловной роли кишечной микрофлоры в метаболизме и детоксикации многих ксенобиотиков (B.R. Goldin, S.L. Gorbach, 1989; I. Rowland, 1995). Обзор данных об участии кишечной микрофлоры в детоксикации азокрасителей, солей тяжелых металлов, различных мутагенов, нитратов, сульфосодержащих соединений и других ксенобиотиков, а также метаболизме эндогенно образующихся желчных кислот, стероидных гормонов и т.д. представлен в работах (B.R. Goldin, S.L. Gorbach, 1989; I. Rowland, 1995). Установлено, что бактерии и простейшие пищеварительного тракта жвачных животных способны активно инактивировать афлотоксины, микроорганизмы фекалий крыс, коров и свиней - микотоксины, различные токсины растительного происхождения (K.M. Kiessling, H. Pertersen, K. Sandholm, M. Olsen, 1984; S.P Swanson, C. Helaszek, W.B. Buck et al., 1988).

Кишечные микроорганизмы способны к метаболизации многих лекарственных препаратов. Ферменты, участвующие в этих процессах, относятся к гидролазам, редуктазам, лиазам и трансферазам (J. Lindenbaum, 1986; L. Yang, T. Akao, K. Kobashi, M. Hattory, 1996).

2.12 МОРФОКИНЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

О том, что применение лактоамиловорина не оказывает отрицательного влияния на анатомические характеристики тела и внутренних органов гусей, указывают данные относительной массы тимуса, сумки Фабрициуса и селезёнки, а также результаты анатомической разделки тушек, следует также отметить, что физиолого-биохимические характеристики гусей опытной группы по своим коррелятивным связям не отличались от таковых в контроле, следовательно, применение его при выращивании гусей на мясо, можно считать абсолютно безвредным.

К первичным или центральным лимфоидным органам у птиц и, в частности, гусей относятся: эмбриональный желточный мешок, костный мозг, тимус и фабрициева сумка (бурса Фабрициуса), а ко вторичным, или периферическим, органам относятся селезёнка, лимфоидные узелки слепых отростков, гардерова железа, фарингиальные скопления лимфоидных элементов в подслизистой оболочке дыхательных путей и лимфоидные образования кишечника. У взрослых птиц в связи с атрофией тимуса и фабрициевой сумки, функции, которые выполняли эти органы, очевидно, в определенной степени реализуются вторичными лимфоидными органами. Поэтому мы сочли интересным изучить динамику возрастных изменений абсолютной и относительной масс тимуса, бursы Фабрициуса и селезенки в контрольной и опытной группах гусей.

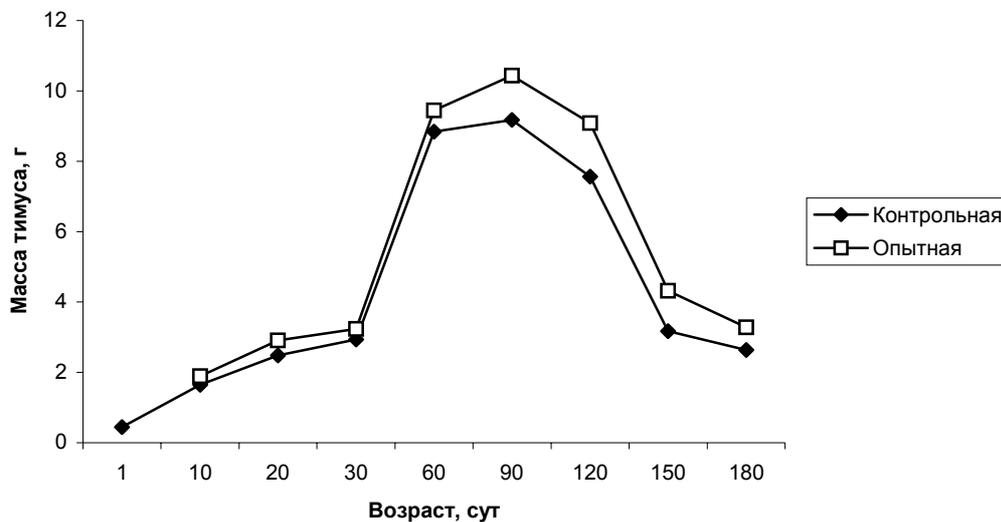


Рис.35 – Абсолютная масса тимуса, г

Тимус у гусей располагается с правого и левого боков шеи по ходу яремной вены и блуждающего нерва, в виде тяжей, которые имеют по несколько овальных долей. Краниальный конец тимуса достигает уровня 9-12 позвонка, а каудальный находится на уровне плечевых суставов, отделённый небольшим количеством рыхлой соединительной ткани от межключичного

воздушного мешка. Консистенция у тимуса достаточно плотная, а цвет грязно-розовый.

Динамика абсолютной массы тимуса представлена на рис.35. Анализ данных свидетельствует о том, что с возрастом в обеих группах масса вилочковой железы заметно изменяется. С суточного до 90-дневного возраста масса тимуса возрастает, как в контрольной, так и в опытной группах, а в дальнейшем снижается, однако сам орган к 180-дневному возрасту не исчезает.

Сравнительный анализ динамики масс тимуса между группами показывает, что абсолютная масса вилочковой железы у гусей опытной группы превышала таковой показатель в контрольной. Однако следует отметить, что статистически достоверные различия между группами наблюдались в возрасте 10, 20, 30, 60 и 90 дней, когда масса тимуса гусей опытной группы была выше на 14,6; 17,3; 10,2; 6,9 и 13,7 % соответственно, чем этот же показатель в контрольной группе.

Однако, на наш взгляд, абсолютная масса тимуса или какого-либо другого органа, – недостаточно объективный критерий оценки различий между опытной и контрольной группами гусей, ведь абсолютная масса живой птицы также имела различия. По нашему мнению, более объективным показателем является относительная масса, т.е. масса органа по отношению к массе тела, выраженная в процентах.

Динамика относительной массы тимуса гусей обеих групп представлена в таблице 8. Так, было отмечено, что относительная масса тимуса, с возрастом, подвергается существенным изменениям, как в опытной, так и в контрольной группах. Своё максимальное значение она принимает в возрасте 10 дней – 0,72 %, в это время относительная масса вилочковой железы в обеих группах одинакова. В дальнейшем отмечалось постепенное снижение величины этого показателя. Следует отметить, что на протяжении всего периода исследований не было выявлено каких-либо значительных отклонений массы тимуса между группами.

Таблица 8 – Относительная масса тимуса гусей, %

Возраст (сут)	Группа	
	Контрольная	Опытная
1	0,41	
10	0,72	0,72
20	0,43	0,37
30	0,22	0,21
60	0,25	0,23
90	0,24	0,23
120	0,18	0,17
150	0,07	0,08
180	0,06	0,06

Сумка Фабрициуса или бурса – это лимфоидный орган, который специфичен и характерен только для птиц. Он представляет собой слепой, складчатый, напоминающий сумку или мешок, орган, который прикрепляется к дорсальной поверхности клоаки, являясь её дивертикулом.

Динамика абсолютной массы сумки Фабрициуса у гусей опытной и контрольной группы представлена на рисунке 36.

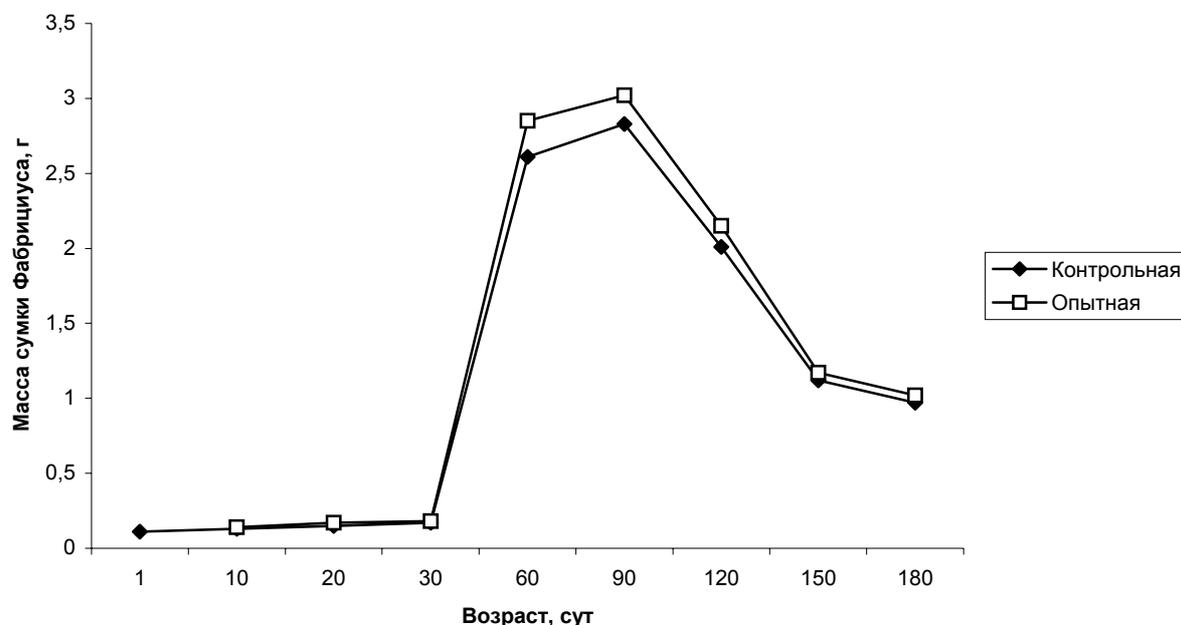


Рис.36 – Абсолютная масса сумки Фабрициуса, г

Данные свидетельствуют, что с суточного ($0,11 \pm 0,003$ г) к 90-дневному возрасту масса бурсы постоянно возрастает, увеличиваясь в 25,7 раза в контрольной и в 27,5 раза в опытной группах, достигая своего максимального значения в обеих группах, за весь исследуемый период онтогенеза. В дальнейшем отмечалось снижение абсолютной массы сумки Фабрициуса, однако сам орган к 180-дневному возрасту не исчезал. Во все исследуемые возрастные периоды бурса гусей опытной группы была тяжелее, чем контрольной группы, однако статистически достоверные различия отмечались в возрасте 10, 20, 60 и 90 дней, когда абсолютная масса сумки Фабрициуса опытной птицы была выше на 7,7; 13,3; 9,2 и 6,7 %, чем этот же показатель в контрольной группе.

При изучении возрастной динамики относительной массы сумки Фабрициуса, представленной в таблице 9, было отмечено, что этот показатель изменяется волнообразно, так с суточного до 30-дневного возраста в контрольной группе относительная масса бурсы уменьшилась в 8 раз, а в опытной – в 8,7 раза, однако в 60-дневном возрасте наблюдалось некоторое повышение относительной массы сумки Фабрициуса в контрольной группе в 5,6 раза и в опытной в 5,8 раза относительно данного показателя в 30-дневном возрасте.

Таблица 9 – Относительная масса сумки Фабрициуса, %

Возраст (сут)	Группа	
	Контрольная	Опытная
1	0,1035	
10	0,056	0,053
20	0,026	0,022
30	0,013	0,012
60	0,073	0,070
90	0,073	0,066
120	0,047	0,041
150	0,024	0,022
180	0,020	0,019

Следует отметить, что относительная масса бурсы в контрольной группе, с 60 до 90-дневного возраста не изменялась, тогда как в опытной группе наблюдалось некоторое снижение величины данного показателя. В дальнейшем наблюдалось постепенное уменьшение относительной массы бурсы, как в опытной, так и в контрольной группах, достигая своего минимального значения в возрасте 180 дней. За весь исследуемый период онтогенеза каких-либо значительных различий между птицей контрольной и опытной групп по относительной массе сумки Фабрициуса не выявлено.

Селезенка у гусей располагается в правом подреберье, данный орган имеет овальную, немного сплюсненную форму. Цвет селезенки колеблется от красно-белого до красно-коричневого, а сам орган окружен соединительнотканной капсулой, которая состоит из двух слоёв, наружный слой является продолжением серозной оболочки брюшины, а внутренний состоит из волокнистой ткани с эластическими и гладкими мышечными клетками.

Возрастная динамика абсолютной массы селезенки гусей обеих групп представлена на рис.37. На протяжении всего исследуемого периода онтогенеза, масса данного органа постоянно увеличивается, так, в контрольной группе с суточного к 180-дневному возрасту селезенка увеличила свой вес в 50,64 раза и в опытной группе – в 51,03 раза. Следует отметить, что во все возрастные периоды абсолютная масса селезенки гусей опытной группы была несколько выше, чем этот же показатель в контрольной группе, однако статистически достоверные различия наблюдались лишь в возрасте 10 и 30 дней, когда разница составляла 14,8 и 4,1 %.

Аналогично исследованиям, проведенным на тимусе и сумке Фабрициуса, была рассчитана относительная масса селезенки, т.е. масса селезенки по отношению к живой массе тела гусей, выраженная в процентах. Данные представлены в таблице 10. Максимальное значение масса селезенки имеет в возрасте 20 дней, затем наблюдается постепенное снижение величины данного показателя до 150-дневного возраста и некоторое увеличение к возрасту

180 дней. Данные изменения проходили параллельно, как в опытной, так и в контрольной группах, однако следует отметить, что начиная с 20-дневного возраста относительная масса селезенки гусей контрольной группы несколько превосходила таковую гусей опытной группы.

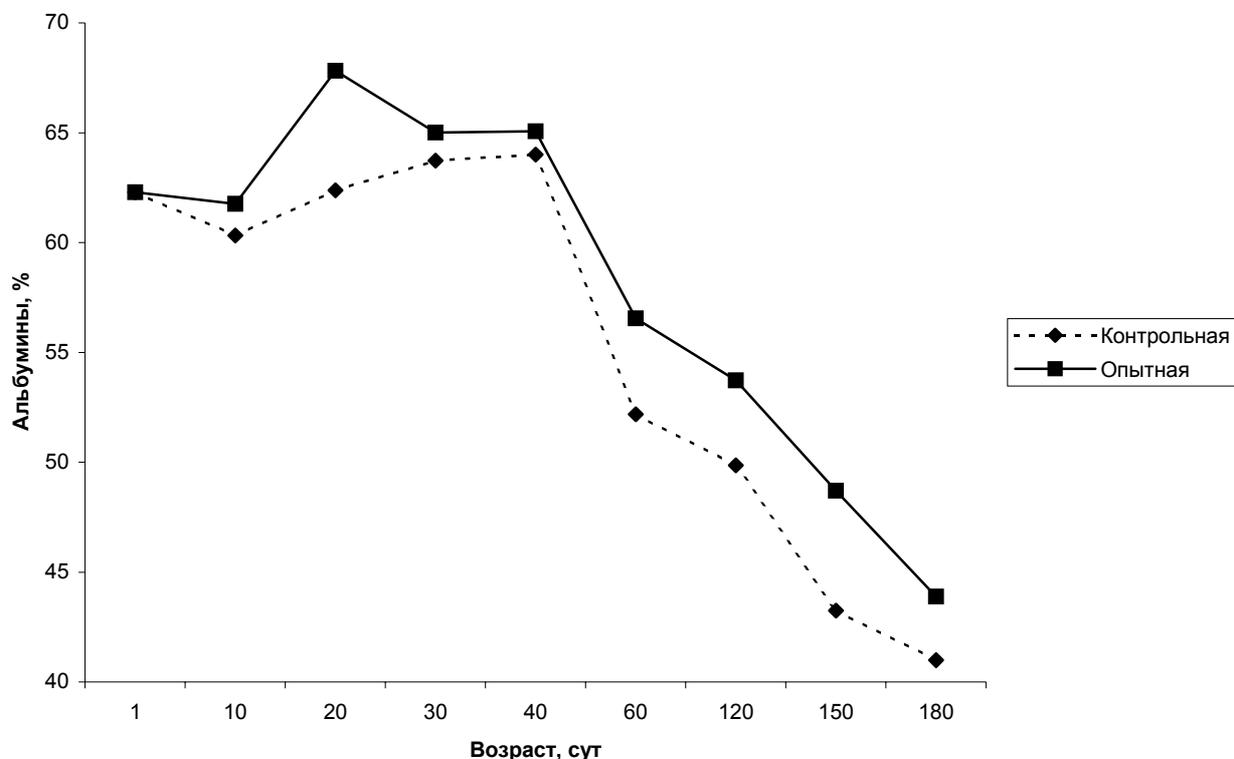


Рис. 37 – Абсолютная масса селезенки гусей, г

Таблица 10 – Относительная масса селезенки гусей, %

Возраст (сут)	Группа	
	Контрольная	Опытная
1	0,0734	
10	0,1169	0,1179
20	0,1700	0,1327
30	0,111	0,098
60	0,085	0,076
90	0,084	0,073
120	0,083	0,068
150	0,079	0,068
180	0,082	0,073

Сравнение 88 анатомических и физиологических параметров у конвенциональных, SPF и безмикробных животных показало, что действие микрофлоры наиболее существенно отразилось на анатомической структуре и не-

которых функциях желудочно-кишечного тракта. Так, общая поверхность кишечника у животных различных видов, полностью лишенных микроорганизмов, на 10-30 % меньше, чем у конвенциональных особей. Собственная пластинка стенки тонкой кишки у безмикробных животных истончена за счет снижения числа клеточных элементов и гидратации тканей. В отсутствие микроорганизмов процесс обновления поверхностного эпителия резко замедлен, снижена митотическая активность энтероцитов и скорость их миграции по микроворсинкам. Соответственно средний возраст эпителиальных клеток увеличивается у безмикробных животных (G.D. Abrams, 1977; M. Alam, 1995; Jan-Olaf Gebbers, J.A. Laissue, 1984; J.M. Miller, C.D. Smith, 1981; A. Uribe, E. Jaramillo, T. Midtvedt, 1990). Недавно была установлена взаимосвязь повышенной скорости обновления эпителия кишечника конвенциональных животных с количеством образующихся в просвете кишечника свободных форм желчных кислот (M. Komai, S. Kimura, 1994).

Введение безмикробным животным холевой кислоты ускоряет обновление эпителия до уровня обычных животных (R. Ranken, R. Wilson, P. Vealmer, 1971). В радиоавтографических исследованиях, проведенных Е.М. Горской и А.Ю. Юлдашевым (Е.М. Горская, А.Ю. Юлдашев, 1986) на безмикробных крысах и крысах, ассоциированных лактобактериями, показано, что и лактобактерии меняют физиологическую активность эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, вызывая ускорение продвижения эпителиоцитов с крипты на ворсинку.

Важным отличием в анатомической структуре кишечника безмикробных крыс является повышение содержания в толстой кишке Goblet - клеток, ответственных за продукцию муцина (H.A. Gordon, L. Pesti, 1971). Присутствие микроорганизмов заметно изменяет морфометрию двенадцатиперстной и тощей кишок. Это прежде всего касается количества и размеров крипт и ворсинок (J.C. Meslin, E. Sacquet, 1984; J.M. Miller, C.D. Smith, 1981). Величина подвздошной кишки и содержание в ней эпителиальных клеток у конвенциональных животных заметно больше, чем у безмикробных (J.C. Meslin, 1987). Большинство безмикробных животных, особенно грызунов, имеет резко увеличенную слепую кишку (H. Iwai, 1973), чего не отмечается у безмикробных птиц (J.I. Okumura, M. Furuse, 1990), для которых характерно повышение основного обмена и температуры тела по сравнению с птицами, кишечник которых заселен микроорганизмами. Оральное назначение конвенциональным крысам различных антибиотиков сопровождается изменением состава кишечной микрофлоры и резким увеличением слепой кишки (И.З. Зельцер, 1988).

