

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

на правах рукописи

Васильев Никита Владимирович

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ЭШЕРИХИОЗА
МОЛОДНЯКА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА В
СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ**

06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология,
микология с микотоксикологией и иммунология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук, доцент
Ожередова Надежда Аркадьевна

Ставрополь – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ	СТР.
ВВЕДЕНИЕ	4
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	10
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Общие сведения об эшерихиозе телят	10
1.2. Нарушение микробиоциноза кишечника телят как этиологический фактор эшерихиоза	16
1.3. Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта животного организма и ее функции	18
1.4. Иммунобиологический статус у новорожденных телят	23
1.5. Методы профилактики эшерихиоза телят	24
1.5.1. Традиционные методы профилактики эшерихиоза телят	25
1.5.2. Использование пробиотических препаратов при эшерихиозе телят	31
1.5.3. Бифидобактерии как основа для пробиотиков	39
1.5.4. Использование комбинированных пробиотиков в качестве эффективных средств профилактики эшерихиоза телят	41
1.6. Заключение аналитического обзора источников информации	44
2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	45
2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ	50
2.2.1. Эпизоотическая обстановка по эшерихиозу молодняка крупного рогатого скота в Ставропольском крае	50
2.2.2. Технология получения ассоциаций пробиотических бактерий на основе штаммов микроорганизмов <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 20456, ATCC 29521, <i>Enterococcus faecalis</i> H ₂₂ и <i>Enterococcus faecium</i> УДС 86	56
2.2.3. Ингибирующая активность ассоциаций пробиотических бактерий в отношении <i>E. coli</i>	62

2.2.4. Лабораторные испытания эффективности ассоциаций пробиотических бактерий на белых мышах	63
2.2.4.1. Влияние ассоциаций пробиотических бактерий на гематологические, биохимические показатели крови и живую массу белых мышей	65
2.2.4.2. Влияние ассоциаций пробиотических бактерий на микрофлору желудочно-кишечного тракта белых мышей	73
2.2.5. Производственные испытания эффективности ассоциаций пробиотических бактерий на телятах	83
2.2.5.1. Влияние ассоциаций пробиотических бактерий на гематологические и биохимические показатели крови у телят	83
2.2.5.2. Производственные испытания ассоциаций пробиотических бактерий на телятах в качестве средств коррекции микробиоциноза желудочно-кишечного тракта и иммунобиологического статуса у телят	91
2.2.6. Профилактика эшерихиоза молодняка крупного рогатого скота в СПХ «Правокумское» Советского района Ставропольского края	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114
ПРИЛОЖЕНИЯ	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время среди инфекционных болезней молодняка крупного рогатого скота особое место занимают желудочно-кишечные заболевания бактериальной этиологии. Ведущую роль в нозологическом профиле данных заболеваний играют патогенные штаммы *Escherichia coli*, которые вызывают расстройства желудочно-кишечного тракта у телят в первые недели жизни (Мищенко В.А и др., 2008; Иванов А.И. и др., 2011, Петрухин М. А. и др., 2012).

Не смотря на изученность эшерихиоза, эта проблема остается значимой в хозяйствах не только нашей страны, но и за рубежом (Пирожков М.К. и др., 2011; Eriksson E., 2010; Pardon B. et al., 2012; Herbert L. J. E et al., 2014).

Огромное разнообразие серовариантов *E. coli*, которые выделяют у новорожденных телят при патологии желудочно-кишечного тракта, различаются по своей антигенной, токсигенной и генетической структуре (Моторыгин А.В., 2011; Ленченко Е.М. и др., 2013; Berg H. C., 2004). Многие из них особо опасны для человека, что еще раз подчеркивает значимость своевременных профилактических и диагностических мероприятий в борьбе с данным заболеванием (Ellis-Iversen J. et al., 2007; Lim J. Y. et al., 2010).

В основе профилактики и борьбы с эшерихиозом предпочтение отдается вакцинации и антибиотикотерапии (Тугаринов О. А., 1998; Манжурина О.А. и др., 2009), но антибиотики не всегда эффективны, из-за низкой чувствительности к тем или иным штаммам *E. coli* поскольку у бактерий быстро приобретает устойчивость к ним (Андреева А.В. и др., 2013; Заздравных М.И., 2004; Сафонова Н.А. и др., 2010). Исходя из этого, в рамках комплексной терапии в борьбе с эшерихиозом, предлагается идти по пути внедрения специальных препаратов, которые способны на ранней стадии развития болезни инактивировать возбудителя, а также повысить общую резистентность молодого организма (Золотухин С.Н. и др., 2006; Арушанян А.Я., 2013; Калимуллина В. Р. и др., 2013; Нешумаева Ю.В.,

2013). С этой целью применяют пробиотические препараты, состоящие из одного или нескольких видов микроорганизмов. В качестве основных микроорганизмов, используемых для получения пробиотиков в животноводстве, применяют бифидобактерии, лактобактерии, бактерии рода *Bacillus* и молочно-кислые микроорганизмы (Субботин В.В., 2007; Митыпова Е.Н. и др., 2009; Асташкина А.П., 2010; Березняков В.И., 2012; Сатторов Н.Р., 2013; Nemaarajata P. et al., 2013; Ryne D. V. et al., 2013). Широкое распространение в ветеринарной практике получает использование комбинированных пробиотиков, включающих в свой состав ассоциации пробиотических бактерий, способных усиливать и дополнять свойства друг друга в борьбе с инфекционной патологией желудочно-кишечного тракта (Семёнов А.В., 2009; Ерина Т.А., 2015; Chapman C.M. C. et al., 2011; Qadis A.Q. et al., 2014).

Применение новых ассоциаций пробиотических бактерий является на сегодня одним из актуальных направлений в профилактике желудочно-кишечных инфекций у телят.

Степень разработанности. Вопросами распространения, диагностики и профилактики эшерихиоза телят, а также идентификацией серовариантов эшерихий, поражающих телят в нашей стране занимались А.В. Моторыгин (2011), М. А. Петрухин (2012), Ю.В. Нешумаева (2013).

В ближнем зарубежье, в частности в Республике Беларусь, эти вопросы раскрыты в работах И.А. Горбуновой (2012), В.В. Максимовича и др. (2013).

Среди иностранных ученых эта тема была освещена I. Aktan et al (2004), P. Alexa et al (2011), A. Duse et al (2015), A. Gebregiorgis et al (2015).

В Ставропольском крае вопросы распространения, диагностики и профилактики эшерихиоза у телят до настоящего времени не были освещены.

Цель и задачи исследования. Целью исследований явилась разработка профилактических мероприятий эшерихиоза молодняка крупного рогатого скота в Ставропольском крае.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить распространение и серологические типы возбудителя эшерихиоза молодняка крупного рогатого скота в Ставропольском крае.

2. Определить влияние ассоциаций пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂; *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 на клинико-гематологические и иммунобиологические показатели у животных.

3. Разработать и определить эффективность схем применения ассоциаций пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂; *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 для профилактики эшерихиоза у молодняка крупного рогатого скота.

Научная новизна. Впервые в Ставропольском крае проведен ретроспективный анализ распространения эшерихиоза у крупного рогатого скота. В работе представлены новые данные по удельному весу эшерихиоза среди других инфекционных заболеваний крупного рогатого скота. Сформулированы и обоснованы научные положения о профилактике этой формы патологии у крупного рогатого скота в Ставропольском крае.

Впервые предложены и испытаны эффективные схемы профилактики эшерихиоза молодняка крупного рогатого скота, основанные на применении ассоциаций пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂; *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследований создают теоретическую базу для усовершенствования профилактических мероприятий эшерихиоза у телят и расширяют сведения об особенностях биологических процессов в организме животных под действием ассоциаций пробиотических бактерий.

Разработаны схемы профилактики эшерихиоза телят с использованием ассоциаций пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂; *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86.

Результаты диссертационного исследования апробированы и используются в практической деятельности СПХ «Правокумское», Советского района Ставропольского края.

В результате проведённых исследований и на основании полученных результатов установлено, что применение ассоциаций пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂; *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 для профилактики эшерихиоза молодняка крупного рогатого скота по апробированной схеме способствует сохранности новорожденных животных.

Методология и методы исследования. Основой методологии исследований является изучение на системном и организменном уровне с применением статистического анализа влияния на организм белых мышей и новорожденных телят ассоциаций штаммов микроорганизмов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂; *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86, не только на уровне микрофлоры желудочно-кишечного тракта, но и в целом на организм.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Возбудители эшерихиоза разных серологических типов распространены и способствуют возникновению заболевания у новорожденных телят в Ставропольском крае.

2. Ассоциации пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂; *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86, оказывают положительное влияние на отдельные клинико-гематологические и

иммунобиологические показатели молодняка крупного рогатого скота и белых мышей.

3. Предложенные схемы профилактики эшерихиоза молодняка крупного рогатого скота на основе применения ассоциаций пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂; *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 способствуют снижению численности бактерий рода *E. coli* в микробиоценозе кишечника телят.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов базируется на том, что данные получены согласно валидированным методам исследования и статистически обработаны. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых источниках и апробированы на специализированных научных конференциях.

Основные положения диссертации были представлены, обсуждены и положительно охарактеризованы на Международной научно-практической конференции «Современные тенденции в образовании и науке» (г. Тамбов, 2013); на 78, 80-й научно-практических конференциях СтГАУ и опубликованы в сборнике научных трудов «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний сельскохозяйственных животных» (г. Ставрополь, 2014); на Международной научно-практической интернет-конференции «Актуальные вопросы ветеринарной и зоотехнической науки и практики» (Ставрополь, 2015).

Результаты исследований используются в учебном процессе на кафедре эпизоотологии и микробиологии по курсам дисциплин: «Эпизоотология и инфекционные болезни животных» и «Иммунология»; на кафедре терапии и фармакологии по курсам дисциплин: «Лабораторная диагностика» и «Ветеринарная фармакология» при подготовке специалистов по направлению «Ветеринария» и бакалавров по направлению «Ветеринарно-санитарная экспертиза» в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет»; ФГБОУ ВО «Московская государственная академия

ветеринарной медицины имени К.И. Скрябина» и ФГБОУ ВО «Калмыцкий государственный университет».

Личный вклад соискателя. Выполнение экспериментов, лабораторных исследований, отбор и анализ проб, статистическая обработка результатов исследований выполнялись лично автором в течение трех лет.

Доля участия соискателя при выполнении работы составляет 85 %.

Публикация результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 1 работа в базе данных SCOPUS («Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences»), 2 работы в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций («Вестник АПК Ставрополя», «Политематический сетевой электронный научный журнал КубГАУ»).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических предложений, списка литературы. Материал изложен на 158 страницах компьютерного текста, содержит 43 рисунка и 15 таблиц. Список литературы включает 331 источник, в том числе 121 иностранных авторов, приложения – 3 страницы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения об эшерихиозе телят

В настоящее время среди основных заболеваний молодняка сельскохозяйственных животных особое место занимают желудочно-кишечные заболевания бактериальной этиологии.

Как правило, данные болезни связаны с нарушением естественной резистентности молодого организма, техники кормления и содержания не только вновь полученного поголовья, но и взрослого стада [35, 53, 60, 78, 91].

Экономический ущерб, возникающий из-за желудочно-кишечных заболеваний исключительно велик. Он складывается из абортных и частой гибели больных маток, падежа новорожденного молодняка, а также из затрат значительных средств на проведение лечебных и профилактических мероприятий вкупе с противоэпизоотической ликвидацией источника возникновения заболевания [102].

Значимое место по распространенности среди желудочно-кишечных заболеваний, не только в нашей стране, но и за рубежом, занимает эшерихиоз сельскохозяйственных животных и птицы.

Согласно официальному определению эшерихиоз или колибактериоз животных – остро протекающая зоонозная болезнь, которой как правило, болеет молодняк животных, характеризующаяся септицемией, токсемией и энтеритом, общим обезвоживанием организма, расстройствами центральной нервной системы, явлениями постепенно нарастающей депрессии и слабости, иногда может протекать с поражением дыхательных путей (пневмонией) и суставов (артритами) [80].

Патогенные штаммы *Escherichia coli* или кишечной палочки являются возбудителем эшерихиоза. Они относятся к семейству *Enterobacteriaceae* и по морфологии представляют собой мелкие грамотрицательные (1,0-3,0x0,3-0,6 мкм) прямые палочки. Возбудитель эшерихиоза хорошо растет на обычных

питательных средах, а также на специальных – среды Эндо, Левина, Мак-Конки и среды с сорбитом [106, 200].