Присутствие в желудочно-кишечном тракте микроорганизмов стимулирует перистальтику тонкого и толстого кишечника, опорожнение желудка, сокращает транзитное время для пищи (S.P. Bordello, 1984; H.A. Gordon, L. Pesti, 1971). В норме скорость транзита через проксимальный отдел тонкой кишки измеряется минутами, транзит через толстый кишечник требует 24–48

часов. У безмикробных взрослых мышей время, требуемое для прохождения орально введенных индикаторных субстанций через двенадцатиперстную, тощую и подвздошную кишки, было в 1,7 раза больше, чем у конвенциональных животных (Н. Nakamura, Т. Matsuzawa, 1972). В основе воздействия микроорганизмов на моторную функцию кишечника лежат различные механизмы: продукция бактериями соединений, стимулирующих образование или ингибирование веществ, влияющих на нейромышечную систему кишечника (брадикардин) (Т. Minesita, К. Hirota, S. Matsumura et al., 1974), образование микробных простагландинов, изменение метаболизма желчных кислот (S.P. Bordello, 1984). Исследования с безмикробными мышами и курами показали наличие у них более высоких концентраций серотонина по сравнению с конвенциональными (М. Alam, 1995; А.В. Phillips, 1984). Это дало основание предполагать, что кишечная микрофлора ингибирует синтез серотонина за счет образования аминов (типа гистамина) или же происходит блокирование веществами микробной природы тканевых рецепторов.

У безмикробных животных отмечается снижение гемопоэтической функции, что проявляется в падении числа лейкоцитов и лимфоцитов в крови. У подобных животных изменены размеры и функции надпочечников, поджелудочной железы (И.Б. Куваева, 1976; Н.А. Gordon, L. Pesti, 1971), вес щитовидной железы (L. Nugon-Bandon, O. Lzylit, P. Raibaund, 1983), яичников (B.S. Wostmann, D.L. Snyder, M. Johnson, 1990), гипофиза (O-S. Kwon, T. Ohkubo, M. Yamamura, Y. Suzuki, 1992).

Радиоиммунным методом была исследована гастро-кишечно-панкреатическая эндокринная система безмикробных и конвенциональных животных. Установлено, что у безмикробных крыс концентрация инсулина и гастрин в плазме и тканях были заметно ниже, чем у животных с нормальной кишечной микрофлорой (М. Ukai, К. Okumura, Т. Itatsu, М. Ito, 1979). У безмикробных животных снижен объем выделяемой суточной мочи, в то время как объем фекалий в 2–4 раза превышает таковой конвенциональных животных, что происходит из-за большего содержания в них воды (Ю.Б. Степанчук, 1994).

В экспериментах на мышах показано, что наибольшая продолжительность жизни (127,5 недель) была у животных, находящихся на ограниченной диете, кишечник которых был заселен ассоциацией из 11 видов микроорганизмов. Срок жизни безмикробных мышей, находящихся на неограниченной диете был наименьшим (71,6 недели) (S. Tazume, K. Umehora, H. Matsuzama et al., 1993). Безмикробные мыши характеризовались более низкой репродуктивной способностью по сравнению с конвенциональными животными (К. Umehara, S. Tasume, K. Hashimoto, S. Sasaki, 1991).

В 180-дневном возрасте был проведен контрольный убой птицы и анатомическая разделка (табл.11). Масса потрошенной тушки из опытной группы была выше на 13,07 %, масса съедобных частей – на 11,73 %, масса мышц – на 13,29 % и масса костей – на 14,03 %, чем эти же показатели в контроль-

ной группе. Следует отметить, что убойный выход, так же как и относительные величины вышеперечисленных показателей, существенно не изменились. Следовательно, применение данного пробиотика достоверно не влияет на анатомические характеристики отдельных органов и составных частей тушки, а причиной повышения абсолютных масс потрошенной тушки, съедобных частей, мышц и костей является повышение живой массы гусей за счет большего потребления корма и лучшего усвоения его основных питательных веществ, за исключением липидов, которые усваивались птицей опытной группы несколько хуже.

Таблица 11 – Результаты анатомической разделки тушек гусей

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Живая масса, г	4827,6±10,6	5432,7±14,6*
Масса потрошенной тушки, г*	3060,7±12,9	3460,6±14,3*
Убойный выход, %	63,4	63,7
Масса съедобных частей, г**	2693,8±13,7	3009,7±15,4*
Отношение массы съедобных частей к живой массе, %	55,8	55,4
Масса мышц, г	1564,0±17,3	1771,9±11,2*
Отношение массы мышц к массе потрошенной тушки, %	51,1	51,2
Масса костей, г	716,2±2,5	816,7±5,8*
Отношение массы костей к массе потрошенной тушки, %	23,4	23,6

*без крови, пера, головы, ног, крыльев, половых органов, желудочно-кишечного тракта, кроме мышечного желудка, без кутикулы

**мышцы, печень, сердце, мышечный желудок, почки, легкие, кожа, подкожный и внутренний жир

Изменение живой массы животного в процессе развития является одним из основных показателей влияния факторов внешней среды на его организм. Обоснование к широкому использованию целлобактерина Б должно основываться на изучении его действия на потребление корма, характер пищеварения и интенсивность роста животных. В связи с этим на данном этапе наши исследования были направлены на изучение зависимости роста телят от применения различных доз целлобактерина в различные возрастные периоды (табл. 12).

Результаты потребления кормов показали, что в начальный период опыта, телята были недостаточно подготовлены к потреблению и усвоению питательных веществ растительных кормов. В связи с этим прирост живой

массы между группами не различался ($p>0,05$) и составлял 531–539 граммов (рис. 38).

Таблица 12 – Динамика живой массы и среднесуточных приростов у подопытных телят

Период опыта, декада	Группша							
	I (контрольная)		II (опытная)		III (опытная)		IV (опытная)	
	живая масса, кг	ср. сут. прирост, г	живая масса, кг	ср. сут. прирост, г	живая масса, кг	ср. сут. при- рост, г	живая масса, кг	ср. сут. при- рост, г
Начало опыта	46,6± 1,6	-	47,0± 1,8	-	46,0± 1,1	-	48,4± 1,9	-
1	51,97± 1,8	537± 35	52,45± 2,3	535± 38	51,39± 1,7	539± 32	53,71± 2,2	531± 31
2	57,37± 2,2	540± 39	58,04± 2,2	559± 36	57,1± 1,8	571± 34	59,44± 2,2	573± 30
3	62,78± 2,1	541± 3,8	63,96± 2,3	592± 39	63,25± 2,0	615± 3,8	65,69± 2,4	625± 33
4	68,46± 2,4	568± 41	70,27± 2,4	631± 42	69,87± 2,0	662± 38	72,44± 2,3	675± 33
5	74,28± 2,3	582± 40	76,57± 2,5	630± 44	76,58± 2,0	671± 37	79,14± 2,4	670±34
6	80,08± 2,4	580± 42	82,87± 2,5	630± 44	83,28± 2,3	670±41	85,84± 2,5	670±33
За 60 дней	33,48	558,0	35,77	596,2	37,28	621,3	37,44	624,0
% к контро-	100		106,8		111,4		111,8	

Во вторую декаду опыта большее потребление сена, более благоприятные условия в преджелудках и соответственно лучшее усвоение питательных веществ оказали положительное влияние на рост телят. Среднесуточные приросты живой массы в опытных группах были на 3,51–6,11% ($p<0,05$) выше, чем в контрольной.

В конце третьей декады прирост массы тела опытных телят достоверно отличался от показателя контрольных и составлял во II группе 592 г, в III–615 г, в IV – 625 г против 541 г в контроле.

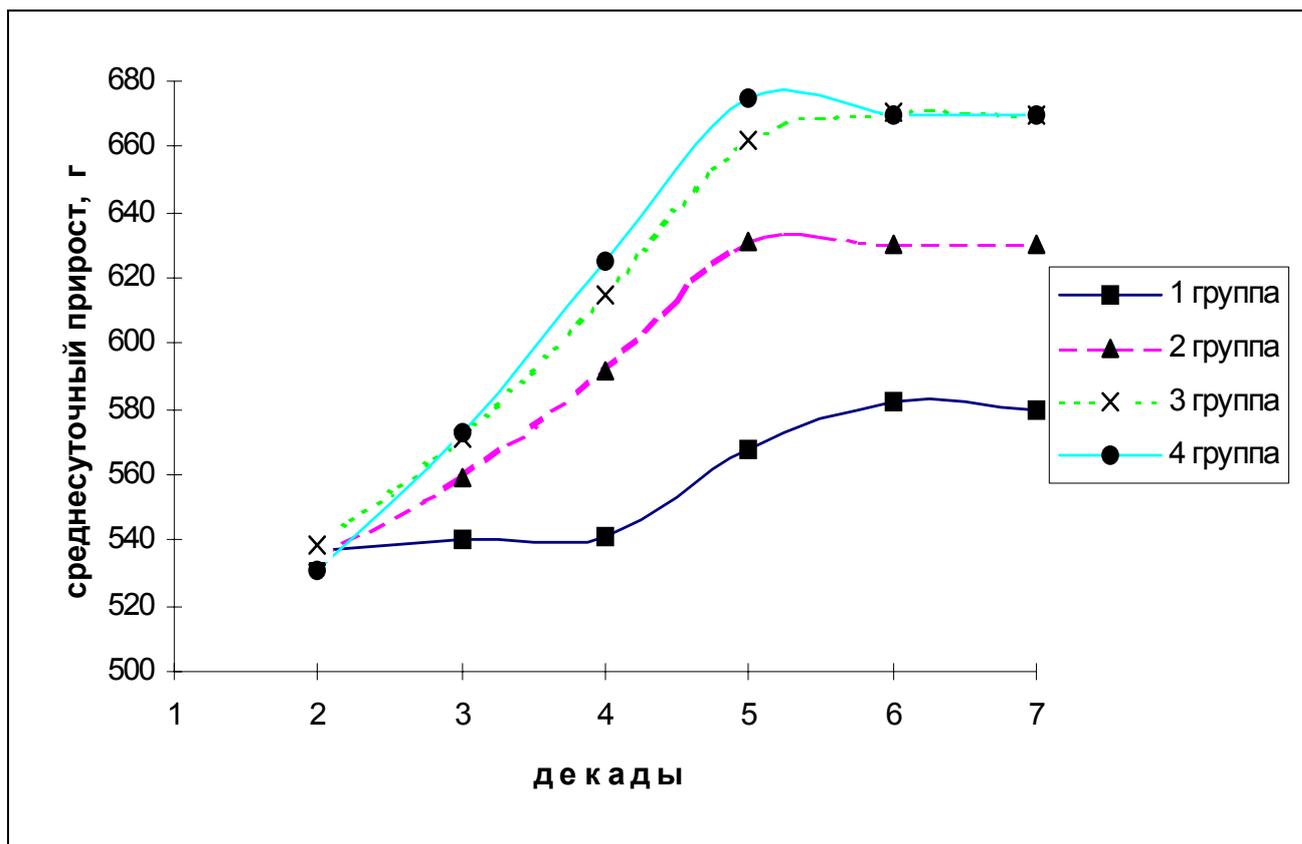


Рис. 38 – Динамика среднесуточных приростов живой массы телят

В четвертую декаду разница была более выражена и составляла 11,09% ($p < 0,05$) во II группе, 16,55% ($p < 0,05$) – в III и 18,83% ($p < 0,05$) – в IV. При следующем взвешивании было установлено, что разница по живой массе между контрольной и опытными группами уменьшилась, а среднесуточные приросты в контрольной группе были ниже, чем во II, III и IV группах уже соответственно на 8,24; 15,29 и 15,12%. В заключительный период закономерность повторилась. Прирост живой массы за сутки в контрольной группе составил 580 г, а во II, III и IV - соответственно на 8,62; 15,52 и 15,52% выше.

Анализ динамики живой массы телят свидетельствует, что эффективность применения пробиотика особенно ярко проявилась в четвертую декаду исследования в возрасте животных около 70 дней. Наибольший прирост (675 г) был отмечен в четвертой группе, где доза целлюлобактерина составляла 0,4 г на 1 кг живой массы. Последующие взвешивания животных показали, что эффект от применения целлюлобактерина Б в дозах 0,3 и 0,4 г на 1 кг живой массы не различается.

В целом за учетный период среднесуточные приросты живой массы в опытных группах были выше контрольной на 6,8; 11,4 и 11,8% соответственно. К концу опыта телята контрольной группы весили 80,08 кг, опытных – от 82,87 до 85,84 кг.

Таким образом, изменение интенсивности роста телят свидетельствует, что добавка к рациону целлюлобактерина способствовала более раннему при-

учению опытных животных к потреблению и усвоению питательных веществ грубого корма.

2.13 МИКРОФЛОРА ХОЗЯИНА КАК РЕЗЕРВУАР ХРОМОСОМНЫХ И ПЛАЗМИДНЫХ ГЕНОВ

Исходя из того, что в кишечнике животных и человека присутствует более 400 видов бактерий, а их количество достигает 12–13 lg клеток на 1 г содержимого. Б. А. Шендеровым (Б.А. Шендеров, 1998) подсчитано, что в 1 г содержимого толстой кишки содержится до $12-10^{20}$ нуклеотидных пар, или более $12-10^{17}$ генов.

На моделях энтеробактерий (Д.Г. Кудлай, 1991; Д.Г. Кудлай, 1969; А.П. Пехов, 1973; Б.А. Шендеров, 1975), молочнокислых бактерий (М.В. Тюрин, 1990; W.E. Sandine, 1987), бактероидов (А.А. Saliers, N.D. Shoemaker, E.P. Guthrie, 1987) и других микроорганизмов показано, что высокая адаптационная способность микробных популяций обусловлена не только мутационными процессами с последующей селекцией возникающих генетических вариантов, но и рекомбинациями. Благодаря этому, способность микроорганизмов приспособливаться к постоянно меняющимся условиям жизни многократно увеличивается (B.L. Jacobsen, E. Brockmann, C. Hertel et al., 1996; L. Morelli, F. Lucchini, C. Cesena et al., 1996).

В бактериальных клетках переход генов из хромосомного в плазмидное состояние происходит довольно часто. В достаточно большой по количеству клеток бактериальной популяции практически любой ген или группа генов находятся в плазмидном состоянии и с большой легкостью может передаваться в другие клетки при трансформации, трансдукции или конъюгации. Кроме того, будучи во внехромосомном состоянии, бактериальные гены могут подвергаться дупликациям, формируя многочисленные копии. Так, при переносе методом конъюгации R- плазмиды, контролирующей у эшерихий устойчивость к тетрациклину и хлорамфениколу, в 21 штамм шигелл и сальмонелл было установлено, что в одном из штаммов сальмонелл эта плаزمида детерминировала резистентность в 8–10 раз выше, чем у донорской культуры. Это было обусловлено присутствием множества копий генов антибиотикоустойчивости в данном штамме сальмонелл (Б.А. Шендеров, 1972).

Наличие транспозонов в хромосоме или плазмидах позволяет генетическому материалу переноситься не только в близкородственные микроорганизмы, но и в отдаленные таксоны. Например, внедрение пенициллинов в медицинскую и ветеринарную практику привело к селекции клонов микроорганизмов с мутацией в хромосоме и появлению гена, кодирующего синтез бета-лактамазы. В последующем этот ген, как полагают, мог перейти в плазмидное состояние и поддерживаться в нем как следствие постоянного селективного процесса широкого использования пенициллинов. Бета-лактамаза вначале была обнаружена у кишечных палочек, затем ее нашли у далеко отстоящих от энтеробактерий нейсерий. Оказалось, что перенос плазмиды осуществлялся от кишечных грамотрицательных бактерий в нейсерий через

промежуточного хозяина, принадлежащего к роду *Haemophilus* (Б.А. Шендеров, 1998).

Огромное количество генетического материала, сосредоточенного в хромосомных и плазмидных генах многочисленных микробных клеток животного организма, их иммобилизованное состояние и высокая скорость размножения, выраженная изменчивость за счет мутационных, рекомбинационных процессов и обратимого перехода генов в хромосомное – плазмидное состояние – все это обуславливает широкие адаптационные возможности микрофлоры хозяина.

2.14 ОБЕСПЕЧЕНИЕ КОЛОНИЗАЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ТРАНСЛОКАЦИИ

Одной из важнейших функций нормальной микрофлоры является ее участие в кооперации с организмом хозяина в обеспечении так называемой колонизационной резистентности. Этот термин был введен в научную литературу D. van der Waaij в 1971 году. Под колонизационной резистентностью (КР) подразумевается совокупность механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микрофлоре и обеспечивающих предотвращение заселения хозяина посторонними микроорганизмами или распространение представителей нормальной флоры вне мест их естественного обитания (Б.А. Шендеров, 1998). В случае снижения КР увеличивается количество бактерий, способных колонизировать кожу и слизистые организма хозяина, расширяется спектр условно-патогенных микроорганизмов, отмечается их транслокация во внутренние органы, развитие гнойно-воспалительных процессов и септицемии, усиливается обмен генов антирезистентности и патогенности между бактериями, происходит расширение ареала существования аэробных и анаэробных бактерий на соседние и отдаленные участки слизистых (В.И. Покровский, И.В. Рубцов, 1994; Б.А. Шендеров, 1994; D. Van der Waaij, 1988).

Безмикробные животные – одна из основных моделей, на которой получены многочисленные доказательства роли индигенной микрофлоры в обеспечении КР. Так, контаминация безмикробных поросят бифидобактериями защищала животных от заражения патогенными эшерихиями серогрупп 078 и 0124, в то время как у интактных поросят развивался сепсис, сопровождающийся 50%-ной летальностью (М.М. Интизаров, 1986, М.М. Интизаров, 1979). Предварительная инокуляция безмикробных мышей смесью лактобактерий, бактериоидов, фузобактерий и клостридий предотвращала колонизацию их пищеварительного тракта *S. typhimurium*, чего не отмечали у безмикробных особей (Van der Waaij D., 1984). Назначение новорожденным цыплятам ацидофильных бактерий предотвращало их колонизацию сальмонеллами (T. Fukata, E. Baba, A. Arakawa, 1992).

В пользу того, что резидентная микрофлора обеспечивает КР хозяина свидетельствуют экспериментальные данные и клинические наблюдения по

влиянию различных антимикробных химиотерапевтических препаратов на эту функцию.

Сообщается, например, что оральное назначение конвенциональным мышам стрептомицина, ампициллина, канамицина, неомицина, клиндамицина, метронидазола повышало их чувствительность к инфицированию сальмонеллами, шигеллами, эшерихиями, клебсиеллами и псевдомонадами (P. Guand-yan, C. Jing-din, M. Pollard, 1993; D. Van der Waaij, 1984). Обработка хомяков клиндамицином, ампициллином, ванкомицином приводила к развитию у них геморрагического язвенного колита, вызываемого *C.difficile*. Этот эффект антибиотиков снимался введением животным лактобактерий, энтерококков группы D (D. Hentges, 1986). Введение здоровым людям терапевтических доз амоксициллина увеличивало сроки персистенции на слизистых их носоглотки и кишечника индикаторных штаммов клебсиелл и псевдомонад (N.K. Van Saene, P. Stoutenbeek, J. Geitz et al., 1988).

Таким образом, один из главных механизмов колонизационной резистентности – присутствие в организме хозяина индигенной анаэробной флоры, в первую очередь, ее грамположительных представителей. Этот протективный эффект индигенной микрофлоры реализуется через комплекс механизмов, связанных с метаболизмом нормальной микрофлоры.

Антагонизм микроорганизмов, составляющих нормальную микрофлору, в отношении патогенов обусловлен такими их метаболитами, как бактериоцины, лизоцим, другие антибиотикосходные субстанции, перекись водорода, ЛЖК, деконьюгированные желчные кислоты, механизм образования которых рассматривался подробно выше.

Важнейшим механизмом, направленным против потенциально патогенных бактерий, является высокая конкурентоспособность нормальной микрофлоры за соответствующую экологическую нишу. Индигенные бактерии формируют достаточно плотную биопленку на поверхности слизистых, предотвращающую адгезию посторонних микроорганизмов. Чем более специфичны и прочны лиганд-рецепторные связи представителей нормальной микрофлоры, тем труднее экзогенным бактериям адгезироваться в соответствующей области (R. Fuller, 1982; D. Hentges, 1986). Показано, что антагонистическая активность лактобактерий, как правило, сочетается с высокой адгезивностью и способностью формировать хорошо выраженный гликокаликс (А.А. Ленцнер, Х.П. Ленцнер, М.Э. Микельсаар и др., 1987).

Численность и состав бактериальных популяций на слизистых контролируется также конкуренцией за ограниченное число питательных субстратов, которые могут быть утилизированы при низком окислительно-восстановительном потенциале среды в присутствии метаболических ингибиторов, образуемых микроорганизмами (R. Freter, 1984). Образование специфических муцин-деградирующих энзимов, позволяющих индигенным микроорганизмам легко и быстро утилизировать полисахаридно-белковые комплексы, создает несомненное преимущество для этой группы микроорга-

низмов, так как большинство условно-патогенных и патогенных микроорганизмов такой способностью не обладает (R. Freter, 1984; R.R. Hill, 1986). Бифидобактерии подавляют рост и размножение некоторых кластридий ввиду более выраженной конкурентоспособности за низкомолекулярные гликопротеиды, присутствующие в кишечнике и являющиеся источником энергии и углерода для этих микроорганизмов. Установлено, что многие представители индигенной микрофлоры кишечника конкурентоспособны по отношению к другим бактериям и за иные источники углерода (например, глюкозу), а возможными факторами, предотвращающими колонизацию кишечника сальмонеллами, является сниженная способность их конкурировать с представителями нормальной микрофлоры за аргинин, серии, треонин и аспарагиновую кислоту (Т. Ushijima, А. Seto, 1991).

Стимуляция механизмов хозяина, вовлекаемых в КР, является дополнительным механизмом участия индигенной микрофлоры в предотвращении колонизации кожи и слизистых посторонними микроорганизмами. Благодаря индигенным бактериям, увеличивается скорость обновления мукозных эпителиальных клеток, усиливается подвижность ворсинок и перистальтика, что способствует механическому удалению нежелательных бактерий из организма хозяина (А.А. Ленцнер, Х.П. Ленцнер, М.Э. Микельсаар и др., 1987).

Как показали исследования (табл. 13–15), с увеличением потребления телятами грубых кормов и активизацией процессов жизнедеятельности микроорганизмов общее содержание биомассы в рубцовом содержимом возрастало с $0,0339 \pm 0,0042$ г/100 мл в первую декаду до $0,412410,0157$ г/100 мл к концу эксперимента. В начале опыта биомасса бактерий составляла 91,5% от простейших, в третью декаду – 95,0% и в шестую – 88,9%. Различное соотношение инфузорий и бактерий, очевидно, связано с тем, что некоторые виды простейших могут использовать бактерии в качестве источника питания, в связи с чем численность последних может периодически изменяться.

Таблица 13 – Биохимические показатели содержимого рубца телят в первый период опыта

Показатель	Группа			
	I(контрольная)	II (опытная)	III (опытная)	IV (опытная)
Биомасса, г/100 мл	$0,0339 \pm 0,0042$	$0,0447 \pm 0,0054$	$0,0615 \pm 0,0085$	$0,0727 \pm 0,0089$
Инфузории, г/100	$0,0177 \pm 0,0025$	$0,0237 \pm 0,0038$	$0,0342 \pm 0,0078$	$0,0415 \pm 0,0081$
Бактерии, г/100 мл	$0,0162 \pm 0,0021$	$0,0210 \pm 0,0043$	$0,0273 \pm 0,0069$	$0,031210,0078$

Введение в рацион телят II группы по 0,2 г пробиотика на 1 кг живой массы сопровождалось увеличением общей биомассы на 34,2% в первую декаду, на 10,0% – в третью и 6,9% – в шестую.

Таблица 14 – Биохимические показатели содержимого рубца телят во второй период опыта

Показатель	Группа			
	I(контрольная)	II (опытная)	III (опытная)	IV (опытная)
Биомасса, г/100 мл	0,2088±0,0298	0,2320±0,0265	0,2430±0,0320	0,2566±0,0391
Инфузории, г/100	0,1071±0,0200	0,1196±0,0231	0,1256±0,0229	0,1331±0,0333
Бактерии, г/100 мл	0,1017±0,0188	0,1124±0,0268	0,1174±0,0287	0,1235±0,0310

Во всех случаях процентное соотношение инфузорий и бактерий было различным. В начале опыта биомасса бактерий составляла 88,6% от количества простейших, в третью декаду – 94,0% и в шестую – 91,4%. По сравнению с контрольной группой количество инфузорий увеличивалось на 25,4% в начале, на 10,5% – в середине и на 7,0% – в конце опыта, а количество бактерий соответственно на 22,9; 9,6; 5,9%.

Пропорционально с увеличением дачи целлобактерина Б телятам III группы на 0,0276-0,0460 г/100 мл возрастало количество биомассы, в том числе инфузорий и бактерий – на 48,2 и 40,7% в первую декаду, на 14,7 и 13,4% – в третью, на 11,2 и 5,9% – в шестую. Количество бактерий по сравнению с инфузориями по периодам исследования снижалось на 11,7; 1,5 и 3,4% соответственно. Увеличение нормы препарата телятам IV группы обеспечивало потребление от 19,4 до 31,7 г целлобактерина Б на голову в сутки. Это закономерно увеличивало общее количество биомассы по сравнению с контролем, II и III группами на 19,7; 9,6 и 5,3% соответственно. В первую декаду биомасса бактерий составляла 75,2% от простейших, в третью – 92,8% и в шестую – 87,5%. В целом за исследуемый период общее количество биомассы во всех группах пропорционально возрастало (рис. 39–40).

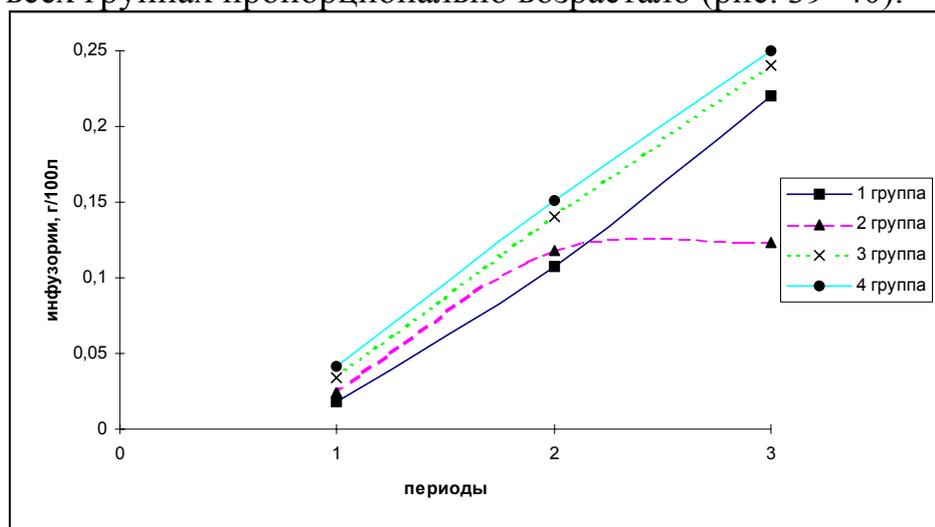


Рис. 39 – Динамика биомассы инфузорий в содержимом рубца телят

Таблица 15 – Биохимические показатели содержимого рубца телят в третий период опыта

Показатель	Группа			
	I(контрольная)	II (опытная)	III (опытная)	IV (опытная)
Биомасса, г/100 мл	0,4124±0,0241	0,4429±0,0367	0,4584±0,0312	0,4760±0,0431
Инфузории, г/100	0,2153±0,0230	0,2314±0,0270	0,2424±0,0287	0,2538±0,0420
Бактерии, г/100 мл	0,1991±0,0157	0,2115±0,0232	0,2167±0,0211	0,2222±0,0382

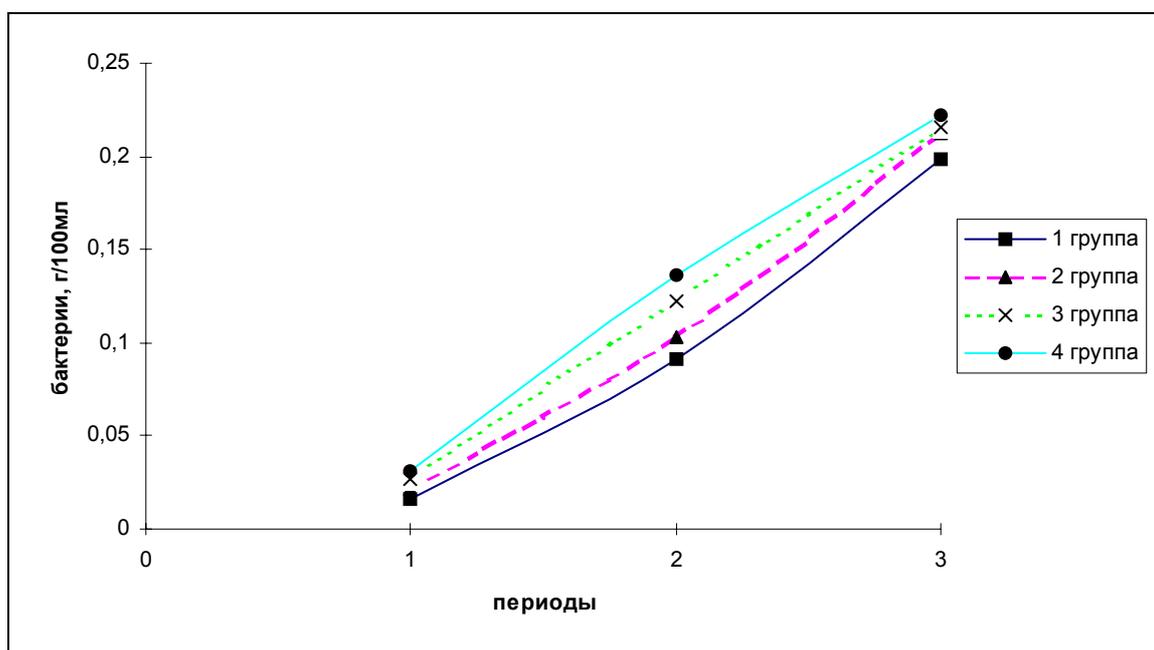


Рис. 40 – Динамика биомассы бактерий в содержимом рубца телят

2.15 МИКРОФЛОРА – КАК ВОЗБУДИТЕЛЬ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Говоря о значении микрофлоры для организма хозяина, следует иметь в виду, что ее представители, так же как и продукты их метаболизма, способны выступать и как фактор агрессии. Так, в случае создания условий, способствующих усиленному размножению микроорганизмов в пищеварительном тракте, того или иного дефекта в иммунных механизмах защиты или повышенной проницаемости барьера слизистых, кишечные микроорганизмы, чаще транзиторные и реже резидентные, транслоцируются из места своего обитания в кровеносное и лимфатическое русло и, достигнув места наименьшего сопротивления, могут явиться источником разнообразных патологических процессов (С.С. Белокрысенко, 1993; D. Van der Waaij, 1988).

В случае снижения колонизационной резистентности попадающие извне патогенные и условно-патогенные микроорганизмы вместо элиминации

из организма фиксируются к соответствующим рецепторам, продуцируют токсические вещества и, как следствие этого, развивается патологический процесс (В.И. Покровский, И.В. Рубцов, 1994).

Токсины и ферменты, образующиеся при дисбалансе нормальной микрофлоры, так же как и избыточный или недостаточный синтез микробных метаболитов, могут оказывать разнообразные, в том числе неблагоприятные для макроорганизма, воздействия, которые не проявляются в условиях сбалансированного функционирования экологической системы: организм хозяина – нормальная микрофлора.

В процессе микробной трансформации в макроорганизме могут образовываться вещества, способные вызывать те или иные патологические процессы. Так, под влиянием гликозидаз бактериального происхождения из цезаина образуются соединения с выраженным канцерогенным действием, из амигдалина высвобождаются цианиды, из пектина образуется метанол и т. д.

Клинические состояния, патогенез которых может быть связан с изменениями в составе и функциях нормальной микрофлоры организма хозяина, могут быть следующими (Б.А. Шендеров, 1998, В.А. Shenderov, S.D. Mitrokhin, P.L. Zaslavskaya, 1990).

1. Различные эндо- и суперинфекции.
2. Диареи, запоры, синдром мальабсорбции.
3. Гастриты, дуодениты, язвенная болезнь, колиты и другие заболевания желудочно-кишечного тракта.
4. Гипо-, гиперхолестеринемия.
5. Злокачественные новообразования толстой кишки, молочной железы и другой локализации.
6. Астматический синдром и другие аллергические состояния.
7. Мочекаменная болезнь.
8. Гипо- и гипертензия.
9. Подагра.
10. Артриты, спондилоартриты, другие поражения соединительной ткани.
11. Кариез.
12. Портальная системная энцефалопатия, другие поражения печени.
13. Коагулопатии.
14. Острая мезентериальная ишемия.
15. Нарушения полового цикла.
16. Синдром «трансплантат против хозяина».
17. Анемия новорожденных, кахексия, заболевания, связанные с нарушениями водно-солевого обмена, другие патологические состояния.

Автор отмечает, что хотя механизмы участия микрофлоры и их метаболитов в перечисленных патологических процессах до конца не выяснены, следует предполагать, что они достаточно сложны, а сам перечень патологических состояний имеет тенденцию к расширению.

Л. Пастером впервые был поставлен вопрос: возможна ли жизнь животных без микробов (кишечной микрофлоры)? Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что окончательный ответ на этот вопрос в настоящее время получен. Этот ответ можно сформулировать как общебиологический закон, отражающий диалектическое единство противоположностей. Согласно этому закону, животные (и растения) без микробов могут нормально развиваться только в искусственных условиях изоляции (в микробиологически стерильной окружающей среде), но в естественной среде обитания им необходим симбиоз с так называемой нормальной микрофлорой, и прежде всего - желудочно-кишечной (О.В. Чахава, 1986).

3 КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ТЕПЛОКРОВНЫХ

Микрофлору желудочно-кишечного тракта теплокровных, как правило, дифференцируют на две части - характерную для данного вида (резидентную, облигатную, индигенную) и случайную (транзиторную, факультативную, временную). Основную массу резидентной микрофлоры кишечника всех млекопитающих и птиц составляют строгие, не образующие спор анаэробные микроорганизмы. Максимальное количество этих бактерий находится в толстом кишечнике. К резидентной микрофлоре желудочно-кишечного тракта относятся бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды, энтерококки, эшерихии, дрожжеподобные грибы и некоторые другие.

Рассмотренные ниже группы микроорганизмов составляют основную часть, в большей или меньшей степени изученной, для желудочно-кишечного тракта животных микрофлоры. Иначе эти микроорганизмы принято именовать резидентными. Кроме них в желудочно-кишечном тракте зачастую встречаются и другие микроорганизмы, именуемые транзиторными, которые чаще всего выделяются в связи с заболеваниями желудочно-кишечного тракта животных, хотя и среди них встречаются сапрофитные виды микробов. Это в первую очередь клебсиеллы, псевдомонасы, протей, стафилококки, спирохеты, энтеробактеры, цитробактеры, плесневые грибы и другие.

Индигенная микрофлора желудочно-кишечного тракта различных животных качественно одинакова. Различия заключаются лишь в разном количестве микроорганизмов того или иного рода в различных отделах пищеварительного тракта. На количественное ее разнообразие у здоровых животных и птицы оказывают влияние вид животного, возраст, тип кормления, факторы внешней среды. Если суммарное воздействие различных факторов таково, что качественный и количественный состав резидентной микрофлоры желудочно-кишечного тракта остается относительно постоянным, то сохраняется колонизационная резистентность кишечника. Если же начинает возрастать численность транзиторной микрофлоры, то развиваются различные патологические состояния, в том числе болезни желудочно-кишечного тракта.

Следовательно, профилактика и лечение желудочно-кишечных болезней не должны сводиться только к использованию средств специфической профилактики и антибактериальных препаратов. Для достижения этих целей весьма важен метод пробиотикотерапии, направленный на поддержание и сохранение, формирование или коррекцию видового и численного состава резидентной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Ведущую роль в методе пробиотикотерапии занимает штаммовый состав пробиотиков, используемых для этих целей. Оптимальный подбор штаммов для пробиотического препарата возможен только при условии наличия знаний о тех факторах, ко-

торые обеспечивают существование резидентной микрофлоры в организме хозяина.

Микрофлора желудочно-кишечного тракта является открытой саморегулирующейся системой, поскольку различные популяции микроорганизмов вступают в разнообразные взаимоотношения как с макроорганизмом, так и друг с другом. Серьезную роль среди разнообразия взаимоотношений микробных популяций кишечника друг с другом играют и антагонистические, что во многом определяет нормальное функционирование единой экологической системы: организм человека и животного – окружающая его среда. Частные механизмы микробного антагонизма в условиях кишечного микробиоценоза еще не до конца ясны, но многое в настоящее время уже и известно. Выявлено много видов и предложено несколько классификаций микробного антагонизма: антагонизм *in vitro* и *in vivo*; антагонизм между штаммами одного и того же вида и между штаммами различных видов, односторонний и двусторонний антагонизм, бактериостатическая, бактерицидная, литическая его формы (М.М. Интизаров, 1986).

Часть исследователей связывают механизм антагонистического действия нормальной микрофлоры, в большинстве своем облигатно-анаэробной ее части, в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов со способностью синтезировать различные органические кислоты и снижать тем самым рН кишечного содержимого в кислую сторону (В.А. Антипов, 1981; В.А. Антипов, 1989; И.Ю. Вершинина, А.Н. Панин, Н.И. Серых и др., 1994; Е.И. Квасников, О.А. Нестеренко, 1975 и др.). В то же время имеются данные, что высокую активность кислотообразования, являющуюся общим биологическим признаком родов бифидо- и лактобактерий, не всегда правильно отождествляют с их антагонистической активностью. Многие авторы отмечают что, среди антагонистически активных штаммов лакто- и бифидобактерий встречаются слабые кислотообразователи, а культуры с выраженной активностью кислотообразования могут проявлять себя как слабые антагонисты (Л.А. Ерзикян, 1981; М.М. Интизаров, 1986; В.В. Поспелова, Н.Г. Рахимова, Ф.Л. Вильшанская и др., 1986; В.В. Поспелова, Н.Г. Рахимова, Г.В. Тимофеева и др., 1986 и др.).

Некоторые исследователи (М.М. Интизаров, 1986; М.М. Интизаров, 1979; А.А. Ленцнер, Х.П. Ленцнер, М.Э. Микельсаар и др., 1987; D.S. Savage, 1970) указывают на следующий механизм антагонистического действия. По эволюционно сложившимся экологическим закономерностям в норме заселяющие кишечник первыми, количественно преобладающие в кишечной микрофлоре популяции непатогенных анаэробов локализуются на пути у патогенных и условно-патогенных агентов. Последним после попадания в полость кишки необходимо приблизиться к слизистой оболочке и начать свое размножение и патогенное действие, зафиксировавшись на ней. Бифидобактерии и другие микробы - антагонисты, занимая слой муцинов, непосредственно покрывающих мембраны энтероцитов, играют роль своеобразного эк-

рана, поставленного перед слизистой оболочкой и лимитирующего доступ к ней патогенам. Они замедляют или полностью предотвращают их проникновение к мембранам энтероцитов и колонизацию слизистой оболочки кишечника, т.е. создают антагонистический эффект.

Синтез органических кислот, антибиотических и других биологически активных веществ антимикробного действия, эффект экранизации слизистой оболочки кишечника можно отнести к прямому антагонизму нормальной микрофлоры кишечника. В то же время, имеется множество данных, свидетельствующих о защитном эффекте резидентной микрофлоры, опосредованном через механизмы местного и системного иммунитета макроорганизма.