Впервые возбудитель эшерихиоза был выделен и описан в 1885 году немецким ученым Теодором Эшерихом, исследовавшим кишечную микрофлору новорожденных детей. В 1920 году кишечная палочка получила международное название в честь ее первооткрывателя [222].

Эшерихии являются постоянными обитателями кишечника человека и теплокровных животных и, как правило, они обитают в нижних отделах желудочно-кишечного тракта [222]. Некоторые из них могут вызывать поражения желудочно-кишечного тракта, что было доказано экспериментально Г. Н. Габричевским в 1894 году и подтверждено клинически А. Адамом [190].

У телят наиболее часто обнаруживают энтеропатогенные эшерихии серогрупп: O8, O9, O15, O26, O41, O55, O78, O86, O101, O115, O117, O119, O126, редко – O35, O41, O127, O138, O142, O149 [50, 95, 96, 104, 120, 207, 212].

Телята заболевают эшерихиозом в основном в первые 2-7 дней жизни, но также часто болезнь поражает и одно и двухмесячных телят [146]. Заболеваемость может достигать до 90%, а летальность составляет около 30-50% [88]. Инкубационный период болезни длится от нескольких часов до 1-2 дней. Эшерихиоз телят может протекать в септической, энтеритной и энтеротоксемической формах [72].

Эшерихии, выделяемые при кишечных и септических болезнях человека и животных, подразделяются на энтеротоксигенные, энтерогеморрагические, энтеропатогенные, энтероинвазивные и септические [28, 253, 270, 307]. Кишечным палочкам свойственно внедряться в эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника и размножаться там с последующим проникновением в кровяное русло [28]. Патогенные эшерихии продуцируют ряд энтеротоксинов (термостабильный, термолabile и шигаподобный), которые благодаря механизмам своего действия

способствуют формированию диарийного синдрома [69]. Большинство патогенных эшерихий обладают адгезивными антигенами K99, F-41, K88 [13, 50, 282].

Источником возбудителя эшерихиоза являются больные или переболевшие данным заболеванием животные, а также матери, которые могут быть носителями патогенных разновидностей эшерихий [30, 119, 165, 198]. Животные выделяют возбудитель во внешнюю среду с фекалиями, а иногда и с мочой. В период массовых отелов, а также среди молодняка возбудитель пассируется на восприимчивом поголовье, в результате чего повышается его вирулентность, что может приводить к новой вспышке болезни [258]. Передается возбудитель с молозивом, кормом, водой, через руки и одежду ухаживающего персонала, навоз, подстилку и другие предметы, загрязненные фекалиями и мочой больных животных [66]. При этом сохранность эшерихий в данных источниках может носить длительный характер и достигать устойчивости более года, особенно в навозе и воде, подвергшимся контаминации [320]. Носителями патогенных штаммов кишечной палочки могут быть крысы и мыши. Наиболее частый путь заражения – алиментарный, реже – аэрогенный, а также через пуповину. Не исключается возможность внутриутробного заражения плода [80]. На тяжесть болезни влияет нарушение водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния [125].

Характерным симптомом болезни является цвет каловых масс, которые в большинстве случаев имеют белый, желтоватый или ярко желтоватый с зеленоватым оттенком цвет и кислый запах. У телят, пораженных энтеропатогенным эшерихиозом, отмечается субфебрильная температура доходящая до 40-40,5°C, быстрое развитие токсикоза, проявляющиеся отказом от молозива, заторможенностью и залеживанием. Ряд авторов отмечает, что при тяжелом или крайне тяжелом течении болезни с одинаковой частотой регистрируются как ацидоз, так и алкалоз, при этом ацидотическое состояние сопровождается гипернатриемией, гиперкалиемией

и гиперхлоремией, а также повышением осмолярности, при алкалозе же в основном регистрируется гипохлоремия [115]. Отмечено снижение клеточных и гуморальных факторов естественной резистентности новорожденных телят характеризующихся снижением их содержания по сравнению с физиологической нормой [162].

В случае несвоевременной медикаментозной помощи, состояние больных животных ухудшается уже к концу первых или на вторые сутки болезни и характеризуется полным отсутствием аппетита и сосательного рефлекса, адинамией, анурией, снижением температуры тела до 36-37,7°C, цианозом и сухостью слизистых, глубоким западанием глазных яблок, непроизвольным истечением из ануса водянистых каловых масс. Телята преимущественно погибают от дегидратации [73].

Крупный рогатый скот и в том числе молодняк, являются носителями и служат естественным резервуаром энтерогеморрагической кишечной палочки O157H:7 [150, 265, 330], которая вызывает расстройства желудочно-кишечного тракта и гемолитико-уремический синдром у людей, вплоть до летальных случаев [228]. У телят данный патоген не вызывает значительных изменений и как правило может сопровождаться легкой диареей и угнетением, или протекать бессимптомно [239]. При этом эшерихии данной группы в значительной мере обнаруживаются в фекалиях телят, в которых способны сохраняться на протяжении длительного времени (до 1,5 лет), [272] и в продукции получаемой от взрослых особей (мясо и молоко) [275]. Энтерогемморрагическая кишечная палочка способна синтезировать веротоксины (шиготоксины), несущие в себе цитотоксические вещества, вызывающие основные осложнения в организме человека [129, 214, 256, 283].

Из-за наличия данных патогенов лабораторная диагностика эшерихиоза телят заключается в комплексном исследовании, включающем в себя не только постановку серологических проб, но и обязательную биопробу, служащую основанием для постановки точного диагноза [20, 93,

122, 133]. Кроме того, он зависит от точных результатов бактериологического исследования. Для исследования используют трубчатую кость, долю печени с желчным пузырем, селезенку, почку, сердце, перевязанное лигатурой у аорты, брыжеечные лимфоузлы, отрезок тонкого кишечника, перевязанный с двух сторон. Для прижизненной диагностики в лабораторию могут направляться фекалии, кровь.