Имеются данные, что персистирующая в течение всей постнатальной жизни нормальная микрофлора стимулирует иммунологическое и морфофункциональное созревание органов и тканей, прямо или косвенно контактирующих с ней. Так, О.В. Чахава (1986), сообщает, что при ассоциации безмикробных крыс лактобактериями происходит иммуноморфологическая перестройка в собственном слое слизистой оболочки кишечника и регионарных лимфатических узлах, появляется небольшой титр специфических антител в сыворотке крови. И.Т. Щербаков и др. (1986), проводя морфометрические исследования слизистой оболочки тонкой кишки у гнотобионтных цыплят, моно- и диассоциированных непатогенными кишечными микроорганизмами родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Proteus*, выявили ответную реакцию как со стороны ее эпителиального пласта, так и собственной пластинки, т.е. клеток, участвующих в осуществлении местного иммунного ответа. У ассоциированных подопытных птиц это выражалось в снижении толщины слизистой оболочки, высоты ворсинок и глубины крипт относительно контроля. Высота же криптальных эпителиоцитов и их щеточной каемки наоборот увеличивалась. В эпителиальном пласте ворсинок и крипт почти втрое увеличивалось процентное содержание межэпителиальных лимфоцитов, и это увеличение коррелировало с митотической активностью криптального эпителия. Н.М. Грачева и др. (1986), сообщают, что после диассоциации гнотобиотических крыс культурами бифидобактерий и непатогенных эшерихий на 14-е сутки в слизистой оболочке тонкой кишки активировались как неиммунологические факторы местной защиты, так и факторы иммунной защиты, что проявлялось повышением в эпителиальном пласте ворсинок числа бокаловидных клеток. В собственной пластинке возрастала плотность клеточного инфильтрата, в последнем увеличивалось содержание бластных форм лимфоцитов, незрелых плазмоцитов, макрофагов, эозинофильных гранулоцитов. При исследовании материалов из слизистой оболочки кишечника у гнотобиотических поросят с бифидофлорой М.М. Интизаровым (1986), была выявлена более быстрая и выраженная перестройка местной иммунной системы кишечника. Это перестройка состояла в появлении у них в слизистой оболочке Jg M и JgA (включая секреторный его полимерный вариант) и секреторных кишечных антител против антигенов, использованных для заражения штаммов

эшерихий. В сыворотке крови у этих животных тоже обнаруживали иммуноглобулины, но в меньшем количестве, чем в слизистой кишечника, и среди них более закономерно определялся Jg G. У больных поросят, зараженных одними эшерихиями, такой быстрой и эффективной иммунной перестройки не происходило.

К. Minagawa, 1970, А.А. Ленцнер, Х.П. Ленцнер, М.А. Тоом (1975), В.А. Антипов (1989), Х.П. Ленцнер, А.А. Ленцнер (1982) и другие исследователи сообщают о способности молочнокислых и бифидобактерий продуцировать лизоцим.

Имеются сведения (М.А. Тимошко, И.Ф. Бурсук, В.Г. Холмецкая, 1986) о том, что у СПФ животных, ассоциированных многокомпонентными бактериальными культурами, относящимся к родам *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Esherihia*, *Bacteroides*, повышался уровень фагоцитарной активности крови, бактерицидная активность сыворотки крови и количество лизоцима в сравнении с поросятами - гнотобиотами и конвенциональными животными.

Поскольку изучаемые нами пробиотические препараты – лактоамиловорин, который представляет собой штамм *Lactobacillus amylovorus* БТ-24/88 и относится к лактобактериям, а также целлобактерин Б – препарат, состоящий из трёх видов целлюлозолитических бактерий рубца *Clostridium thermo-cellulolyticus* штамм 17, *Clostridium locheadii* штамм 8 и *Ruminococcus albus* штамм 37, мы сочли необходимым начать описание отдельных видов микроорганизмов, обитающих в желудочно-кишечном тракте теплокровных, именно с лактобактерий, клостридий и руминококков.

Второй по численности после бифидобактерий, а по-видимому, и по значимости, группой эубиотической флоры желудочно-кишечного тракта животных являются молочнокислые бактерии, представители рода *Lactobacterium*. Выявлено, что желудочно-кишечный тракт животных богаче лактобактериями, чем у человека. Содержание молочнокислых палочек в фекалиях людей колеблется в среднем от 10^4 до 10^9 в 1 г, а у свиней, лошадей и крупного рогатого скота – от 10^8 до 10^9 , от 10^7 до 10^8 и от 10^2 до 10^4 в 1 г. соответственно. По сравнению с другими группами микроорганизмов удельный вес лактобактерий наиболее высок у лошадей (А.А. Ленцнер, Х.П. Ленцнер, М.Э. Микельсаар и др., 1981; Т. Mitsuoka, А. Terada, Y. Morishita, 1973).

Отмечено, что при дисбактериозах лактобактерии высеваются в значительно меньшем количестве или их не удается обнаружить вовсе.

Молочнокислые бактерии постоянно находятся в желудочно-кишечном тракте и принимают активное участие в происходящих в нем процессах. Они ферментируют большое число углеводов и спиртов, некоторые гидролизуют крахмал, синтезируют белок.

Вначале антагонистическая активность молочнокислых бактерий в отношении гнилостной, патогенной и условно патогенной микрофлоры объяснялась лишь подавляющим действием органических кислот (в первую оче-

редь молочной), образуемых бактериями. Однако уже в исследованиях по характеристике болгарской палочки, выделенной из йогурта, И. И. Мечников указывал на участие в антагонистической активности этого микроба некоего неизвестного вещества, не идентичного молочной кислоте. К настоящему времени накоплены убедительные данные о существенном значении в антагонизме молочнокислых бактерий продуцируемых ими антибиотических соединений. Первое сообщение об антимикробной субстанции, вырабатываемой *L. lactis* и *L. bulgaricus*, было сделано L. A. Rogers в 1928 году (А.Н. Панин, Н.И. Малик, Е.В. Малик, 1998). Данная субстанция была названа низином и подавляла рост стрепто- и стафилококков (A. Hurst, 1983; L.A. Rogers, 1928). Затем были обнаружены, выделены в чистом виде и получили собственные названия такие субстанции, как лактострепцин, лактобревин, лактолин, лактоцидин, болгарикан, диплококцин и некоторые другие. Их различают по спектрам активности в зависимости от видов и штаммов продуцирующих их лактобактерий (В.А. Антипов, 1989; Е.И. Квасников, 1994; Е.И. Квасников, О.А. Нестеренко, 1975). В последствии было установлено, что все эти субстанции являются низкомолекулярными белками. Их классифицировали как бактериоцины, сходные по механизму своего действия с антибиотиками, но отличающиеся от них узким спектром активности в отношении близкородственных видов микроорганизмов. Характеристика физико-химических свойств бактериоцинов ацидофильных бактерий позволила объединить их под термином «Лактацин В» (Д.Г. Кудлай, В.Г. Лиходед, 1966; А.Н. Панин, Н.И. Малик, Е.В. Малик, 1998; М.А. Daeschel, 1989; T.R. Klaenhammer, 1990; J.R. Tag, A.S. Dajam, L.W. Wannamaker, 1976).

По мнению большинства исследователей, бактериоцины фиксируются на специфических бактериальных рецепторах, ограничивают синтез белков в клетке, изменяют строение ее стенки. В результате этих изменений нарушаются процессы транспорта через клеточную мембрану различных катионов, снижается синтез ДНК. В ряде случаев бактериоцины вызывают лизис клеточных стенок (А.Н. Панин, Н.И. Малик, Е.В. Малик, 1998; S.E. Lima, 1964).

Бактериоцины помимо бактериостатического действия обладают противоопухолевым эффектом, так как рецепторы клеточных стенок опухолевых клеток имеют большую чувствительность к взаимодействию с бактериоцинами, чем рецепторы нормальных клеток (H. Farcas-Himsley, 1980; J.A. McGroarty, L.A. Hawthorn, G. Reid, 1988).

Зачастую лактобактерии продуцируют антибиотикоподобные вещества, которые получили название лантибиотики, как выяснилось, они менее чувствительны к действию амилаз и протеаз и содержат аминокислоты, обычно не присутствующие в бактериоцинах (М.А. Daeschel, 1989).

Лактобактерии кроме бактериоцинов и лантибиотиков выделяют неидентифицированные субстанции, обладающие бактериоциноподобным эффектом. Эти низкомолекулярные вещества непептидной природы проявляют свою активность в присутствии кислоты или перекиси водорода. Они сдер-

живают рост и развитие псевдоманад, сальмонелл, шигелл, стрептококков, стафилококков, анаэробных бактерий, в том числе клостридий, бифидобактерий, бактериоидов и также, как бактериоцины, не эффективны против близкородственных микроорганизмов (А.Н. Панин, Н.И. Малик, Е.В. Малик, 1998; В. Reiter, V.M. Marschall, S.M. Philips, 1980).

Перекись водорода является одним из важнейших продуктов метаболизма молочнокислых бактерий. Считается, что способность к её продукции является генетически наследуемым признаком и не зависит от основной среды и контакта с кислородом (Е.В. Collins, К. Aramaki, 1980), и ингибирующий эффект перекиси водорода имеет более важное лимитирующее значение для сдерживания численности аэробных кишечных бактерий, чем действие органических кислот, продуцируемых лактобактериями (G. Perdigon, M.E.N. De Macias, S. Alvares et al., 1988). Бактерицидный эффект перекиси водорода связывают с ее сильным окислительным действием на бактериальные клетки и разрушением основной молекулярной структуры клеточных белков (А.Н. Панин, Н.И. Малик, Е.В. Малик, 1998).

Доказано, что лактобактерии играют важную роль в становлении иммунитета у новорожденных, имеющих низкую активность клеточного и гуморального иммунитета и низкую фагоцитарную активность мононуклеарных макрофагов. Усиление фагоцитарной активности макрофагов, захват и катаболизм ими антигенов наблюдали при пероральном, подкожном и интраперитонеальном введении живых лактобактерий, супернатантов, убитых культур или фрагментов их стенок (Л.Г. Зайцева, Е.М. Горская, А.А. Ленцнер, Н.М. Шустрова, 1985; И.Б. Шепелева, Н.С. Захарова, Т.Н. Ремова и др., 1985; Y. Morichita, T. Mitsuoka, C. Kaneuchi et al., 1971).

Результаты исследований свидетельствуют, что пероральное введение молочнокислых бактерий повышает синтез специфических антител против бактериальных (Л.Г. Зайцева, Е.М. Горская, А.А. Ленцнер, Н.М. Шустрова, 1985) и вирусных (В. Carlstedt-Duke, 1987) антигенов. Фильтраты живых культур этих микроорганизмов оказывали схожий эффект, хотя выраженность стимуляции иммунного ответа была меньше. Это дает основание предполагать наличие иммуномодуляторных свойств у продуктов метаболизма лактобактерий (G. Perdigon, M.E.N. De Macias, S. Alvares et al., 1988; G. Perdigon, M.E.N. De Macias, S. Alvarez et al., 1986; C. Simone, B.B. De Salvadori, S. Fabio et al., 1989).

Считается, что неспецифическая активация клеток мононуклеарной фагоцитарной системы и увеличение миграции моноцитов, которую наблюдают при введении лактобактерий, могут быть вызваны полисахаридами клеточной стенки и полисахаридами, продуцируемыми молочнокислыми бактериями (М. Oda, Н. Hasegawa, S. Komatsu et al., 1983). Биологически активные компоненты клеточной стенки лактобактерий и их метаболиты могут выступать в качестве неспецифических стимуляторов иммунного ответа, вызывая

активацию системы комплемента и повышая концентрацию пропердина (О.В. Бухарин, 1987).

Интересен тот факт, что молочнокислые бактерии в условиях *in vitro* и *in vivo* стимулируют продукцию интерферона-д, интерлейкина-1в и интерлейкина-6. (N. Aattouri, D. Lemonnier, 1995). *L. acidophilus*, используемые для изготовления кисломолочных продуктов, способны индуцировать образование значительных количеств интерферона в перитонеальных макрофагах (M. Kitazava, K. Matsumura, T. Itoh, T. Yamaguchi, 1992), другие культуры лактобактерий- увеличивать активность кислой фосфотазы в перитонеальных макрофагах животных (J. Hanqing, B. Kang, G. Fengxia et al., 1996).

Кроме вышеуказанных свойств, которые обеспечивают иммуностимулирующий эффект и колонизационную резистентность, лактобактериям присущи и другие важнейшие физиологические функции. Они активно участвуют в метаболизме углеводов, белков, липидов, нуклеиновых кислот (B.R. Goldin, S.L. Gorbach, 1989), участвуют в водно-солевом обмене, поддержании рН и регуляции анаэробнозиса, рециркуляции желчных кислот, синтезе витаминов, аминов и других биологически активных соединений (R.W. Owen, 1986; G.W. Tannock, M.P. Dashkevich, S.D. Feighner, 1989; K. Uchida, 1992; J.R. Vogt, L. Lamm-Kolonko, P. Renz, 1988).

Очень часто в желудочно-кишечном тракте человека и животных обнаруживают представителей рода *Clostridium*. Их количество в различных отделах колеблется у крупного рогатого скота и овец от 10^2 до 10^3 , свиней – от 10^5 до 10^7 , кроликов – от 10^1 до 10^2 , кур – от 10^2 до 10^4 (H.W. Smith, 1965).

Отличительной особенностью различных представителей рода клостридий является их способность к сапрофитному существованию в почве и желудочно-кишечном тракте человека и животных. Роль клостридий для макроорганизма изучена недостаточно (исключая патогенные виды). Имеются литературные данные, свидетельствующие о синтезе клостридиями витаминов: никотиновой, фолиевой, пантотеновой кислот, рибофлавина. Поэтому естественно предполагать, что клостридий также участвуют в поддержании колонизационной резистентности кишечника своего хозяина (В.Ю. Пауликас, 1990).

Литературные данные свидетельствуют, что в организме животных и человека обнаруживается до 35 видов клостридий. При этом количество клеток отдельных видов, таких как *Clostridium clostridiforme*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium ramosum*, иногда может достигать 8-9 lg/г фекалий (А.В. Тарасевич, В. Летучих, 1994). Однако имеются сведения, что *Clostridium perfringens* продуцирует летальные токсины различной серологической принадлежности: α -токсин (воздействующий на мембраны эритроцитов, лейкоцитов, мышечных и других клеток); β -токсин (индуцирующий образование норэпинефрина, что сопровождается повышением артериального давления); протеазу; коллагеназу; гиалуронидазу; нейроминидазу; гемолизин; ДНКазу; энтеротоксины и т.д.

Б.А. Шендеров, 1998, полагает, что именно экзопродукты клостридий, в особенности тех видов, количество которых может достигать больших величин, являются наиболее древней регуляторной системой микроэкологии человека и животных, обеспечивающей гомеостатические взаимоотношения между хозяином и его микрофлорой.

Практически отсутствуют данные о руминококках, имеющиеся сведения (Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 1984) показывают, что это сферические или удлинённые коккоидные клетки. Если клетки удлинённые, то концы их округлены или плоские, а не заостренные или ланцетовидные. Стороны клеток могут быть уплощены, когда они находятся в контакте с другими клетками, особенно в случае диплококков, которые похожи на нейссерии и педиококки. Одиночные, в парах, коротких цепочках из 3—4 клеток (*R. albus*) или цепочках из 8—50 и более клеток (*R. flavofaciens*). Средний диаметр 0,7—1,2 мкм при модальном диапазоне 0,8—1,0 мкм.

Структура стенки грамположительного типа, но могут обесцвечиваться относительно легко. Некоторые клетки в молодых культурах всех штаммов содержат иодофильный резервный полисахарид (полимер глюкозы), который может быстро исчезать во время стационарной фазы роста. Эндоспор нет; клетки неподвижные.

Поверхностные колонии на агаре из рубцовой жидкости с глюкозой и целлобиозой во вращающихся пробирках (агар в которых застывал при вращении) по прошествии трех дней цельные, гладкие и слегка выпуклые. В проходящем свете они просвечивающие или матовые, но иногда имеют вид флуоресцирующих или вид «заиндевевшего стекла». Колонии могут быть белыми, светло-рыжевато-коричневыми или от желтых до оранжевых и обычно 2—4 мм в диаметре. Глубинные колонии чечевицеобразные.

В средах, содержащих избыток целлюлозы, последнюю обычно расщепляют и образуют редуцирующие сахара. Целлобиозу всегда сбраживают. Ксилан сбраживают около 80% штаммов. Тот или иной штамм может не сбраживать никаких других сахаров или расщеплять один или некоторые из следующих сахаров: глюкозу, D-ксилозу, эскулин, фруктозу, сахарозу, лактозу, L-арабинозу. Пермеаза глюкозы отсутствует, если цельные клетки не сбраживают глюкозу. В клеточных экстрактах имеется глюкокиназа. Из многих других углеводов и многоатомных спиртов кислота не образуется.

В средах, содержащих бикарбонат и насыщенных CO_2 , целлобиоза сбраживается; главные продукты — уксусная и муравьиная кислоты; ими могут быть также этанол и/или янтарная кислота; но когда один из главных продуктов — этанол, образуется больше водорода и почти или вовсе не образуется янтарной кислоты (*R. albus*); если же один из главных продуктов — сукцинат, мало водорода и мало или не имеется вовсе этанола (*R. flavofaciens*), то молочная кислота обычно бывает второстепенным продуктом, если вообще образуется; метан и жирные кислоты с тремя или большим числом углеродных атомов не образуются. Образование сукцината сопрово-

ждается фиксацией CO₂. Были выделены организмы, промежуточные между *R. albus* и *R. flavofaciens* по цвету колоний, морфологии и продуктам брожения.

Хемоорганотрофы; пищевые потребности могут быть сложными. Для роста в обычных средах могут нуждаться в рубцовой жидкости или фекальном экстракте; однако более половины штаммов могут расти в химически определенных средах, содержащих витамины группы В, целлобиозу, минеральные соли, аммиак, сульфид, CO₂, ацетат и одну или несколько кислот с разветвленной цепью, изовалерат, изобутират и 2-метилбутират. Аммиак незаменим в качестве главного источника азота для всех достаточно изученных штаммов, а углерод и азот экзогенных аминокислот используются очень плохо, хотя отдельные штаммы нуждаются в метионине или витамине В₁₂.

Рост в бульоне из рубцовой жидкости с целлобиозой через сутки равномерно мутный. Хорошо растут при 30—37 °С, не растут при 15 или 60 °С. Отдельные штаммы растут при 22 или 45 °С.

Каталазу, индол и H₂S не образуют. Крахмал не гидролизуют и нитраты не восстанавливают. Аммиак из аминокислот не образуют. Реакция Фогеса — Проскауэра варьирует; небольшая часть штаммов разжижает желатину.

Строгие анаэробы; для успешного выделения требуется применение методики Хангейта или сходного строго анаэробного метода. Росту благоприятствуют исходные величины рН 6,0-7,0; оптимум рН около 6,5.

Имеется множество серологических типов. Выделены из рубца коровы и овцы и из слепой кишки кроликов и морских свинок; вероятно, широко распространены в рубце жвачных и в толстом кишечнике травоядных; как полагают, играют важную роль в сбраживании целлюлозы в этих органах. Содержание Г+Ц в ДНК от 39,8 до 45,4 мол. % (по Тm).

В природе широко распространены фекальные стрептококки или энтерококки (род *Streptococcus*, серогруппа Д по Ленсфильду). Их обнаруживают в кишечнике и фекалиях человека и животных, в почве, воде, эпифитной микрофлоре. По данным различных авторов, в 1 г содержимого кишечника животных их находят в количестве от 10⁴ до 10⁸.

Энтерококки — это факультативно-анаэробные условно патогенные микроорганизмы, способные вызывать у животных и человека гастроэнтериты, маститы, менингиты, пневмонии, септицемию эндокардиты и другие заболевания.

Энтерококки являются облигатными представителями нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта и многие авторы предлагают использовать их и, главным образом *Streptococcus faecium*, в составе пробиотических препаратов для нормализации кишечной микрофлоры (А. Панин, Н. Серых, Е. Малик, 1993; В.Ю. Пауликас, 1990 и др.). В то же время, как и у других условно-патогенных микроорганизмов, патогенность энтерококков проявляется у особей с низкой общей резистентностью организма. Описаны

случаи массовых заболеваний поросят, телят, цыплят с высокой летальностью.

Явно недостаточно данных о таких постоянных обитателях желудочно-кишечного тракта, как пептококки и пептострептококки. Это представители семейства *Peptococcaceae*. Ранее их относили к анаэробным стафилококкам и стрептококкам.

По некоторым данным (В.Ю. Пауликас, 1990) впервые пептострептококки из содержимого желудочно-кишечного тракта свиней выделили F. Alexander, E. Davies в 1963 году. Нужно отметить, что эти микроорганизмы обнаруживают в ротовой полости, полости носа, выделяют при различных воспалительных процессах. В связи с тем, что пептококки и пептострептококки выделяют в основном в ассоциации с другими бактериями, некоторые исследователи полагают, что патогенность их окончательно не установлена.

Бифидобактерии впервые были выделены в 1900 году Г. Тиссье из фекалий новорожденных детей. За способность ветвиться их назвали *Bacillus bifidus communis*, что на латинском означает *bifidus* - расщепленный, раздвоенный.

Изначально бифидобактерии были отнесены к роду *Lactobacillus* и рассматривались как вариант вида *L. acidophilus*. Основанием для этого являлись общность их места обитания и совпадение ряда свойств. Однако бифидобактерии выделили в отдельный род, принимая во внимание различные продукты брожения этих двух микроорганизмов (S. Orla-Jensen, 1924). По способности образовывать булавовидные формы и сбраживать пентозы бифидобактерии близки к коринебактериям, а по способности ветвиться - к актиномицетам.

Некоторые авторы, основываясь на сходстве морфологических свойств бифидобактерий и актиномицетов, предлагали отнести бифидобактерии к роду *Actinomyces*. Однако они имеют морфологические сходства и с другими группами микроорганизмов (коринебактериями, битурибактериями), морфологические свойства бифидобактерий весьма вариабельны, и это свидетельствует о неправомерности использования морфологии как основного критерия при определении их систематического положения.

В 6-ом и 7-ом изданиях определителя бактерий Берджи, бифидобактерии были выделены в отдельный род *Bifidobacterium*. В составе семейства *Lactobacillaceae*. Позже были обнаружены существенные отличия в составе ДНК, серологических, биохимических свойствах. Установлено, что бифидобактерии сбраживают углеводы по присущему только им фосфокетолазному пути, и это не оставило никаких сомнений в правомочности выделения этих бактерий в самостоятельный род. Современные исследования подтвердили четкие отличия состава ДНК бифидобактерий и представителей родов *Lactobacterium*, *Corinebacterium*, *Propionibacterium*.

Другой причиной классификации бифидобактерий является единство самой этой группы. В первое время бифидобактерии считали единым видом.

Потом обнаружили, что они различаются по способности ферментировать углеводы. По этим отличиям их разделили на 5 групп и биотипов. В дальнейшем Рейтер (Reuter, 1963) обнаружил еще 7 видов бифидобактерии, отличавшихся ферментативными и серологическими свойствами.

Mitsuoka в 1969 году предложил другую основную классификационную схему. Он добавил новые ферментативные биотипы к известным видам бифидобактерии. Его схема насчитывала 27 видов и вариантов бифидобактерий по сравнению с 15 вариантами и биовариантами в схеме Рейтера.

Впоследствии другие авторы (B. Biavati, V. Scardovi, W.E.C. Moore, 1982; D. Matteuzzi, F. Crociani, G. Zani, L.D. Trovatelli, 1971; V.F. Scardovi, L.D. Trovatelli, 1969; V.F. Scardovi, L.D. Trovatelli, F. Crociani, B. Sgorbati, 1969; V.F. Scardovi, G. Zani, 1974; G. Zani, B. Biavati, F. Crociani, D. Matteuzzi, 1974 и др.) дополнили описанные ранее виды и биотипы другими видами. Их выделяли в большом количестве из разных экологических ниш, таких, как фекалии грудных детей, телят, поросят, крыс, кроликов и т. д. Были предложены и приняты некоторые исправления к идентификации видов, которую предложили Рейтер и Митсуока.

Бифидобактерии выделены в самостоятельный род *Bifidobacterium* в девятом издании «Bergey's Manual of Systematic Bacteriology», который включен в секцию 15 «Полиморфные, неспорообразующие, грамположительные бактерии», объединяющую несколько родов бактерий без таксона «семейство» с 24 видами, различающимися между собой по биохимическим, физиологическим и серологическим признакам, а также по морфологии, строению клеточной стенки и гомологичности ДНК-ДНК:

B. bifidum (a, b); *B. longum* (a, b); *B. infantis*; *B. breve* (a, b);

B. magnum; *B. pullorum*; *B. suis*; *B. minimum*; *B. subtile*;

B. adolescentis (a,b,c,d), *B. angulatum*; *B. catenulatum*;

B. pseudocatenulatum; *B. dentium*; *B. globosum*;

B. animalis (a,b), *B. thermophilum* (a,b,c,d), *B. boum*;

B. pseudolongum (a,b,c,d); *B. cuniculi*; *B. choerinum*;

B. coryneforme; *B. asteroides*; *B. indicum*. [Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 1984].

В данный момент выделение и идентификация бифидобактерий продолжается и привлекает внимание многих исследователей. Возможно, что с обнаружением новых видов и биотипов, а также более глубоким изучением свойств этих микроорганизмов схема классификации бифидобактерий будет совершенствоваться.

С точки зрения микробиологии, бифидобактерии являются облигатными анаэробами, получающими энергию сбраживанием субстрата. Спектр сахаров, сбраживаемых этими бактериями, довольно широк. Все они утилизируют глюкозу, фруктозу, большинство – сахарозу, мальтозу, раффинозу, лактозу. Виды, выделенные от пчел, лактозу не сбраживают, но используют широко распространенный в природе глюконат (V.F. Scardovi, L.D. Trovatelli,

1969). Цитраты в качестве источника энергии бифидобактерии не используют. Основными продуктами метаболизма бифидобактерий при сбраживании углеводов являются уксусная и L(+)- молочная кислоты с небольшой примесью муравьиной, пропионовой и янтарной кислот, а также этанола (Л.В. Красникова, И.В. Салахова, В.И. Шаробайко, Т.М. Эрвольдер, 1992; А.М. Лянная, М.М. Интизаров, Е.Е. Донских, 1986). Ферментативные свойства бифидобактерий используют в качестве одного из основных признаков для дифференциации их на виды и биоварианты.

Метаболический путь сбраживания углеводов этими микроорганизмами оригинален и представляет собой следующую последовательность реакций: два моля глюкозы превращаются в три моля ацетата и два моля лактата. Выход АТФ при брожении у бифидобактерий составляет 2,5 моля на 1 моль глюкозы, что превышает выход АТФ при гомо- и гетероферментативном брожении. Для поддержания необходимого окислительно-восстановительного потенциала часть ацетата может восстанавливаться в этанол, что видно на следующей схеме:

6 глюкоза \rightarrow 11 ацетат + 2 лактат + 4 формиат + 2 этанол + 15 АТФ
(Л.В. Красникова, И.В. Салахова, В.И. Шаробайко, Т.М. Эрвольдер, 1992).

Как правило, бифидобактерии не образуют каталазу, исключение составляют *B. indicum* и *B. adolescentis*, которые ее образуют при аэробном культивировании. Аммиак утилизируют как источник азота. Содержание Г+Ц от 55 до 67 мол. %.

Бифидобактерии обитают в кишечнике клинически здоровых людей и животных, их находят также в высеваемом клиническом материале и иногда в сточных водах (Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 1984).

По данным различных авторов в 1 г содержимого толстых кишок свиней находят от 10^9 до 10^{12} бифидобактерий. В меньшем количестве их высевают из содержимого тонких кишок и желудка. По данным И.К. Зитаря, 1983, из 1 г фекалий телят 6–10-дневного возраста высеивается 10^9 – 10^{10} бифидобактерий.

Многие авторы, учитывая доминирующее положение бифидофлоры в кишечнике здоровых особей, данные клинических и микробиологических исследований, пришли к выводу о том, что представители рода бифидобактерий – основная таксономическая группа микрофлоры желудочно-кишечного тракта, являющаяся показателем здоровья макроорганизма, его колонизационной резистентности. Действительно, факты свидетельствуют, что при дисбактериозе бифидофлора первой исчезает из желудочно-кишечного тракта, т.е. патологические сдвиги в организме при дисбактериозе стоят в прямой связи с элиминацией бифидобактерий. С исчезновением их связано угнетение иммунобиологических сил организма из-за нарушений процессов пищеварения, всасывания и всех видов обмена: снижается усвоение железа, кальция, страдает витаминсинтезирующая и ферментная функции кишечной

микрофлоры (А.Н. Панин, Н.И. Серых, Е.В. Малик, 1995; В.Ю. Пауликас, 1990).

Как правило, преобладание бифидофлоры в кишечнике препятствует размножению патогенных и условно- патогенных бактерий, нормализуя микробиоценоз кишечника в целом. Антагонистическая активность бифидобактерий к патогенам определяется рядом факторов, в том числе образованием субстанций с антибиотической активностью. Так, в культуральных средах *B.bifidum* и *B.longum* обнаружены соединения, названные соответственно «бифидин» и «бифилонг». Они стабильны при температуре 100°C (в течение 30 мин.), активны при рН от 2,5 до 5,0 и проявляют антимикробную активность в отношении многих энтеробактерий, вибрионов, стрепто- и стафилококков (S.K. Anand, R.A. Srinivasan, L.K. Rao, 1985; K.H. Kang, H.J. Shin, Y.H. Park, T.S. Lee, 1989). Из культуральной жидкости *B. breve* изолирована субстанция с выраженной антимикробной активностью в отношении стафилококков, ответственных за развитие хронического синусита людей. Установлено, что многие виды бифидобактерий ингибируют рост эшерихий, сальмонелл, протей, клостридий, шигелл, кампилобактерий и других микроорганизмов не только за счет образования в процессе ферментации углеводов ацетата и лактата, но и в результате продукции других антимикробных субстанций с широким спектром активности. Бифидобактерии являются одинаково сильными антагонистами как сразу после выделения их организма, так и при длительном лабораторном хранении (Л.В. Красникова, И.В. Салахова, В.И. Шаробайко, Т.М. Эрвольдер, 1992; G.R. Gibson, X. Wang, 1994).

Среди биологически активных соединений антимикробной направленности, которые образуются бифидобактериями, выделяют лизоцимоподобные субстанции (Б.А. Шендеров, 1998), ЛЖК (М.А. Ruchim, D. Makino, E.J. Zarling, 1984, W. Schepach, 1991, M. Toshio, Y. Toshihiro, M. Akihiro et al., 1994).

Иными механизмами, обеспечивающими у бифидобактерий функцию колонизационной резистентности, являются их адгезивные свойства, конкурентоспособность за источники питания, изменение окислительно-восстановительного потенциала среды, деконъюгация желчных кислот, подавление токсинообразования либо разрушение токсинов патогенных бактерий и др. (Л.В. Красникова, И.В. Салахова, В.И. Шаробайко, Т.М. Эрвольдер, 1992; Б.А. Шендеров, 1998; R. Freter, 1984; R. Fuller, 1982; D. Hentges, 1986; R.R. Hill, 1986 и др.).

Одной из важнейшей функций бифидобактерий является их участие в регуляции иммунных функций макроорганизма. Установлено участие бифидобактерий в стимуляции пролиферации клеток в лимфоидных тканях, усилении фагоцитарной активности макрофагов, моноцитов и гранулоцитов, увеличение специфического антительного ответа, синтеза цитокинов (гамма-интерферона, ЛЛ-6 TNF, ALPHA), стимуляции клеточных иммунных механизмов, включая противоопухолевую защиту (M.C. Moreau, 1996; K.E. Norm,

T. Midtvedt, В.Е. Gustafsson, 1986; K. Sekine, E. Watanabe-Sekine, J. Ohta et al., 1994).

Установлено, что модуляция иммунологических реакций осуществляется не только цельными бифидобактериями, но и их компонентами. Так, фрагменты клеточной стенки *B. infantis* и очищенные пептидогликаны этих микроорганизмов стимулировали макрофагальную систему мышей и проявляли выраженную противоопухолевую активность (K. Sekine, E. Watanabe-Sekine, J. Ohta et al., 1994). Пептидогликан *B. thermophilum* усиливал цитотоксическую активность естественных клеток киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов и Con A-стимулированных лимфоцитов (T. Sasaki, S. Fucami, S. Namioca, 1994). Сообщается об иммуномодулирующем эффекте рибосом, выделенных из *B. bifidum* 791 (N.N. Lischenko, Z.P. Belkin, L.V. Volkodav, 1996).

Бифидобактерии принимают активное участие в белковом, водном, минеральном, липидном, нуклеотидном, витаминном обменах, поддержании рН и анаэробнозиса в кишечнике (Н.А. Поликарпов, А.Н. Викторов, 1996; Н.А. Поликарпов, Г.Г. Окропиридзе, А.А. Петраков, 1994; Б.А. Шендеров, 1998; С. Andrieux, E. Sacquet, 1987; T. Midtvedt, 1986; D.C. Savage, 1989; N.O. Van Gylswyk, H.M. Schwartz, 1984 и др.). Большой интерес представляют сведения о том, что в молоке, сквашенном бифидобактериями, на долю незаменимых аминокислот приходится около 40%. В процессе их жизнедеятельности в большом количестве накапливаются такие аминокислоты, как лизин, аргинин, глутаминовая кислота, валин, метионин, лейцин, тирозин (Л.В. Красникова, И.В. Салахова, В.И. Шаробайко, Т.М. Эрвольдер, 1992).

Установлено, что такие виды бифидобактерий, как *B. infantis*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. adolescentis* внутриклеточно аккумулируют витамины В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, никотиновую, фолиевую кислоты и биотин, продуцируют в культуральную среду В₆, В₁₂ и фолиевую кислоту (H. Noda, N. Akasaka, M. Ohsugi, 1994; S. Teraguchi, J. Ono, I. Kiyosawa, 1984). Снижение эндогенного синтеза витамина К при дефиците бифидофлоры свидетельствует о синтезе бифидобактериями и этого витамина (Г.И. Гончарова, 1986).

Данные доступной нам литературы свидетельствуют, что бифидобактерии являются доминирующим видом микрофлоры организма хозяина не только в численном отношении, но и по своей физиологической значимости, так как они принимают активное участие практически во всех физиологических функциях и биохимических реакциях, присущих нормальной микрофлоре животного организма и направленных на сохранение динамического равновесия в единой экологической системе: животный организм – окружающая среда.

Самостоятельный род составляют дрожжеподобные грибы рода *Candida*, насчитывающий около 90 видов. Они представляют собой нормальную микрофлору слизистых оболочек респираторного и желудочно-кишечного тракта, половых органов. Грибы рода *Candida* являются условно патогенны-

ми микроорганизмами, и все факторы, снижающие реактивность организма и угнетающие неспецифическую иммунную защиту, создают условия для активизации их размножения и развития специфического заболевания – кандидоза. В экспериментах на обезьянах и собаках показано, что эти микроорганизмы могут проникать в организм хозяина через слизистые оболочки кишечного тракта и поступать в кровь. Существенное значение в патогенезе болезни имеет эндотоксин, обуславливающий поражение паренхиматозных органов. В естественных условиях эти грибы проявляют патогенность для млекопитающих, птиц и рыб. Поражается преимущественно молодняк.

Выявлено, что грибы рода *Candida* могут использовать стрептомицин, левомецетин, хлортетрациклин и некоторые другие антибиотики как источник питания, таким образом снижая концентрацию антибиотиков в организме и способствуя проявлению в организме хозяина других представителей патогенной и условно патогенной микрофлоры (В.Ю. Пауликас, 1990).

Бактероиды входят в состав нормальной микрофлоры ротовой полости, верхних дыхательных путей, мочеполовых органов, желудочно-кишечного тракта. Род *Bacteroides* включает более 20 видов, большинство из которых выделяется из организма человека и животных. В 1 г содержимого желудочно-кишечного тракта овец их находят в количестве 10^4 – 10^5 , крупного рогатого скота – 10^7 – 10^8 , кроликов – 10^4 – 10^9 , уток – 10^6 – 10^9 , свиней – 10^7 – 10^9 , кур – 10^7 – 10^9 (Н.В. Smith, 1965).

Необходимо отметить, что в условиях кислой среды бактероиды проявляют антагонистическую активность по отношению к сальмонеллам, эшерихиям, другим микроорганизмам и, по-видимому, играют существенную роль в устойчивости организма к инфекциям. Однако результаты исследований последних лет свидетельствуют об участии бактероидов и в этиологии многих патологических процессов. Они могут вызывать разнообразные воспалительные процессы: энтериты, некротические гепатиты, перитониты, менингиты и т. д. (В.Ю. Пауликас, 1990).

О синергидном участии в инфекционных процессах свидетельствуют результаты испытания патогенности бактероидов на животных. Синергетическое действие бактероидов установлено в отношении боррелий, микоплазм, пастерелл, стафилококков, стрептококков, холерного вибриона (А.А. Конопаткин, 1983; Л.С. Назарова и др., 1986; Л.П. Павлова и др., 1986).

Эшерихии являются постоянными обитателями желудочно-кишечного тракта людей, млекопитающих, птиц, многих пресмыкающихся, рыб и насекомых. Желудочно-кишечный тракт животных при рождении, как правило, является стерильным. Однако уже спустя 3-4 часа эшерихии заселяют желудок и тонкий кишечник, а через 12-16 часов их выделяют и из содержимого толстых кишок. По данным W. H. Smith, J. E. Jones, 1963 (В.Ю. Пауликас, 1990), через 12 часов после рождения в 1 г. содержимого желудка и тонких кишок поросят находили 10^6 – 10^7 эшерихий, а в толстом кишечнике – 10^8 – 10^9 . Через 48 часов после рождения в 1 г. содержимого желудка и проксимально-

го отдела тонких кишок количество эшерихий уменьшалось до 10^2 – 10^3 и оставалось в дальнейшем на этом уровне. В дистальном отделе тонких кишок и в толстом кишечнике количество эшерихий составило 10^6 – 10^9 в течение всего срока наблюдения, который составлял 150 дней.

Эшерихий обнаруживают в различных отделах желудочно-кишечного тракта здоровых животных и птицы в количестве от 10^2 до 10^7 клеток в 1 г.

Как вид эшерихии имеют большое количество серовариантов, отличающихся друг от друга по антигенной структуре, биохимической активности, условиям обитания (желудочно-кишечный тракт человека и животных, вода, почва, другие объекты внешней среды) и степени патогенности.

Колибактериоз молодняка животных и птицы вызывают энтеропатогенные эшерихии, а гемолитические штаммы–колиэнтеротоксемию поросят. Выявлены и парентеральные формы эшерихиозов, протекающие как сепсис, менингит, энцефалит, миелит, пиелонефрит, цистит, перитонит и т. д. (В.Ю. Пауликас, 1990). Разнообразие клинических признаков эшерихиозной инфекции связывают не только с эпизоотической ситуацией, возрастом и состоянием защитных сил макроорганизма, но и с биологическими свойствами самого возбудителя. В этом плане особый интерес представляют внехромосомные генетические детерминанты–плазмиды, которые насчитываются в большом количестве у бактерий этого рода и относительно легко передаются от одной разновидности эшерихий к другой, а также от энтеробактерий других видов при конъюгации через секс-пили.

Эшерихии кроме секс-пилей, образуют пили, обуславливающие адгезивность этих бактерий - способность прилипать к другим клеткам, в том числе и к энтероцитам. Такие пили у эшерихий связывают с поверхностными антигенами белковой природы К 88, К 99 и 987 Р (В.И. Покровский, И.В. Рубцов, 1994).