На плотных питательных средах эшерихии образуют круглые с гладкой, выпуклой поверхностью и ровным краем, диаметром 2-4 мм колонии. На МПА колонии полупрозрачные, сероватого цвета. На средах Эндо, Левина и Мак-Конки за счет ферментации лактозы и закисления среды приобретают цвет индикаторов: на среде Эндо – красные, малиново-красные с металлическим блеском или без него; на среде Левина – темно-синие, фиолетовые, черные с металлическим блеском или без него; на среде Мак-Конки – розовые, красные (отдельные штаммы эшерихий могут не ферментировать лактозу и формировать на перечисленных средах бесцветные колонии). На среде с сорбитом эшерихий серогруппы O157, образуют серовато-белые колонии S-формы. Колонии эшерихий других серогрупп – красно-малинового цвета. Колонии штаммов, образующих гемолизин, на кровяном агаре окружены зоной гемолиза. В МПБ рост эшерихий проявляется в виде равномерного помутнения среды с образованием легко разбивающегося осадка [72, 80]. Но при постановке диагноза бактериологическим методом существует ряд трудностей. Одна из них состоит в том, что основой идентификации этих бактерий являются их биохимические свойства [285]. Молекулярные методы серотипирования, доказали свою эффективность в диагностике патогенных эшерихий, вызывающих расстройства желудочно-кишечного тракта у телят [246].

Ряд авторов отмечают эффективность современных методов лабораторной диагностики эшерихиоза таких как ПЦР, ИФА, РИД, но при этом отмечают сложность их методик, высокую стоимость оборудования и реактивов для постановки реакций при определении патогенных эшерихий,

что не всегда является доступным для большинства ветеринарных лабораторий [67]. Но при этом ПЦР диагностика остается высоко востребованной, так как с ее помощью удается выявить генотипическую принадлежность того или иного возбудителя эшерихиоза, за счет использования специфических праймеров, нуклеотидная последовательность которых тесным образом связана с генами патогенности, к которым отнесены детерминанты синтеза адгезинов и инвазинов, шигаподобных токсинов, энтерогемолизина, сериновой протеазы, липополисахарида О-антигена, и в частности в выявлении энтерогемморагических токсинов кишечной палочки [20, 25, 120, 257]. Применение методов диагностики с помощью ИФА позволяет точно идентифицировать энтеротоксины кишечной палочки [174].

Ведущая роль в развитии эшерихиоза телят принадлежит бактериям кишечной палочки с адгезивными антигенами K88, K99, F41, F18, 987P, A20 и др. Реакция агглютинации на стекле или в ELISA-тест с соответствующими антисыворотками позволяет своевременно диагностировать их в лабораторных условиях [285]. В нашей стране выпускается набор из агглютинирующих сывороток, с помощью которого можно определить 12 адгезивных антигенов эшерихий. Этот набор включает моновалентные агглютинирующие сыворотки к антигенам K88, K99, F41, 987P, A20 и поливалентную агглютинирующую сыворотку, представляющую собой смесь моновалентных сывороток в равных объемах.

Благодаря развитию генетики, а в частности генной инженерии, удалось изучить геном возбудителя эшерихиоза [2,148, 243, 307], а также выявить различия в генетической структуре конкретных возбудителей эшерихиоза крупного рогатого скота, которые также могут вызвать патологию у человека [274, 275].

Одним из главных методов борьбы с эшерихиозом является специфическая профилактика. Достигается она посредством иммунизации глубокостельных коров и нетелей, что обеспечивает накопление антител в молозиве и передаче их потомству, создавая тем самым колостральный

иммунитет. Однако не всегда вакцинация приводит к желаемому результату, распространение и частота встречаемости колибактериоза на фермах остается высокой [73].

В нашей стране заболевание эшерихиозом телят остается актуальным и продолжает наносить существенный экономический ущерб [8, 37, 91, 120], так как без внедрения новых средств профилактики и терапии данного заболевания не возможно будет получить животноводческую продукцию высокого качества.

1.2. Нарушение микробиоценоза кишечника телят как этиологический фактор эшерихиоза

Патогенное действие бактерий группы кишечной палочки, в первую очередь обусловлено воздействием на желудочно-кишечный тракт животных.

Известно, что эшерихии способны внедряться в эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника и после прикрепления к ее микроворсинкам способны мгновенно вызывать их разбухание и разрушение, после чего активно проникают в цитоплазму эпителиоцитов слизистой кишечника, где происходит их внутриклеточное размножение. Бактерии, продолжают размножаться в цитоплазме энтероцитов и распространяются в кишечном эпителии вызывая эндотоксемии и цитотоксемии, развитие эрозий, язв и резко выраженного воспаления. Основная группа факторов, вызывающая развитие диарейного синдрома включает токсины и токсические продукты патогенных эшерихий [29].

Данные патологии не могут, не затрагивать и нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта животного организма. Ряд ученых полагают, что один из стимулирующих факторов возникновения эшерихиоза способствует нарушения микробиоциноза желудочно-кишечного тракта [24, 86, 131, 136, 183, 189]. Эти нарушения, вызывающие данный ряд расстройств объединены общим названием – дисбактериозы.

Согласно принятому определению дисбактериозы представляют собой микрoэкологические нарушения, характеризующиеся количественными или качественными изменениями в составе нормальной флоры того или иного биотопа, появлением представителей индигенной флоры вне мест естественного обитания [58].

Ряд авторов полагает, что причиной возникновения дисбактериозов служит чрезмерное применение лекарственных препаратов, в частности антибиотиков и других противомикробных препаратов [4, 27, 134]. Накопление их в организме, особенно молодых животных, приводит к ослаблению естественной резистентности и, как правило, ведет к образованию инфекционных процессов.

Дисбиотические нарушения желудочно-кишечного тракта способны вызвать острые кишечные заболевания у новорожденных телят из-за преобладания энтеробактерий над симбионтной флорой, что является особенностью в становлении кишечного микробиоценоза телят в первые 5-7 дней жизни [10].

Кишечная палочка способна проявлять устойчивость к некоторым видам антибиотиков [134, 155, 314]. Поэтому изыскание правильных форм профилактики, способно вовремя остановить распространение и развитие дисбиотических состояний желудочно-кишечного тракта телят.

Нарушения, вызываемые дисбактериозами, ведут к потере кишечной микрофлоры, ее способности к обезвреживанию продуктов белкового обмена, таких как индола, скатола, фенола, ксенобиотиков, гистамина, токсинов бактериальной этиологии и метаболитов экзогенного и эндогенного происхождения. Преобладающие при дисбактериозе факультативные анаэробные и аэробные микроорганизмы начинают продуцировать широкий спектр токсических веществ, способных вызвать развитие инфекционного процесса [21, 58].

В желудочно-кишечном тракте создаются благоприятные условия для развития патогенных штаммов эшерихий. Это приводит возникновению данного заболевания.

1.3. Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта животного организма и ее основные функции

Обладая собственными иммунными агентами [216] слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта богата полезной микрофлорой, которая вкупе с желудочными антигенами, представляет собой универсальную систему для поддержания нормальной жизнедеятельности организма.

Микрофлора кишечника животных выполняет многочисленные жизненно важные функции. В норме ее состав является постоянным и развивается на протяжении всей жизни хозяина. Микрофлора тесно вовлечена в многочисленные аспекты нормальной физиологии организма, и влияет на его поведение и ответные реакции, вызванные стрессом [300].

Известно, что микрофлора кишечника обеспечивает важные функции для сохранения здоровья своего хозяина, в частности, регулирует иммунный гомеостаз и защитную функцию желудочно-кишечного тракта [286, 297, 328].

Ряд авторов выделяет несколько исторически сложившихся подходов к классификации кишечной или интестинальной микрофлоры: по локализации в желудочно-кишечном тракте ее принято подразделять на просветную, локализованную в просвете ЖКТ, и пристеночную, существующую в виде фиксированных к определенным рецепторам микроколоний, заключенных в биопленку [89].

Основными представителями микрофлоры желудочно-кишечного тракта являются: бифидобактерии и бактериоиды, являющиеся представителями облигатной или резидентной микрофлоры; лактобациллы, ферментирующие эшерихии, энтерококки эу- и фузобактерии, а также анаэробные кокки, входящие в группу факультативных микроорганизмов

заселяющих желудочно-кишечный тракт и представители так называемой транзитной микрофлоры, представленной различными энтеробактериями, стрепто- и стафилококками, бациллами и дрожжеподобными грибами [202].

Данные бактерии выполняют так называемую «барьерную» функцию в организме [293], обезвреживая патогенные агенты, попадающие в желудочно-кишечный тракт извне. Иммуномодулирующая функция заключается в выработке неспецифических факторов защиты и усилению собственного адаптивного иммунного ответа. За счет микробиоты происходит запуск и последующая активация синтеза неспецифических факторов защиты как гуморальных включающих лизоцим, пропердин, комплемент, так и клеточных представляющих собой фагоцитоз [26]. Кишечная микрофлора способна активно продуцировать молочную кислоту, бактериоцины, перекись водорода, лактоферрин, лактопероксидазу, конкурировать за основные питательные вещества и факторы необходимые для стимуляции роста, что в итоге приводит к повышению резистентности эпителия кишечника, за счет усиления его барьерных функций [140].

Облигатная микрофлора. Представлена бифидобактериями и бактероидами. Эти бактерии являются постоянными обитателями желудочно-кишечного тракта макроорганизма и составляют около 90 % от всех видов микробов [176, 223]. Облигатная микрофлора участвует в синтезе основных витаминов, белков и аминокислот [206]. Кроме того способствует усилению минерально-солевого обмена, стимулируя процессы всасывания минеральных веществ в стенке кишечника [305]. Бифидофлора микроорганизма проявляет антагонистические свойства по отношению к условно-патогенной микрофлоре желудочно-кишечного тракта, обеспечивая так называемую колонизационную резистентность желудочно-кишечного тракта [3, 71, 173, 305]. Бактероиды и бифидобактерии осуществляют пищеварительную функцию, участвуя в синтезе ферментов дисахаридаз, полисахаридаз и гликозидаз, расщепляющих некрахмальные полисахариды и

пищевые волокна на мономеры, которые подвергаются ферментации; липаз, завершающих гидролиз жиров [26].

Факультативная микрофлора. Составляет около 10 % от общего числа микроорганизмов желудочно-кишечного тракта. Она представлена большой группой анаэробных молочнокислых бактерий, представленных видами *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Oenococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus* и *Lactobacillus* [278].

В процессе метаболизма лактобактерии продуцируют органические кислоты (главным образом, молочную), перекиси, антибиотики и бактериоцины [12, 237]. Обладая высокой адгезивной способностью [276, 277] лактобактерии способны быстро заселять желудочно-кишечный тракт, что препятствует развитию условно-патогенной микрофлоры, за счет конкурентного замещения их на стенках кишечника [276, 302]. Иммуностимулирующее действие лактобацилл, в первую очередь связывают с наличием в их клеточной стенке пептидогликанов и тейхоевых кислот, способностью к образованию аргинина и окиси азота, а также предотвращением адгезии посторонних микроорганизмов и образования ими эндотоксина [12].

Из аэробных микроорганизмов, относящихся к сопутствующей популяции, серьезная роль в микробном биоценозе кишечника принадлежит негемолитической кишечной палочке – *Escherichia coli*, которая вырабатывает витамины В1, В2, В6, В12, К, никотиновую, фолиевую, пантотеновую кислоты, участвует в обмене холестерина, билирубина, холина, желчных и жирных кислот, опосредованно влияет на всасывание железа и кальция [26, 89, 206].

Известно, что кишечная палочка, продуцирует бактериоцины – колицин и микроцин, оказывающие антимикробное действие на ряд патогенных возбудителей, таких как шигеллы, сальмонеллы, бациллы сибирской язвы [26, 46, 240].

Бактерии рода *Enterococcus* входят в состав нормальной микрофлоры пищеварительного тракта многих видов животных. Данные бактерии играют важную роль в обеспечении колонизационной резистентности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [259, 310]. Энтерококки способны продуцировать бактериоцины и бактериофаги по отношению к условно-патогенной микрофлоре попадающей в желудочно-кишечный тракт из вне [87, 157, 271]. Энтерококки осуществляют процессы броидильного типа, участвуют в метаболизме углеводов с образованием молочной кислоты, ферментируют лактозу [183]. 16 основных видов включает в себя род *Enterococcus*. Наиболее распространенными его представителями являются *E. faecalis* и *E. faecium* [242]. Одной из отличительных особенностей энтерококков является их способность эффективно подавлять болезнетворные бактерии в самих пищевых продуктах. Незначительное содержание энтерококков не позволяет размножаться таким микроорганизмам, как стафилококки, листерии и кишечные палочки. Антагонистическая активность энтерококков заключается в способности продуцировать короткие пептиды – энтероцины [97].