Было предложено делить патогенные эшерихии на несколько категорий, имеющих различные экологические ниши в кишечнике. Такими нишами для энтеропатогенных эшерихий первой категории являются вначале сами энтероциты, а затем макрофаги, находящиеся позади кишечного эпителия в собственной оболочке и глубже, для энтероинвазивных эшерихий второй категории–цитоплазма эпителиальных клеток слизистой оболочки. Энтеротоксигенные эшерихии фиксируются на мембранах энтероцитов и на этой поверхности размножается вся их популяция (М.М. Интизаров, 1978, 1986).

Интересным является тот факт, что среди эшерихий имеется огромное число сапрофитов, которые в норме и входят в состав эубиотической флоры кишечника. Они локализируются преимущественно в просвете кишечной трубки, располагаясь беспорядочно и равномерно по всей полости кишки, и лишь отчасти примыкают к эпителию ворсин кишечника (М.М. Интизаров, 1986).

Эшерихии также как бифидобактерии и лактобактерии, активно участвуют в ферментативных процессах в кишечнике, образуя при этом органиче-

ские кислоты, витамины и другие биологически активные вещества. В 1905 году Н. Conrad установил, что в результате жизнедеятельности эшерихии в питательной среде накапливаются бактерицидные вещества, препятствующие росту других бактерий. В настоящее время установлено, что эшерихии продуцируют как *in vitro*, так и *in vivo* до 24 типов таких веществ, названных колицинами.

По данным ряда авторов, эшерихии более чем в 50 % случаев являются причиной септицемии у облученных животных (Н.Н. Клемпарская, 1964; В.Н. Коршунов, Б.В. Пинегин, Н.Н. Володин и др., 1986; М.Э. Микельсаар, М.Э. Тюри, Л.В. Вытрищак, А.А. Ленцнер, 1986). По-видимому, непатогенные серовары эшерихии нужно считать не сапрофитами, а условно-патогенными микроорганизмами, потому, что эта флора является наиболее агрессивной: она в числе первых заселяет организм после рождения и ее чаще других обнаруживают в крови животных при снижении естественного иммунитета, например, после облучения.

Таким образом, результаты наших исследований и анализ данных литературы свидетельствуют о том, что различные представители резидентной микрофлоры желудочно-кишечного тракта вступают как в мутуалистические, так и в антагонистические взаимоотношения друг с другом и с транзитной микрофлорой, чем обеспечивают относительное постоянство видового и количественного состава самой резидентной микрофлоры и препятствуют проявлению активности со стороны патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

В то же время, резидентная микрофлора вступает в мутуалистические взаимоотношения с макроорганизмом, обеспечивая неспецифическую стимуляцию местного и системного иммунитета организма хозяина.

Осуществление данных функций обеспечивается такими свойствами нормальной микрофлоры, как образование органических кислот, антибиотических веществ, колонизационная активность, которая, в свою очередь, во многом определяется адгезивными свойствами микробов. Очевидно, именно эти свойства, обеспечивающие прямой антагонистический эффект в отношении патогенной и условно патогенной микрофлоры, должны учитываться в первую очередь при подборе штаммов для пробиотических препаратов.

Пробиотики оказывают влияние, как правило положительное, на обмен белков, углеводов, липидов, минеральных веществ и витаминов сельскохозяйственных животных и птицы. Стимулируют естественную резистентность макроорганизма и участвуют в становлении его иммунной системы. Следствием этого является повышение сохранности молодняка и стимуляция его роста. Однако следует помнить, что еще совсем недавно в науке и на практике господствовало мнение о том, что антибиотики являются универсальными и практически безвредными препаратами для лечения различных заболеваний инфекционной природы, а также стимуляторами роста. В настоящий момент этот аспект виден совсем с другой стороны, а мнение исследователей и

практиков кардинально изменилось. Аналогичная картина наблюдается сейчас и в отношении ферментных препаратов, которые долгое время считались абсолютно безвредными и универсальными стимуляторами роста, которые лишь улучшают переваримость питательных веществ корма без каких либо серьезных вмешательств во внутреннюю деятельность организма. Учитывая эти факты, необходимо проводить серьезные, глубокие и длительные эксперименты по влиянию пробиотических препаратов на организм человека, животных и птицы, чтобы с высокой степенью достоверности утверждать о их положительном действии и безвредности и не пересматривать свои взгляды в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аленичкина, Г.Е. Динамика белка и холестерина-белковых соединений сыворотки крови уток в условиях круглогодичного содержания без водоемов: автореф. ... канд. биол. наук.– Боровск, 1971. – 18 с.
2. Антипов, В.А. Биологические препараты симбионтных микроорганизмов и их применение в ветеринарии// Сельское хозяйство за рубежом.– 1981. – № 2. – С.43–47.
3. Антипов, В.А. Симбионтные микроорганизмы пищеварительного тракта, их роль и состав// Сельское хозяйство за рубежом.–1989. – № 12. – С.40–45.
4. Антипов, В.А., Эффективность колибактерина и лактобактерина при диспепсии поросят-сосунов/Панфилов В.А., Лесных В.И. // Повышение продуктивности сельскохозяйственных животных и профилактика их заболеваний в промышленных комплексах: матер. в помощь сельскохоз. произ. Вып. 6. Ч. III. – Воронеж: Центр.-черноз.кн.изд., 1980. – С. 69–71.
5. Белокрысенко, С.С. Этиологическое значение, экология и генетические механизмы формирования госпитальных штаммов бактерий семейства Enterobacteriaceae: автореф. дис....докт.мед.наук. – М., 1993. – 45 с.
6. Бессарабов, Б.Ф. Применение сухой ацидофильной культуры в птицеводстве// Ветеринария. – 1975. – № 8. – С. 94–96.
7. Бузлама, В.С., Бактериально-витаминный препарат пропиовит для молодняка сельскохозяйственных животных / Антипов В.А., Долгополова В.Н. и др. // Материалы в помощь сельскохозяйственному производству. Вып. 5. Ч. III. – Воронеж: Центральное черноземное кн. изд-во, 1978. – С. 50–51.
8. Бухарин, О.В. Антилизозимный признак бактерий и перспективы его практического использования// Персистенция микроорганизмов. – Куйбышев, 1987. – С. 4–10.
9. Ваганова, Л.Ю. Лечебно-профилактическое и биостимулирующее действие галлиферма на цыплят при сальмонеллезе: автореф. дис....канд.вет.наук. – М., 1993.–16 с.
10. Вершинина, И.Ю. Антагонистические свойства бифидобактерий, выделенных от поросят/ Панин А.Н., Серых Н.И. и др. // Сб. науч. тр. ВГНКИ. Т.55 / ред. Л.А. Булашова, Л.Г. Осипян, 1994. – С. 143–146.
11. Владимиров, И.Т. Использование ацидофильной культуры при кормлении ягнят и телят// Международный сельскохозяйственный журнал.– 1974. – № 4. –С. 11–12.
12. Газенеон, Л.Б., О механизме действия секреторных IgA-антител/ Николаева Т.А., Романенкова Н.И. и др. // ЖМЭИ. – 1980. – № 11. – С. 37–42.

13. Герасименко, В.В. Обмен веществ и продуктивность гусей, выращиваемых на мясо при использовании лактоамиловорина: автореф. дисс.... канд. биол. наук / В.В. Герасименко. – Боровск, 2002. – 26 с.
14. Герасименко, В.В. Опыт использования лактомикробиоцикла при промышленном выращивании гусей на мясо / В.В. Герасименко // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2006. - № 1 (9) - С. 94 – 96.
15. Герасименко, В.В. Возрастные изменения показателей естественной резистентности гусей при использовании пробиотиков / В.В. Герасименко // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2005. - № 2 (6) - С. 37 – 39.
16. Гончарова, Г.И. Бифидофлора человека и необходимость ее оптимизации// Сб.науч.тр.Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского. – М., 1986. – С. 54–57.
17. Гончарова, Г.И. Новый отечественный препарат «сухой бифидумбактерин» и его эффективность при кишечных заболеваниях детей и взрослых людей/ Дьякова Е.И., Семенова Л.П. и др. // Тез.докл. III Всерос. съезда эпид., микроб., инфекц. – Казань, 1972. – С. 37.
18. Гончарова, Г.И. Бифидофлора человека, ее нормализующие и защитные функции/ Семенова Л.П., Лянная А.А. и др.// Антибиотики и медицинская биотехнология. – 1987. – Т. 32. – №3. – С. 11–15.
19. Горская, Е.М. Сравнительное исследование персистенции лактобацилл и холерных вибрионов на гнотобиотической модели/ Юлдашев А.Ю. // Теоретические и практические проблемы гнотобиологии. – М.: Агропромиздат, 1986. – С. 162–166.
20. Грачева, Н.М. Экспериментальные данные к механизму действия бактериальных биологических препаратов с использованием модели безмикробных крыс/ Чахава О.В., Поспелова В.В. и др. // Теоретические и практические проблемы гнотобиологии. – М.: Агропромиздат, 1986. – С. 212–217.
21. Гудков, С.А. Использование бифидобактерий в животноводстве/ Скобелев В.И., Кравченко Э.Ф. и др. // Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве. – М., 1986. – С.167–172.
22. Ерзикаян, Л.А. Биологические особенности некоторых рас молочнокислых бактерий. – Ереван: Изд. Арм. ССР, 1981. – 234 с.
23. Зайцева, Л.Г. Усиление фагоцитарной активности клеток мононуклеарной фагоцитарной системы при пероральном введении лактобацилл/ Горская Е.М., Ленцнер А.А., Шустрова Н.М. // Бюлл.экспер.биол. – 1985. – Т. 6 – С. 691–697.
24. Зайцева, Л.Г. Изменение функциональной активности клеток мононуклеарной фагоцитарной системы у мышей разного возраста/ Фаворская Ю.Н. // Бюлл.эксперим.биологии – 1980. – Т. 11. – С. 576–578.

25. Зельцер, И.З. Весовой коэффициент слепой кишки как показатель микробиологического статуса кишечника при воздействии антибиотиков// Колонизационная резистентность и химиотерапевтические антибактериальные препараты / под ред. С.М. Навашина, Б.А. Шендерова. – М., 1988.
26. Зитаре, И.К. Бактериальная флора кишечника здоровых и больных колибактериозом новорожденных телят и ее нормализация бифидумбактерином: автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Тарту, 1983. – 16 с.
27. Интизаров, М.М. Бифидумбактерин при желудочно-кишечных болезнях телят// Ветеринария. – 1979. – № 10. – С. 82.
28. Интизаров, М.М. Возможности гнотобиотического эксперимента при изучении механизмов бактериального антагонизма и симбиоза// Теоретические и практические проблемы гнотобиологии. – М.: Агропромиздат, 1986. – С. 22–29.
29. Интизаров, М.М. Некоторые механизмы симбиоза и антагонизма у бифидобактерий. Их связи со становлением локального иммунитета у гнотобиотических животных// Доклады ВАСХНИЛ. – 1979. – № 9. – С. 32–35.
30. Интизаров, М.М. // Доклады ВАСХНИЛ. – 1978. – № 4. – С.30
31. Исмаилов, М. Профилактика и лечение диареи телят и поросят биоспорином// Инфекционные болезни сельскохозяйственных животных: тез. докл. Всерос. научи, конф. – М., 1996. – С. 57.
32. Квасников, Е.И. Роль молочнокислых бактерий в подавлении развития болезнетворных микробов// Наука и жизнь.– 1994. – Вып. 9. – С. 110–112.
33. Квасников, Е.И., Молочнокислые бактерии и пути их использования/ Нестеренко О.А. – М.: Наука, 1975. – 392 с.
34. Клемпарская, Н.Н. Эндогенная инфекция в патогенезе лучевой болезни. – М.: Медицина, 1964.
35. Ковацкий, Н.С. Технология производства мяса гусей// Мясное птицеводство/ Сост. Т.А. Столяр.– М.: Росагропромиздат, 1988. – С. 139–205.
36. Кондратьева, Т.К. Бактериальные липополисахариды// Иммунология инфекционного процесса/ под ред. В.И. Покровского и др. – М., 1994.
37. Коняев, М.Т., Нативный бифидобактерин для профилактики и лечения острых желудочно-кишечных болезней телят и повышения привесов/ Косинов Л.И. // Повышение продуктивности сельскохозяйственных животных и профилактика их заболеваний в промышленных комплексах: – материалы в помощь сельскохозяйственному производству. Вып. 6. Ч. III. – Воронеж: Центральное черноземное кн. изд-во, 1980. – С. 59–60.
38. Коршунов, В.Н., Изучение микрофлоры кишечника при формировании постлучевых и химиотерапевтических дисбактериозов/ Пинегин Б.В.,

- Володин Н.Н. и др. // Теоретические и практические проблемы гнотобиологии. – М.: Агропромиздат, 1986. – С. 190–194.
39. Красникова, Л.В., Бифидобактерии и использование их в молочной промышленности: обзорная информация./ Салахова И.В., Шаробайко В.И., Эрвольдер Т.М. – М.: АгроНИИТЭИ, 1992. – 32 с.
 40. Куваева, И.Б. Обмен веществ организма и кишечная микрофлора. – М.: Медицина, 1976.
 41. Куваева, И.Б., Антагонистическая активность микробных популяций защитной флоры и ее связь с характеристикой микробиоценоза и факторами питания/ Кузнецова Г.Г. // Вопросы питания, 1993. – № 3. – С. 12–15.
 42. Кудинова, Т.И., Формирование бифидофлоры и состояние системы иммуноглобулинов в кишечнике новорожденных первой недели жизни в зависимости от срока прикладывания к груди матери/ Разумовская И.Н., Матвеева Н.К. // Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве. – М., 1986. – С. 43–46.
 43. Кудлай, Д.Г. Внехромосомные факторы наследственности бактерий. – М., 1991.
 44. Кудлай, Д.Г. Эписомы и инфекционная наследственность бактерий. – М.: Медицина, 1969.
 45. Кудлай, Д.Г., Бактериоциногенез./ Лиходед В.Г.// М.: Медицина, 1966.–203 с.
 46. Кузнецова, Л.С., Итоги и перспективы научных исследований института по созданию и применению бифидумсодержащих биологических препаратов/ Никитин Д.П. // Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве. – М., 1986. – С. 3–10.
 47. Кузнецова, Т.С. Антиоксидантный статус и неспецифическая резистентность организма свиней при использовании различных соединений селена: автореф. на соиск. уч. ст. канд. биол. наук. – Боровск, 1999. –27 с.
 48. Курепина, Е., О способности кишечных бактерий синтезировать низкомолекулярные антибиотические вещества микроцины. Плазмида -11. / Хмель И.А., Липасова В.А. и др. – Пущино на Оке, 1986.
 49. Ленцнер, А.А. Свойства лактобацилл, определяющие их защитную роль в организме// IV съезд эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов и гигиенистов: тез. докл. – Эстония, Таллин, 1992. – С. 93–94.
 50. Ленцнер, А.А. Лактофлора и колонизационная резистентность/ Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э. и др. // Антибиотики и химиотерапия. 1987. – № 3. – С. 65–68.
 51. Ленцнер, А.А. Лактофлора пищеварительного тракта как один из защитных механизмов организма и определение ее количественной ха-

- рактеристики/ Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э. и др. // Иммунологические аспекты инфекционной патологии. – Таллин, 1981.
52. Ленцнер, А.А. О способности лактобацилл микрофлоры человека продуцировать лизоцим/ Ленцнер Х.П., Тоом М.А. // Микробиология. – 1975. – № 8. – С. 77–81.
53. Ленцнер, Х.П. Лизоцимная активность и чувствительность к лизоциму лактобацилл, встречающихся в микрофлоре человека/ Ленцнер А.А. // In: Mikrobielle Umwelt und antimikrobielle Massnahmen, Bd. 6.– Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1982. – S. 73.
54. Липиньска, Э. Действие препарата Бифидовак в профилактике болезней пищеварительного тракта телят и ММБ-синдрома свиноматок/ Кохович В., Котовски К. // Новости ветеринарной фармации и медицины. 1988. – № 2. – С. 51–53.
55. Липская, В.В. и др. Пробирочно-камерный метод подсчёта клеток крови у птиц// Ветеринария. – 1967. – № 1. – С. 14–15.
56. Липская, В.В. Общая реактивность организма гусей// Материалы научной конференции, посвященной Великой Октябрьской Социалистической революции. – Краснодар, 1967. – С. 66–68.
57. Лянная, А.М., Биологические и экологические особенности микробов рода *Bifidobacterium*/ Интизаров М.М., Донских Е.Е. // Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве. – М., 1986. – С. 32–38.
58. Иммунологические методы исследования в животноводстве/ под ред. Маслянюк Р.П. – Львов, 1987. – 48 С.
59. Мечников, И.И. Кишечные микробы // Академ.собр.соч. – М., 1962. – Т.15. – С. 98–106.
60. Мечников, И.И. Этюды оптимизма. – М.: Научное слово, 1909. – 282 С.
61. Микельсаар, М.Э. Транслокация микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта в кровяное русло у облученных конвенциональных и ассоциированных безмикробных мышей/ Тюри М.Э., Вытрищак Л.В., Ленцнер А.А. // Теоретические и практические проблемы гнотобиологии. - М.: Агропромиздат, 1986.– С. 200–205.
62. Мишурнова, Н.В. Антагонистические свойства препарата СТФ-1/56 относительно сальмонелл и кишечной палочки/ Киржаев Ф.С. // Ветеринария.– 1988. – № 10. – С. 34–36.
63. Никулин В.Н. Научные и практические основы рационального использования кормов в молочном скотоводстве в зонах интенсивного земледелия: автореф. дисс.... докт. с.-х. наук / Никулин В.Н. – Оренбург, 1999. – 48 с.
64. Панин, А. Пробиотические препараты в ветеринарии/ Серых Н., Малик Е. // Ветинформ. – 1993. – № 2. – С. 7–8.
65. Панин, А.Н. Иммунобиология и кишечная микрофлора/ Малик Н.И., Малик Е.В. – М.: Аграрная наука, ИК «Родник», 1998. – 48 С.

66. Панин, А.Н. Второе рождение пробиотиков/ Серых Н.И., Малик Е.В. // Ветеринарная газета. – 1995. – № 17 (79). – С. 3.
67. Панин, А.Н. Совместное использование пробиотического препарата и иммуностимулятора для профилактики желудочно-кишечных заболеваний у поросят-сосунов/ Серых Н.И., Малик Е.В., Денисов А.А. // Инфекционные болезни сельскохозяйственных животных: тез. докл. Всерос. научн. конф. – М., 1996. – С. 52–54.
68. Пауликас, В.Ю. Паразитоценоз желудочно-кишечного тракта свиней. – М.: Агропромиздат, 1990. – 81 с.
69. Перетц, Л.Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека. – М.: Медгиз, 1955.– 436 с.
70. Пехов, А.П. Введение в молекулярную генетику. – М., 1973.
71. Подопригора, Г.И. Иммунные и неспецифические механизмы колонизационной резистентности// Антибиотики и колонизационная резистентность/ под ред. Б.А. Шендерова. – М., 1990. – Вып 19.
72. Покровский, В.И. Инфекционный процесс/ Рубцов И.В. // Иммунология инфекционного процесса / под ред. В. И. Покровского и др. – М., 1994.
73. Поликарпов, Н.А. Количественный уровень содержания нуклеазоположительных микроорганизмов, как показатель состояния аутомикрофлоры человека/ Викторов А.Н. // Дисбактериозы и эубиотики: тез. докл. конф. – I. – М., 1996. – С. 26–28.
74. Поликарпов, Н.А. Эндонуклеазная активность строго анаэробных бактерий, выделенных у больных и здоровых людей/ Окропиридзе Г.Г., Петраков А.А. // Журнал микробиол. – 1994. – № 3.
75. Поспелова, В.В. Изучение санирующей активности представителей нормальной микрофлоры кишечника на модели гнотобиотических цыплят и конвенциональных приматов/ Рахимова Н.Г., Вильшанская Ф.Л. и др. // Теоретические и практические проблемы гнотобиологии. – М.: Агропромиздат, 1986. – С. 132–137.
76. Поспелова, В.В. Теоретическое обоснование и экспериментальные данные к проблеме конструирования комплексных биологических препаратов с живыми бифидобактериями/ Рахимова Н.Г., Тимофеева Г.В. и др. // Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве. – М., 1986. – С. 58–63.
77. Производство препаратов для животноводства на основе микроорганизмов - симбионтов желудочно-кишечного тракта: обзорная информация/ сост. А.В. Платонов. – М., 1985. – 43 С.
78. Романов, М.П. Нормирование протеина в рационе кур: автореф. на соиск. уч. ст. канд. с.-х. наук. – М., 1962. – 18 С.
79. Сибирякова, Н.И. Биологическая активность пептидогликана бифидобактерий: автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1992. – 18 С.