Но при нарушении микробиоциноза желудочно-кишечного тракта, концентрация эшерихий и энтерококков в биотопе кишечника может резко увеличиваться и они начинают проявлять патогенные свойства – заключающиеся в выделение экзотоксинов, эндотоксинов, цитотоксинов, гемолизинов, подавление фагоцитоза и др. [86, 245, 255, 303]. Эшерихии и энтерококки обладают способностью мигрировать в мезентеральные лимфатические узлы, кровь и инфицировать паренхиматозные органы с развитием многочисленных инфекций [33, 95, 232, 249].

Транзиторная микрофлора кишечника представлена условно-патогенными бактериями родов: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, дрожжеподобными грибами родов *Candida* и др. В нормальном микробиоценозе желудочно-кишечного тракта транзиторная микрофлора не играет заметной роли в его

функционировании, поскольку ее пребывание в кишечнике в основном является кратковременным [202].

Общая их концентрация в желудочно-кишечном тракте животных не должна превышать 0,01% от общего количества микрофлоры. При увеличении их количества – они способны проявлять вирулентные свойства и служат этиологическим фактором развития эндогенного инфекционного процесса различной локализации [62].

Бактерии рода *Staphylococcus* в небольших концентрациях встречаются во всех биотопах организма и в норме представлены сапрофитными (преимущественно из вида *Staph. epidermidis*) и патогенными (*Staph. aureus*) стафилококками. При нормальном функционировании микробиологической системы стафилококки не вызывают в организме патологических процессов [218].

В группу транзитных микроорганизмов входят аэробные бактерии рода *Bacillus*, способные образовывать споры. Они широко распространены в природе и в среде основных представителей, попадающих в пищеварительный тракт животных, особенно часто встречаются представители вида *Bacillus subtilis* [318]. Данные бактерии низкопатогенны и обладают высокой антагонистической активностью [44, 117, 123, 153]. Бактерицидные свойства штаммов *Bacillus subtilis* обусловлены способностью продуцировать бактериоцины и ряд ферментов (протеазу, желатиназу, амилазу, целлюлазу, β -глюконазу, ксилолазу, фруктазилтрансферазу) [124]. Из кишечного содержимого здоровых новорожденных эти микроорганизмы, как правило, не выделяют. При попадании в больших концентрациях в пищеварительный тракт бактерий рода *Bacillus*, способны вызывать инфекционные процессы, в том числе токсикоинфекции [34].

1.4. Иммунобиологический статус у новорожденных телят

В настоящее время проблема получения и сохранения здоровых телят рассматривается в комплексном виде, в котором, наряду вместе с факторами окружающей среды и возбудителями инфекционных заболеваний, решающая роль отводится иммунологической реактивности новорожденного и его зависимости от состояния материнского организма. Нормально развитые новорожденные телята имеют ряд физиологических особенностей включающих в себя физиологический иммунодефицит, стерильность кишечника при рождении и развитие физиологического дисбактериоза в первые дни жизни, что делает их особо уязвимыми к желудочно-кишечным заболеваниям. Обязательный учет данных патологий при выращивании телят с первых часов жизни играет важную роль в условиях сохранения здоровья новорожденных и залогом их высокой будущей продуктивности [79].

Каждый организм при рождении считается стерильным. У новорожденных во внутренних органах и в пищеварительном тракте отсутствуют бактерии и простейшие. В первые дни жизни, новорожденные особенно чувствительны к воздействию патогенных факторов. Это приводит к ослаблению иммунитета и развитию патологических состояний полиэтиологического характера [2, 64].

Молодняк крупного рогатого скота рождается с определенной структурной характеристикой органов и систем организма. Иммунная система к моменту рождения теленка также находится в физиологически незрелом состоянии. Плацента коров по своему анатомическому и физиологическому строению способствует препятствию поступления антител от матери к плоду во внутриутробный период развития телят. Из-за этого новорожденные телята рождаются без иммуноглобулинов и антител в крови и оказываются иммунологически незащищенными от генетически чужеродных веществ, в числе которых может быть и эшерихиозный антиген [172, 198, 205].

Для поддержания иммунного статуса новорожденных телят ведущую роль отводят выпойке молозива в первые часы после их рождения [16, 108]. Молозиво обеспечивает основные потребности телят в энергии, пластических и минеральных веществах, витаминах [152, 164]. Помимо иммуноглобулинов в молозиве содержатся и другие антимикробные факторы, повышающие неспецифическую резистентность новорожденных телят. Они включают в себя: лизоцим, лактоферрин, пероксидазную систему, ксантиноксидазу. Неспецифической активности молозива способствует фермент рибонуклеаза, участвующая в процессах повышения естественной резистентности новорожденных телят [152, 279].

Для сохранения и поддержания иммунного статуса телят в первые дни жизни, в современной ветеринарной практике используются различные средства профилактики и иммуностимуляции [98, 168, 199].

Иммуностимуляторы позволяют повысить лизоцимную и бактерицидную активность сыворотки крови, улучшают показатели динамики гуморальных факторов крови новорожденных телят [101, 181]. Ряд исследователей предлагает после приема первых порций молозива, выпаивать телятам препараты содержащие в своем составе живые бактерии – пробиотики [131]. Они содержат полезные бактерии, относящиеся к постоянным обитателям желудочно-кишечного тракта животных. Прием их, позволяет добиться более быстрого становления естественного микробиоциноза пищеварительного тракта, тем самым снижая риск возникновения кишечных инфекций.

1. 5. Методы профилактики эшерихиоза телят

Эшерихиоз телят протекает с явлениями сепсиса и энтерита. Основная задача при наличии данного заболевания – непосредственная ликвидация патогенного фактора.

Для достижения данных целей в ветеринарной практике широко используются лечебные препараты различных форм действия – начиная от противомикробных лекарственных веществ и антибиотиков, действующих непосредственно на очаг инфекции, и заканчивая средствами для поддержания резистентных сил организма, нацеленных на быстрое восстановление и улучшение общего состояния животных.

1.5.1. Традиционные методы профилактики эшерихиоза телят

С момента изобретения первых антибиотиков прошло уже более 90 лет. На сегодняшний день они широко продолжают использоваться в медицинской и ветеринарной практике [72]. Антибиотики продолжают оставаться наиболее часто используемыми средствами для подавления патогенного инфекционного очага, а также используются как стимуляторы роста сельскохозяйственных животных и птицы [32, 160, 210]. В основе действия любых препаратов-антибиотиков лежит избирательная токсичность по отношению к патогенной микрофлоре. Она проявляется способностью разрушать клеточную мембрану бактериальных клеток, либо угнетать способность размножения микроорганизмов [238]. Данными свойствами обладают антибиотики всех известных групп.

Но не всегда применение антибиотиков приводит к положительным результатам. Доказано, что патогенные эшерихии, среди которых находятся и основные возбудители заболеваний желудочно-кишечного тракта у людей, обладают способностью проявлять резистентность к тем или иным видам антибиотиков [51, 59, 65, 155, 241, 247, 264, 281, 314, 322]. Происходит это в результате мутаций и образования генов устойчивости в хромосомах эшерихий [230, 281, 299, 316]. Эшерихии наиболее устойчивы к воздействию тетрациклиновых и стрептомициновых антибиотиков [234, 252, 306, 326] .

Антибиотики, применяемые для терапевтических целей, для стимуляции роста и развития молодняка животных, в значительных

количества накапливаются в продуктах питания – мясе, молоке и яйцах [55, 76]. Кроме того, антибиотики оказывают отрицательное действие на нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта. Антибиотики подавляют рост облигатной микрофлоры организма [6, 14, 47], тем самым нарушая ее естественные защитные функции. Создаются условия для развития дисбактериоза [27, 58, 86, 189], который может привести к возникновению острой генерализованной инфекции желудочно-кишечного тракта.

Группа сульфаниламидных препаратов имеет широкое распространение в терапевтической борьбе против острых желудочно-кишечных инфекций, в том числе и против эшерихиоза [193]. Сульфаниламиды действуют бактериостатически, активны против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Наибольшим терапевтическим эффектом обладает норсульфазол и его производные: сульфазол, сульфатиазол, цибазол, азосептал, тиазимид и др. [72]. Сульфаниламиды обладают конкурентным антагонизмом по отношению к парааминобензойной кислоте, являющейся основным необходимым ростовым фактором многих бактерий. В результате блокирования парааминобензойной кислоты в бактериальной клетке нарушается синтез аминокислот и белков, прекращается рост и развитие микроба. Наряду с антимикробным действием, сульфаниламиды обладают разносторонним влиянием на организм животного: способны уменьшать воспалительную реакцию, стимулировать фагоцитоз, уменьшать интоксикацию [136]. При применении данных препаратов нужно избегать передозировки и выдерживать четкий план лечения, так как они обладают побочными действиями, проявляющимися расстройствами центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и аллергиями [294].

Препараты из группы нитрофуранов в зависимости от концентрации способны проявлять бактериостатический или бактерицидный эффект по отношению ко многим микроорганизмам, в том числе

антибиотикорезистентным штаммам, а также простейшим и некоторым патогенным грибам. К нитрофуранам медленно развивается устойчивость у микроорганизмов. При желудочно-кишечных и других болезнях, как правило, применяют фуразолидон, фуразонал и фуракрилин [72].

Механизм антимикробного действия нитрофуранов основан на блокировании клеточного дыхания. Являясь акцепторами водорода, они конкурируют с флавиновыми ферментами, нарушают синтез нуклеиновых кислот, блокируя тем самым структурный ген ДНК, угнетают метаболизм пирувата, активность дегидрогеназ, альдолаз и транскетолаз, что негативно сказывается на энергетическом обмене микробной клетки, ее росте и размножении [143, 171, 267]. Нитрофураны оказывают токсическое действие только при завышении лечебной дозы, а также при длительном (более 10 дней) введении терапевтических доз [167]. При этом данные препараты были запрещены в ряде стран Европейского Союза, из-за опасений, что их продукты могут накапливаться в животноводческой продукции и оказывать канцерогенное действие на человека [322].

Широкое распространение в борьбе с эшерихиозом получают комбинированные антибактериальные препараты [48, 68, 72, 81, 192]. В их состав могут входить антибиотики, сульфаниламиды и другие вещества, усиливающие антимикробное действие данных препаратов [114]. Они обладают широким спектром антибактериального действия и высокой антимикробной активностью [126, 156, 195]. Комплексные антимикробные препараты влияют непосредственно на резистентность микроорганизмов, способствуя ее предупреждению или замедлению [114, 156].

В качестве альтернативы антибиотикам еще в двадцатом веке были предложены препараты, проявляющие высокую антимикробную активность к патогенным микроорганизмам. Данные препараты получили общее название бактериофаги [263]. Они представляют собой клеточные вирусы, способные проникать внутрь микробной клетки и вызывать ее лизис [236]. Проведенные исследования по использованию фагов против патогенных

эшерихий на зараженных белых мышах показали свою эффективность в борьбе с данной патологией [312]. При диарийных синдромах телят, вызванных эшерихиями, было установлено резкое их увеличение в желудочно-кишечном тракте, что способствовало к конкурентному замещению и снижению патогенных эшерихий [313]. Тем не менее бактериофаги не получили широкого распространения в медицине и ветеринарной практике на западе, из-за увеличения производства антибиотиков, но в Восточной Европе, и в частности в Российской Федерации до сих пор продолжается их производство [19, 315].

Для профилактики и лечения эшерихиоза, успешно используют лекарственные растения, которые обладают антимикробным, вяжущим, дубящим и обволакивающим действием. Кроме того, они повышают неспецифическую резистентность организма, не вызывают дисбактериоза желудочно-кишечного тракта [107]. Ряд препаратов на основе лекарственных растений обладает эффективным действием при лечении диарийного синдрома, возникающего при эшерихиозе [209]. Распространение в ветеринарной практике в борьбе против эшерихиоза нашли тканевые, регидратационные препараты, а также энтеросорбенты [94, 148, 180, 197]. Они стабильны при хранении, удобны в применении, не токсичны, обладают специфическим антидиарейным действием. Введение их в корма способствует повышению прироста живой массы, быстрому восстановлению основных электролитов (Na^+ , K^+ и Cl^-) и воды [178]. Прямое действие сорбентов обусловлено извлечением, фиксацией и выведением из желудочно-кишечного тракта бактериальных токсинов, сорбции из эндогенных продуктов секреции и гидролиза, биологически активных веществ, а также сорбции патогенных, условно-патогенных микроорганизмов [130].