80. Смирнов, В.В. Спорообразующие аэробные бактерии - продуценты биологически активных веществ/ Резник С.Р., Василевская И.А. – Киев, Наукова Думка, 1982.
81. Смородинцев, И.А. Биохимия мяса. – М.: Птицепромиздат, 1952. – 332 С.
82. Степанчук, Ю.Б. Кишечная микрофлора и метаболизм оксалатов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1994. – 20 С.
83. Тарасевич, А.В. Экология и некоторые биологические свойства клостридий, обнаруживаемых в организме человека/ Летучих В. // Медицинские аспекты микробной экологии/ под ред. Б.А. Шендерова. – М., 1994.
84. Тараканов, Б.В. Использование пробиотиков в животноводстве. – Калуга, 1998. – 54 С.
85. Тараканов, Б. В. Механизм действия пробиотиков на микрофлору пищеварительного тракта и организм животных / Б.В. Тараканов // Ветеринария. – 2000. - №1. - с. 47 – 54.
86. Тараканов, Б.В. Применение лактоамиловорина при выращивании телят / Б.В. Тараканов, В.Г. Косолапова // Ветеринария. – 1999. - № 9. - с. 10 – 13.
87. Тараканов, Б.В. Влияние продуцента микроцина типа В на телят / Б.В. Тараканов, Т.А. Николичева, В.В. Алешин, Н.М. Комкова // Ветеринария. – 2005. - № 6. - с. 20 – 23.
88. Тараканов, Б.В. Новые биопрепараты для ветеринарии / Б.В. Тараканов, Т.А. Николичева // Ветеринария. - 2000. - № 7. - С. 45-50.
89. Тараканов, Б.В. Микрофлора кишечника и зоотехнические показатели откорма цыплят-бройлеров при применении нового пробиотика микроцикола / Б.В. Тараканов, Т.А. Николичева, В.В. Алешин, Л.П. Полякова, В.Н. Никулин, Т.Е. Палагина // Сб. трудов ВНИИФБиП с.-х. животных. Том XLV. Боровск, 2006. - с. 138 – 150.
90. Тараканов, Б.В. Производственные испытания лактоамиловорина в животноводстве / Б.В. Тараканов, Т.А. Николичева, А.М. Соловьев, В.Г. Косолапова // Актуальные проблемы биологии в животноводстве: сб. тез. докл. 3-й междунар. конф. - Боровск, 2000.
91. Тараканов, Б.В. Перспективы создания новых пробиотиков на основе рекомбинантных штаммов бактерий, экспрессирующих эукариотические гены / Б.В. Тараканов, Л.К. Эрнст. - М., 2002. - 71с.
92. Тимошко, М.А. Получение свободных от патогенной микрофлоры порослят с определенным микробиологическим статусом/ Бурсук И.Ф., Холмецкая В.Г. // Теоретические и практические проблемы гнотобиологии. – М.: Агропромиздат, 1986. – С. 61–65.
93. Тимошко, М.А. Использование молочнокислых бактерий при выращивании цыплят/ Сорокин В.В. // Биология и химические науки. – Кишинев, изд-во АН Молдовы, 1974. – С. 60–64.

94. Тюрин, М.В. Антибиотикорезистентность и антагонистическая активность лактобацилл: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990. – 24 с.
95. Ульянова, В.А. Переваримость кормов у гусей // Отчет ВНИИП, 1949. – С. 45–51.
96. Урюпина, Г.М. Применение пропиацида в бройлерном птицеводстве/ Карасевич Э.К., Герасименко И.И., Гришин Б.М. // Актуальные вопросы кормления и содержания сельскохозяйственных животных и птиц: сб. науч. тр. – М., МВА, 1980. – Т. 110. – С.83–87.
97. Фонталин, Л.Н. Иммунологическая толерантность. – М.: Медицина, 1978.
98. Хаустов, В.Н. Возрастные изменения показателей естественной резистентности крови утят кросса Х-11// Вестник Алтайского ГАУ. – 2001. – № 3, С. 29–30.
99. Хаустов, В.Н. Влияние аскорбиновой кислоты на продуктивность и естественную резистентность уток// Вестник Алтайского ГАУ. – 2001. – № 3, С. 44–45.
100. Хмель, И.А. Микроцины -пептидные антибиотики энтеробактерий и генетический контроль их синтеза/ Метлицкая А.З., Фоменко Д.Э., Липасова В.А. // Дисбактериозы и эубиотики: тез.докл.конф. – М., 1996.
101. Хохлов, А.М. Возрастные особенности иммунобиологической реактивности организма// Тр. 1-й Междун. науч.-практ. конф.: Ветеринарные и зооинженерные проблемы животноводства. – Витебск, 1996. – С. 76.
102. Чахава, О.В. Гнотобиология - учение о микрофлоре организма хозяина// Теоретические и практические проблемы гнотобиологии. – М.: Агропромиздат, 1986. – С. 14–19.
103. Биохимия животных/ под ред. Чечеткина А.В. – М.: Высшая школа, 1982. – 511 С., ил.
104. Шендеров, Б.А. Значение колонизационной резистентности в патогенезе инфекционных заболеваний// Иммунология инфекционного процесса/ под ред. В.И. Покровского и др. – М., 1994.
105. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т.1. Микрофлора человека и животных и ее функции. – М.: Грантъ, 1998. – 288 С.
106. Шендеров, Б.А. Микроэкологическая токсикология. Реальность, проблемы и перспективы// Антибиотики и микроэкология человека и животных/ под ред. С.М. Навашина, Б.А. Шендерова. – М., ВНИИ Антибиотиков, 1988.
107. Шендеров, Б.А. Нормальная микрофлора и некоторые вопросы микроэкологической токсикологии// Антибиотики и медицинская биотехнология. – 1987. – Т. 32. – №3. – С.38 – 41.
108. Шендеров, Б.А. Трансмиссивная лекарственная устойчивость бактерий: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1975. – 46 С.

109. Шендеров, Б.А. Формирование различных уровней устойчивости к антибиотикам у кишечных бактерий одним и тем же R-фактором// Цитология и генетика. – 1972. – № 1. – С.18–21.
110. Шенкман, Б.З. Бактериальные эндотоксины и медиаторные системы макроорганизма// Успехи совр. биол. – 1991. – Т. 111. – № 3. – С. 88–90.
111. Шепелева, И.Б. Изменение естественного иммунитета мышей при введении бластолизина - гликопептида клеточной стенки *L.bulgaricus*/ Захарова Н.С., Ремова Т.Н. и др. // Бюлл.экспер.биолог. – 1985. – Т. 4. – С.442–446.
112. Щербаков, И.Т. Состояние слизистой оболочки тонкой кишки у гнотобионтных цыплят при моно- и диассоциации их непатогенными кишечными микроорганизмами/ Новикова А.В., Фридовская И.Г. и др. // Теоретические и практические проблемы гнотобиологии. – М.: Агропромиздат, 1986. – С. 128–132.
113. Aattouri N., Lemonnier D. Involvement of CD Lymphocytes in the production of interferon induced by non-pathogenic lactobacteria.// In: Old Herborn University Seminar Monograph. № 8. Probiotics: Prospects of use in Opportunistic Infection./ Eds. R.Fuller, P.J.Heidt, V.Rusch, D.Van Der Waaij. - Germany, 1995.
114. Abney E.R., Cooper M.D., Kearney J.f. et al. Sequential expression of immunoglobulin on developing mouse B-lymphocytes. A systematic survey which suggests a model for the generation of immunoglobulin isotype diversity.// J. Immunol., 1978.-vol. 120.-P. 2041.
115. Abrams G.D. Microbial effect on mucosal structure and function.// Amer. J. Clin. Nutr., 1977. - vol. 30. - P. 415-419.
116. Alam M. Modulation of gastrointestinal cell kinetics and endocrine cell populations by the microflora and endogenous prostaglandins. An experimental study in germfree and conventional rats.// Tesis. Stockholm, Sweden. - 1995.
117. Alarm M., Midtvet T. Microflora and gastrointestinal peptides.// Abstr. XII Intern. Sympos. Gnotobiology. - Honolulu, 1996. - June 23-28.
118. Anand S.K., Srinivasan R.A., Rao L.K. Antibacterial activity associated with *Bifidobacterium bifidum*-11.// Cultured Dairy Prod.J., 1985. - vol. 20. - № 1. - P.207-210.
119. Andrieux C., Pacheco E.D., Bouchet B. et al. Contribution of the digestive tract microflora to amylo maize starch degradation in the rat.// Br.J.Nutr., 1992. - vol. 67. - P. 732-734.
120. Andrieux C., Sacquet E. Effects of lactase, maillardis products and amylo maize starch on apparent mineral absorption in different parts of the digestive tract of conventional and germfree rats.// In: Gnotobiol. And its application. - Versailles, France, 1987. - P. 24-26.

121. Aoe S., Matsuyama H., Yahiro M. et al. Effect of intestinal microflora on the absorption of soluble calcium in milk.// *J.Germfree Life Gnotobiol.*, 1994. - vol. 24. -№1.-P. 201-210.
122. Atsuko I. And- MRS A activity of *Bifidobacterium breve* and its purification.// *J.Nara Medical Associat*, 1994. - vol. 45. - № 2 . - P. 528-531.
123. Baldini J.T., Rosenberg H.R. The effect of productive energy level of the diet on the methionine requirement of the chick.// *Poultry Science*, v. 34, № 6, 1955, P. 1301-1307.
124. Bayston K.F., Cohen J. Bacterial endotoxin and current concepts in the diagnosis and treatment of endotoxaemia.// *J.Med.Microbiol.*,1990. - vol. 31. - P. 617-620.
125. Bergeu's Manual of Determinative Bacteriology./ Eds. G.Holt et all. - Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo, 1984.
126. Biavati B., Scordovi V., Moore W.E.C. Electrophoretic patterns of proteins in the genus *Bifidobacterium* and proposal of the new species.// *Int. J. Sust. Bacteriol.*, 1982.-vol. 32.-P. 358-373.
127. Bienenstock J., Befus A.P., Me Pormott M. Mucosal immune systems. - Ed by F.J. Boume Martinus nighoff publishers, 1981. - P. 5-27.
128. Bolton W. *Poultry Nutrition Bull.*// Min. of Agriculture, № 174, London, 1963.
129. Bordello S.P. Bacteria and gastrointestinal secretion and motility.// *Scand.J. Gastroeterology*, 1984. -№ 93 (Suppl.).
130. Braun O.H., Heine W.E. Zur physiologischen bedeutung der Bifidoflora und des faekalen lysozymes beim brustkind. Ein beitrag zur microecologie des intestinums.// *Klin.Pediatr.*, 1995. - vol. 207. - № 1. - P. 804-808.
131. Carlstedt-Duke B. Intestinal mucin in rat and man. The role of the microflora upon mucin metabolism and its susceptibility to anaerobic treatment.// Tesis. -Stockholm, 1987.
132. Christl S.U., Murgstroyd P.R., Gibson G.R., Cummings J.H. Production, metabolism and excrecion of hydrogen in the large intestine.// *Gastroenterology*, 1992. -vol. 102.-P. 819-821.
133. Clark D.S., Takacs J. Cases as preservatives.// In: *Microbial Ecology of Food.*/ Ed. J.H. Silliker. - Academic Press, London, 1980. - P. 170-180.
134. Collins E.B., Aramaki K. Production of hydrogen peroxide by *Lactobacillus acidophilus*.// *J.Dairy Sci.*, 1980. - vol. 63. - P. 353-357.
135. Cummings J.H. Short chain fatty acids in the human colon.// *Gut*, 1981. - vol. 22. - P. 530-532.
136. Daeschel M.A. Antimicrobial substances from lactic acid bacteria for use as food preservatives.// *Food Technol.*, 1989. -vol.43. - P. 164-167.
137. Dahya R.S., Speck M.L. Hydrogen peroxide formation by lactobacilli and its effects on *Staphylococcus aureus*.// *J.Dairy Sci.*, 1986. - vol. 51. - P.1568-1572.

138. Davies F.L., Gasson M.J. Review of the progress of dairy science: genesis of lactic acid bacteria.// J. Dairy Sci., 1981. - vol. 48. - P. 363-376.
139. De Vos W.M., Vos P., Simons G., Davis S. Gene organization and expression in mesophili acid bacteria.// J.Dairy Sci., 1989. - vol. 72. - P. 3398-3405.
140. Dobson D.S., Anderson J.O., Narnick R.E. A determination of the essential aminoacid proportions needed to allow rapid growth in chicks.// J. of Nutrition, v. 82, №1, 1964, P. 67.
141. Donaldson W.E., Combs G.I., Supple W.G. Body composition energy intake, feed efficiency, growth rate and feather condition of growing chickens as influenced by calorie-protein ration of the ration.// Poultry Science, v. 34, 1955, p. 1940.
142. Farcas-Himsley H. Sensitivity bactericin of murine leukaemias with varying oncogenic potency.// Microbios. Lett., 1980. - vol. 15. - P. 89-96.
143. Ferrari A., Brusa T., Rutili A., Canzi E. Human gastrointestinal tract and metanogenic bacteria.// Microecol. Terapy, 1995. - vol. 25. - P. 644-647.
144. Field M, Rao M.C., Chang E.B. Intestinal electrolyte transport and diarrreal disease.// New.Engl.J.Medicine, 1989. - vol. 321. - № 13. - P. 83-90.
145. Frank J.F. Mechanisms of pathogen inhibition by lactic acid bacteria.//In: VII Intern. Sem. Lactic Acid Bacteria and Human Health. - Seoul, Republic of Korea, 1991.-P. 84-91.
146. Freter R. Interdependence of mechanisms that control bacteria colonization of the large intestine.// Microbiol. Terapy, 1984. - vol. 14. - P. 219-225.
147. Frieden E., Osaki S. Protein – Metal Interaction.// Ed. M. Freiden. – New York. – 1974. – P. 235-265.
148. Freiden E. Metal Ions in Biological System. // New York. Chem. – 1981. – V.13. – P. 117-142.
149. Fukata T., Baba E., Arakawa A. Role of intestinal flora on prevention of Salmonella infection in chicken.// J. Germfree Life Gnotobiol., 1992. - vol. 22. - № 1.
150. Fuller R. The importance of epithelial attachment in colonization of the gut by bacteria.// Eur.J.Chemotherapy and Antibiotics, 1982. - vol. 2.- P. 219-224.
151. Gebbers Jan-Olaf, Laissue J.A. Functional morfology of the mucosal barrier.// Microecol. Terapy, 1984. - vol. 14. - P. 117-123.
152. Ghione M., Dellorto P. Human polypeptidic hormone-like substances in microorganisms.// Microbiologica., 1983. - vol. 6. - № 4. - P. 417-420.
153. Gibson G.R., Wang X. Regulatory effect of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria.// J.Appl.Bacteriol., 1994. - vol. 77. - № 4. - P. 829-833.
154. Gilliland S.E., Speck M.L. Antagonistic action of Lactobacillus acidophilus towards intestinal and food-borne patogens in associative culture.// J. Food Protect., 1977.-vol. 40.-P. 820-823.

155. Gilliland S.E., Nelson C.R., Maxwell C. Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus* // *Appl. Environ. Microbiol.* 1985. V. 49. № 2. P. 377-381.
156. Gilliland S.E. Health and nutritional benefits from lactic acid bacteria // *FEMS Microbiol. Rev.* 1990. V.87. № 1-2. P. 175-188.
157. Goldin B.R., Gorbach S.L. Impact of anaerobic bowel flora on metabolism of endogenous and exogenous compounds.// In: *Anaerobic Infection in Humans.* - Academic Press, 1989.
158. Gordon H.A. Contribution on the microbial flora to the physiological normality of the animal host.// In: *Recent Advances in Germfree Research.* - Tokai University L Press, 1981.
159. Gordon H.A., Pesti L. The gnotobiotic animal as a tool in the study of host-microbiol relationships.// *Bact.Rev.*, 1971. - vol. 35. - P. 611-619.
160. Guand-yan P., Jing-din C., Pollard M. Effects of streptomycin and gentamicin on colonization resistance against *Salmonella gallinarum pullorum* in chickens.// *Abstr. XI Intern. Symp. Gnotobiol.* - Belo-Horizonte, Brasil, 1993. - P. 89.
161. Hanqing J., Kang B., Fengxia G. et all. Effect of orally infused bifidobacterium and lactobacillus preparacion on the immunological function and fecal flora in mice.// *Abstr. XII Intern. Sumpos. Gnotobiol.*, Honolulu, 1996.
162. Havarstein L.S., Holo H., Nes I.F. The leader peptide of colicin V shares cousensus sequences with leader peptides that are common amond peptide bacteriocins produced by gram-positive bacteria.// *Microbiology*, 1994. - vol. 140. - P. 87-92.
163. Hayes J., Cundy K.R., Fernandes P.B., Hooper K.J. Purification and chracterization of a bacteriocin from *Bacteroides fragilis*.// *J.Bacteriol.*, 1983. - vol. 155. - № 3.-P. 314-318.
164. Hentges D. The protective function of the indigenus intestinal flora.// *Pediatr. Infect. Dis.*, 1986. - vol. 5. - Suppl. 1.
165. Hill R.R. Digestion of mucin polysaccharides in vitro by bacteria isolated from the rabbit cecum.// *Curret Microbiol.*, 1986. - vol. 14. - P. 573-576.
166. Hudson M.J., Roberts A.D., Hill M.J. et al. The estabhshment of metanogenic bacteria in human faeces.// *Microecol. Terapy*, 1984. - vol. 14. - P. 358-360.
167. Hurst A. Nisin and other inhibitory substances from lactis acid bacteria.// In.: *Antimicrobials in Food.*/ Eds. A.L. Braner, P.M. Davidson. - Marcel Dekker Inc. New York, 1983.-P. 327.
168. Dceda M., Hosotani T., Kurimoto K. et al. Utilisation of vitamin B₆ synthesized by intestinal microflora.// *J.Germfree*, 1979. - vol. 9. - № 2. -P. 528-530.
169. Ishikawa N., Onda M., Hurukawa K. et all. The effects of intestinal flora on the function of neutrophiles.// *J. Germfree Life Gnotobiol.*, 1989. - vol. 19. - P. 641- 645.

170. Iwai H. Cecal size and intestinal motility in mice with different types of bacterial flora.// *J.Germfree*, 1973. - vol. 3. № 2.
171. Jacobsen B.L., Brockmann E., Hertel C. et all. Monitoring of gene transfer from genetically marked *Lactobacillus lactis* in the gastrointestinal tract of gnotobiotic and conventional rats.// *Abstr. XII Intern. Sumpos. Gnotobiol.* - Honolulu, 1996.
172. Kang K.H., Shin H.J., Park Y.H., Lee T.S. Studies on antibacterial substances produced by lactic acid bacteria: purification and some properties of antibacterial substance «Bifilong» produced by *Bifidobacterium longum*.// *Korean J.Dairy Sci.*, 1989. - vol. 11. - № 3. - P. 706-711.
173. Karasawa Y., Kawai H., Hosono A. Ammonia production from amino acid and urea in the caecal contents of the chicktn.// *Comp.Biochem.Physiol.*, 1988. - vol. 90. -№1.- 75-79.
174. Kato I., Yokokura T., Mutai M. Macrophage activation by *Lactobacillus casei* in mice.// *Microbiol. and Immunol.*, 1983. - vol. 27. - P. 611-618.
175. Kiesslinng K.M., Pertersen H., Sandholm K., Olsen M. Metabolism of aflotoxin, ochratoxin, zearaleance and tree trichothecenes by intact rumen fluid, rumen protozoa, and rumen bacteria.// *Appl. Environ. Microbiol.*, 1984. - vol. 47. - № 5.-P. 39-44.
176. Kitazava M., Matsumura K., Itoh T., Yamaguchi T. Interferon induction in murine peritoneal macrophage by stimulation with *Lactobacillus acidophilus*.// *Microbial. Immunol.*, 1992. - vol. 36. - № 3. - P. 317-325.
177. Klaenhammer T.R. Antimicrobial and bactericin interaction of the lactic acid bacteria. *Procedings 6th International Sumposium on Genetics of Industrial Microorganism.* - Strasbourg, 12-18 August, 1990. - vol. 1. - P. 433-445.
178. Klein S. Short-chain fatty acids and the colon.// *Gastroeterology*, 1992. - vol. 102. - P. 1035- 1038.
179. Komai M., Kimura S. Nutricional and phisiological profile of germfree animals.// *L J. Germfree Life Gnotobiol.*, 1994. - vol. 24. - P. 462- 469.
180. Komai M., Kimura S. Primary vitamin deficiency obtained by using germ-free mice. Vitamin K and biotin.// *J.Germfree Life Gnotobiol.*, 1990. -vol. 20. -№ 1. -P. 476-477.
181. Koshikawa T., Sasa T., Asai J. Histological and immunological chracteristics of the bursa of Fabricius in germfree cickens.// *J. Germfree*, 1983. - vol. 13. - № 2. -P.283-286.
182. Kwon O-C., Ohkubo T., Yamamura M., Suzuki Y. Comparative morfological study of anterior pituitary in germfree and specific patogen-free rats.// *J.Germfree Life Gnotobiol.*, 1992. -vol. 22. - № 1. - P. 911-915.
183. Le Roith D., Pickens W., Vinic A., Shiloach J. *Bacillus subtilis* contains multiple forms of somatostatin-like material.// *Biochem. Biophys. Res.Commun.*, 1985. -vol. 127. -№3.- P. 297-306.

184. Lindenbaum J. Didoxin inactivation by anaerobic bacteria.// *Microecol. Terapy*, 1986. - vol. 137. - № 12. - P. 274-276.
185. Lischenko N.N., Belkin Z.P., Volkodav L.V. Fractionation of Bifidobacterium subcellular components and their physical, chemical and immunological properties.// *Alpe. Adria Microbiology J.* - Italy, 1996. - № 1. - P. 28-31.
186. Lima S.E. On the mechanism of action o colicins.// *Ann. Inst. Pasteur.* - Paris, 1964.-vol. 107.-P. 67-73.
187. Lilly D.M., Stillwell R.H. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms.// *Science*. 1965. V. 147. P. 747-748.
188. Mackie R.I., White B.A., Bryant M.P. Lipid metabolism in anaerobic ecosystems.// *Critical Rev. Microbiol*, 1991. - vol. 17. - № 6. - P. 327-330.
189. Matteuzzi D., Crociani F., Zani G., Trovatelli L.D. Bifidobacterium suis n. sp.: a new species of the genus Bifidobacterium isolated from pig feces.// *Allg. Mikrobiol.*, 1971.-vol. 11.-P. 387-395.
190. Mc Daniel A.H., Reid Couch J.R. Energy, protein level and source of fat in cage layer diets.// *Poultry Science*, v. 36, № 5, 1957, p. 1139.
191. Me Allan A./B., Smith R.H. Degradation of nucleic acids in the rumen.// *Br.J.Nutr.*, 1972. -vol. 29. -P. 701-703.
192. Me Groarty J.A., Hawthorn L.A., Reid G. Anti-tumor activity of lactobacilh in vitro.// *Microbios. Lett.*, 1988. - vol. 39. - P. 105-112.
193. Meslin J.C. Effect of amyloamize starch on intestinal mucosal morphometry and ileal epithelial renewal. Comparison between germfree and conventional rats.// In: *Gnotobiol. And its applications.* - Versales, France, 1987.
194. Meslin J.C., Sacquet E. Effect of microflora on the dimensions of enterocyte microvilli in the rat.// *Reprod.Nutr.dev.*, 1984. - vol. 24. - № 3.
195. Midtvedt T. Intestinal microflora associated characteristics.// *Microecol. Terapy*, 1986.-vol. 16.-P. 74-81.
196. Midtvedt T. Microflora-associated characteristics (MACs) and germfree animal characteristics (GACs) in man and animal.// *Microecol. Terapy*, 1985. - vol. 15. - P. 207-220.
197. Miller J.M., Smith C.D. Influence of the normal flora on mucosal morfology and cellular renewal in the ileum.// *Lab. Invest.*, 1981. - vol. 27. - P. 149-156.
198. Minagawa K. An examination on the possibility of producing lysosyme by Lacto-bacillus bifidus.// *Acta. Pediatr. Jap.*, 1970. - № 12. - P. 55.
199. Minesita T., Hirota K., Matsumura S. et al. Cecal enlargement in germfre rats.// *J. Germfree*, 1974. - vol.4 № 1. - P. 214-218.
200. Mitsuoka T., Terada A., Morishita Y.// *Goldschmidt informiert*, 1973. - Bd. 2 -№23.
201. Moreau M.C. The modulating effects of fermented milks on the host's immune responses.// *Abstr. XXI Intern. Congress Microb. Ecol. Disease.* - Paris, 1996.

202. Morelli L., Lucchini F., Cesena C. et al. In vivo conjugal transfer of drug resistance in Gram positive bacteria colonizing the intestinal tract of mice.// Abstr. XXI Intern. Congress Microb. Ecol. Disease. - Paris, 1996.
203. Morichita Y., Mitsuoka T., Kaneuchi C. et al. Specific establishment of lactobacilli in the digestive tract of germfree chickens.// Jap. J. Microbiol., 1971. - vol. 15. -P. 531.
204. Nakamura H., Matsuzawa T. Kinetics of cellular renewal in the small intestine of germfree and conventional mice.// Jap.J.Germfree, 1972. - vol. 2. - № 1. - P. 103-105.
205. Naukkarienen A., Surjanen K.J. Immunoresponse in the gastrointestinal tract.// In.: Gastrointestinal Toxicology/ Ed. K. Rozman, D. Hanminen, E.E. Elsevier. -Amsterdam, The Netherland, 1986. - P. 213-245.
206. Nhompson M.H. Metabolism of neutral steroides.// In: Microbial Metabolism in the Digestive Tract./Ed. M.S. Hill, 1986.
207. Noda H., Akasaka N., Ohsugi M. Biotin production by Bifidobacteria.// J.Nutr.Sci. Vitaminol., 1994. - vol. - 40. - № 2. - P. 240-243.
208. Norm K.E., Midtvedt T., Gustafsson B.E. Influence of intestinal microflora on the triptic activity during lactation in rats.// Lab. animal., 1986. - vol. 20. - P. 114-116.
209. Nugon-Bandon L., Lzylit O., Raibaund P. Production of toxic glucosinolates derivatives from rape seed meal by intestinal microflora of rats and children.// In: Short-Term Bioassays Anal Complex Environ. Mixtures. 3. - New York, London, 1983.
210. Oda M., Hasegawa H., Komatsu S. et al. Anti-tumor polysaccharide from Lacto-bacillus species.//Agric. Biol. Chem., 1983. - vol. 47. - P. 1623-1625.
211. Okumura J.I., Furuse M. Nutritional and physiological characteristics in germfree chickens.// J.Germfree Gnotobiol., 1990. - vol. 20. - № 1ю - P. 117-120.
212. Orla-Iensen S. Classification des bacteriales lacteques.// Lact., 1924. - vol. 4. -P.468-469.
213. Owen R.W. The metabolism of bile acids.// In: Microbial Metabolism in the Digestive Tract./ Ed. M.S. Hill, 1986.
214. Parker R.B. Probiotics the other half of the antibiotics story.// Anim. Nutrition and Health. 1974. V. 29. P. 4-8.
215. Perdigon G., De Macias M.E.N., Alvarez S. et al. Sustemic angmentation of the immuneresponse in mice by feeding fermentation milks with Lactobacillus casei and Lactobacillus acidophilus.// Immunology, 1988. -vol. 63. - № 1. - P. 37-44.
216. Perdigon G., De Macias M.E.N., Alvarez S. et al. Effect of perorally administrated lactobacilli on macrophage activation in mice.// Infection and Immunity, 1986.-vol. 53.-№2.-P. 404-410.
217. Perdigon G., Alvarez S., Rachid M., Aguero G., Gobbato N. Immune system simulation by probiotics. – J. Dairy science, 1995, 78 (7), P. 1597-1606.

218. Phillips A.W. Serotonin in the germfree mouse and bacterial inhibition of intestinal serotonin.// *Microecol. Terapy*, 1984. - vol. 14. - P.637-640.
219. Ranken R., Wilson R., Bealmer P. Increased turnover of intestinal mucosal cells of germfree induced by cholic acid.// *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1971. - vol. 138.-P. 361-366.
220. Reiter B., Marschall V.M., Philips S.M. The antibiotic activity of the lactoperoxidase-thiocynate-hydrogen peroxide system in the calf abomasum.// *Res. Vet. Sci.*, 1980.-vol. 28.-P. 116-122.
221. Riedl-Seifert R.J., Van Aubel A. Orale stimulation des immunsystems der mucosa.// *Fortschr. Med.*, 1990. - vol. 108. - № 3. - P. 1040-1048.
222. Rogers L.A. The inhibiting effect of *Streptococcus lactis* on *Lactobacillus bulgaricus*.// *J. Bacteriol.*, 1928. - vol. 16. - P. 321.
223. Rowland I. Modification of gut flora metabolism by probiotics and oligosaccharides.// In.: Old Herbon University Seminar Monograf. № 8. Probiotics: Prospects of use in Opprtunistic Infections/ Eds. R.Fuller, P.J.Heidt, D. Van der Waaij. -1995.
224. Ruchim M.A., Makino D., Zarling E.J. Volatile fatty acids production from amino acids degradation by human fecal suspesions.// *Gastroenterol.*, 1984. - vol. 86. - P. 254-256.
225. Saliers A.A., Shoemaker N.D., Guthrie E.P. Recent advances in *Bacteroides* genetics.// *CritRev.Microbiol.*, 1987. - vol. 14. - № 1. - P. 75-79.
226. Sandine W.E. Looking back word and forward at the practical application of genetic reserches on lactic acid bacteria.// *FEMS. Microbiology Rev.*, 1987. - vol. 46. -P. 811-817.
227. Sasaki T., Fucami S., Namioca S. Enhancement of cytotoxic activity of lymphocytes in mice by oral administration of peptidoglycan gerived from *Bifidobacterium thermophilum*.// *J. Vet. Med. Sci.*, 1994. - vol. 56. - № 6. - P. 473-477.
228. Savage D.C. The normal human microflora composition.// In: *The regulatory and protective role of the normal microflora* (eds. Grubb R. et al.). - M-Stocton Press, New York, 1989.
229. Savage D.S. Association of indigenes microorganisms with gastrointestinal mucosal epitelia.// *Am. J. Clin. Nutr.*, 1970. - vol. 23. - P. 1495-1505.
230. Scardovi V.F., Trovatelli L.D. New species of bifidobacteria from *Apis mellifica* L. and *Apis indica* F. A contribution to the taxonomy and biochemistry of the genus *Bifidobacterium*.// *Zentr. Parasit. Infek. Hyg. Abt. II*, 1969. - vol. 123.-P. 64-88.
231. Scardovi V.F., Trovatelli L.D., Crociani F, Sgorbati B. *Bifidobacterium bovine* rumen. New species of the genus *Bifidobacterium*: *B.globosum* n.sp. and *B.ruminale* n.sp.// *Arch.Microbiol.*, 1969. - vol. 68. - P. 278-294.
232. Scardovi V.F., Zani G. *Bifidobacterium magnum* sp. now., a large, acidophillic bifidobacterium isolated from rabbit feces.// *Int. J Sust. Bacteriol.*, 1974. - vol. 24. -P. 29-34.

233. Schepach W. The contribution of the large intestine to blood acetate in man.// *Clin. Sci*, 1991. - vol. 80. - P. 88-90.
234. Scott D. Antimicrobial enzymes.// *Food Biotechnology*, 1988/89. - vol. 2 . - № 2. - P.25-28.
235. Schwartz H.G. et all. The effect of dietary energy concentrat and age on the lisine requirement of growing chicks.// *J. of Nutrition*, v. 65, 1958, p. 25.
236. Secor C.K., Ascione R., Zweig R.H. Hidrogen production by non- phtosynthetic bacteria.// *Int. J. Hydrogen Energy*, 1985. - vol. 10. - № 4. - P. 227-231.
237. Sekine K., Watanabe-Sekine E., Ohta J. et all. Introduction and activation of tumoricidal cells in vivo and in vitro by the bacterial cell wall of *Bifidobacterium infantis*.// *Bifidobacteria Microflora*, 1994. - vol. 13. - № 2. - P. 518-522.
238. Shenderov B.A., Mitrokhin S.D., Zaslavskaya P.L. The effect of antibiotics on excretion of different metabolites in the feaces of rats.// *Microecol. Therapy*, 1990. - vol.20.-P. 183-186.
239. Simone C., De Salvadori B.B., Fabio S. et all. Yoghurt and lactobacili in the regulation of immunity.// *J. Proceeding Milks and Health*, NIZO Institute. - Ede, The Netherland, 1989. - P. 125-130.
240. Smith H.W.// *J. Pathol. Bacteriol.*, 1965. - № 89. - P. 95-122.
241. Smith H.W. The development of the flora of the alimentary tract in jounge animals.// *J. Pathol. Bacteriol.*, 1965. - vol. 90. - P. 495-513.
242. Spring S.L., Wilkinson W.S. The influence of dietary protein and energy level on body composition of broilers.// *Poultry Science*, v. 36, 1957, p. 1159.
243. Strocchi A., Levitt M.D. Maintaining intestinal H₂ balance: credit the colonic bacteria.// *Gastroenterology*, 1992. - vol. 102. - P. 822- 825.
244. Sumi Y., Arakawa M., Kanzaki M., Miyakawa M. Stadies on utilization of flora-synthesizes vitamin B₁, using germfree rats.//*Jap.J.Germfree*, 1972. - vol. 2. -№ 2. - P. 417-421.
245. Swanson S.P., Helaszek C., Buck W.B. et all. The role of intestinal microflora in the metabolism of trichothecene mycotoxins.// *Food Chem. Toxicol.*, 1988. - vol. 26. -№ 10. -P. 403-407.
246. Tag J.R., Dajam A.S., Wannamaker L.W. Bacteriocins of Gram-positive bacteria.// *Bacteriol. Rev.*, 1976. - vol. 40. - P. 722-756.
247. Tannock G.W., Dashkevicz M.P., Feighner S.D. Lactobacilli and bile salt hydrolase in the murine intestinal tract.// *Appl. Environ. Microbiol.*, 1989. - vol. 55. - P. 1989-1992.
248. Tazume S., Umehora K., Matsuzama H. et al. The effect of microbial statys and food restriction on longevity of mice.// *Abstr. XI Intern.Symp. on Gnotobiology*. -Belo-Horizonte, Brasil, 1993. - June 6-10.

249. Teraguchi S., Ono J., Kiyosawa I. Vitamin production by Bifidobacteria originated from human intestine.// *J.Jpn.Soc.Nutr.Food Sci.*,1984. -vol. 37.- P. 114-117.
250. Toshio M., Toshihiro Y., Akihiro M. et al. Antimicrobial activities of organic acids determined by minimum inhibitory concentrations at different pH ranged from 4,0 to 7,0.//*J.Jap.Soc.Food Sci. Technol.*, 1994. -vol. 41. - № 10. - P. 603-606.
251. Tsuda T., Ohnishi N., Tsuda M., Yamamura M. Fecal anaerogenic substance (FS-T) and feeding of conventional animal.// *J. Germfree Life Gnotobiol.*, 1989. -vol. 19.-P. 312-315.
252. Tsuda T., Tsuda M., Yamamura M., Ohnishi N. Regulation of appetite and gastrointestinal microflora.// *J. Germfree Life Gnotobiol.*, 1992. - vol. 22. - № 1.
253. Uchida K. Bile acid metabolism and intestinal bacteria.// *J.Germfree Life Gnotobiol.*, 1992. -vol. 22. -№ 1. -P. 490-491.
254. Ueno K., Ninomiya K., Watanabe K. et al. Intestinal anaerobes and ammonia production.//*J.Germfree*, 1975. -vol. 5. -№ 1. -P. 561-563.
255. Ukai M., Okumura K., Itatsu t., Ito M. Studies of the gastro-entero-pancreatic hormones in germfree and conventional rats.// *J. Germfree*, 1979. - vol. 9. - № 2. -P. 732-735.
256. Umehara K., Tasume S., Hashimoto K., Sasaki S. Analysis of the increased reproduction in contaminated germfree mice by bacteria.// *J. Germfree Life Gnotobiol.*, 1991. - vol. 21. - № 2. - P. 506-509.
257. Uribe A., Jaramillo E., Midtvedt T. Cell kinetics of the proximal jejunal epithelium in germfree rats.//*Abstr. X Intern. Supos. Gnotobiology.* - Leiden, 1990.
258. Ushijima T., Seto A. Selected fecal bacteria and nutrients essential for antagonism of *Salmonella typhimurium* in anaerobic continuous flow cultures.// *J. Med. Microbiol.*, 1991. - vol. 35. - P. 97-99.
259. Van der Waaij D. Evidence of immunoregulation of the composition of intestinal microflora and its practical consequences.// *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1988.-vol. 7.-P. 362-367.
260. Van der Waaij D. The immunoregulation of the intestinal flora: experimental investigations on the development and the composition of the microflora in normal and thymusless mice.// *Microbiol. Terapy*, 1984. - vol. 14. - P. 527-531.
261. Van Gylswyk N.O., Schwartz H.M. Microbial ecology of cellulose and hemicellulose metabolism in gastrointestinal ecosystems.// *In: Curr. Perp. Microb. Ecology.*/ Eds. C.A.Klug, M.A.Reddy. - ASM, Washington DC, 1984.
262. Van Saene N.K., Stoutenbeek P., Geitz J. et al. Effect of amoxicillin on colonization resistance in human volunteers.// *Microbiol. Ecol. Health Diseases.*, 1988. -vol. 1 -P. 14-19.

263. Vogt J.R., Lamm-Kolonko L., Renz P. Biosynthesis of vitamin B₁₂ in anaerobic bacteria. Experiments with *Eubacterium limosum* and D-erythrose 14c-labeled in different position.// *J.Biochem.*,1988. - vol.174. - № 4. - P. 1317-1320.
264. Wang Y.T., Suidan M.T., Pfeffer J.T. Anaerobic biodegradation of indole to methane.// *Appl.Environ.Microbiol.*, 1984. - vol. 48. - № 5. - P. 1242-1246.
265. Wostmann B.S., Snyder D.L., Johnson M. Metabolic effects of the germfree state in the adult diet-restricted rat.// In: *Abstr. X Sumpos. Gnotobiol.* - Leiden, 1990.
266. Yang L., Akao T., Kobashi K., Hattory M. A sennoside-hydrolyzing b-glucosidase from *Bifidobacterium* sp. strain SEN is inducible.// *Biol. Pharm. Bull.*, 1996. -vol. 19. -№5. -P. 153-155.
267. Zani G., Biavati B., Crociani F., Matteuzzi D. *Bifidobacteria* from the feces of piglets.// *J. Appl. Bacteriol.*, 1974. - vol. 37. - P. 537-547.