Использование альтернативных методов терапии при эшерихиозе телят включает в себя применение минеральных веществ или растворов на основе их солей. Они обладают эффективным действием при данной патологии

телят, а используются для стимуляции резистентности телят после применения антибиотиков против патогенных эшерихий. Они активируют фагоцитарную функцию клеток крови, способствуют увеличению рН содержимого рубца, что улучшает всасывание летучих жирных кислот. Отмечена их эффективность в увеличении суточного прироста (до 414 г) и снижению стресс факторов у телят [49]. Ряд препаратов на основе металлов и их солей обладают местным, поверхностно-активным и вяжущим действием на воспаленные части желудочно-кишечного тракта, и не обладают выраженной токсичностью [204]. Так же данные препараты способны эффективно устранять диарийный синдром, возникающий при инфекциях желудочно-кишечного тракта, в том числе и при эшерихиозе [118].

Ряд авторов отмечает повышенный интерес к биологически активным веществам (БАВ), представляющим многочисленную и разнообразную по своему происхождению, свойствам и влиянию на организм группу препаратов. Как правило, к ним относят витамины, аминокислоты, соли дефицитных микроэлементов, ферментные, гормональные, антиоксидантные, тканевые и пробиотические препараты [79]. Биологически активные вещества находят широкое применение в ветеринарии в качестве средств, корректирующих патологические состояния организма, повышающих рост и развитие животных, эффективность химиотерапевтических средств, иммунизации, а также в качестве альтернативы антибиотикам [7, 31, 99, 105]. За счет этого их используют в качестве средств корректирующей терапии и при эшерихиозе.

Профилактика желудочно-кишечных болезней телят включает комплекс хозяйственно-зоотехнических, санитарно-гигиенических и специальных ветеринарных мероприятий. Животных обеспечивают оптимальными условиями содержания [72, 113].

В основе специфической профилактики эшерихиоза новорожденных телят превалирует стратегия вакцинопрофилактики. Вакцинации подвергаются матери во второй половине беременности и как правило за две-

три недели до отелов. Это способствует созданию у новорожденных колострального иммунитета высокой напряженности и сохранности приплода до 90% и более [147]. Благодаря вакцинации в крови у телят накапливаются специфические агглютинины к эшерихиозному антигену [111].

Первые вакцины против эшерихиоза телят начали применять в 40-х годах XX века. Они представляли инактивированную микробную суспензию из местных штаммов кишечной палочки, выделенных от больных или павших животных [109].

Вакцинные препараты нового поколения против эшерихиоза должны обеспечивать эффективную защиту иммунизированных животных от заболевания, стимулируя при этом формирование в организме животных не только антиклеточного, но и антитоксического иммунитета [40].

На сегодняшний день вакцинные препараты против эшерихиоза телят представляют собой комплексные препараты, содержащие адгезивные антигены (K88, K99, 987P, F41); соматические (O78, O141); полисахаридные капсульные (K80, K87), термолабильный и термостабильный анатоксины, инактивант (формалин) и адъювант (гидроокись алюминия) [146]. В нашей стране активно используют вакцину «Коли-вак», гидроокисьалюминиевую формол-тиомерсальную вакцину против колибактериоза (эшерихиоза) телят и ягнят. Вакцина против эшерихиоза телят, ягнят включает 13 штаммов эшерихий эпизоотически важных серогрупп (08, 09, 015, 020, 026, 041, 055, 078, 086, 0101, 0115, 0117 и 0119) [182]. Доказана эффективность живой вакцины против эшерихиоза животных, в том числе и телят [40]. Применение субъединичной вакцины против эшерихиоза телят, способствует сохранности до 90% новорожденных телят в очагах возникновения данной инфекции [162].

При этом ряд авторов рекомендует использовать вакцины в сочетании с фитолекарственными препаратами [74]. Это снижает степень заболеваемости и тяжести течения эшерихиоза.

Для специфической терапии эшерихиоза телят активно используют сыворотку крови, нормальные глобулины и колифаги. Они обладают высоким терапевтическим эффектом, [158, 194, 307] повышают уровень специфических антител в крови [301], снижают смертность новорожденных животных и могут быть использованы против смешанных инфекций молодняка крупного рогатого скота [100]. Доказана высокая иммуногенная активность эшерихиозного анатоксина с адьювантами для стельных коров [179]. Средства специфической профилактики и терапии против эшерихиоза телят широко распространены в нашей стране. Они создают пассивный иммунитет различной длительности, позволяя сохранить новорожденное поголовье от патогенных микроорганизмов, принадлежащих к группе бактерий кишечной палочки.

1.5.2. Использование пробиотических препаратов при эшерихиозе телят

Широкое внедрение пробиотических препаратов в ветеринарную практику в последние годы, создало отдельную нишу для их использования не только как средств для профилактики острых кишечных инфекций, но и как эффективных средств терапии данных болезней.

Термин «пробиотик» был предложен в середине XX века. Согласно этому определению пробиотики определяют как живые микроорганизмы, которые несут пользу для здоровья хозяина при регулярном их введении и использовании в соответствующих количествах [233]. Основателем теории о полезных свойствах пробиотических бактерий являлся великий русский ученый Илья Ильич Мечников. Именно он обнаружил и описал полезные свойства молочнокислых бактерий, в частности лактобацилл, которые использовал для нормализации микрофлоры желудочно-кишечного тракта [54, 57].

В ветеринарной практике, как правило, широкое распространение получили пробиотические препараты в сухом или жидком виде. При этом

капсульные формы данных веществ в последнее время получают также широкое распространение на фермах по содержанию крупного рогатого скота [160].

Современная классификация пробиотиков основана на разделении данных препаратов на несколько групп: к первой группе относятся пробиотики для медицинского применения; вторая включает пробиотики, относящиеся к группе ветеринарных средств; третья группа объединена под общим названием биологических активных добавок (БАД); в четвертую группу входят продукты функционального питания, содержащие пробиотические микроорганизмы и продукты их метаболизма [137]. Ряд авторов классифицирует пробиотики на следующие группы: пробиотики 1 поколения или монокомпонентные препараты, содержащие один штамм бактерий; пробиотики 2 поколения или самоэлиминирующиеся антагонисты: представители рода *Bacillus*; пробиотики 3 поколения или комбинированные препараты, состоящие из нескольких штаммов бактерий, такие пробиотики называют поликомпонентные или включающие добавки, усиливающие их действие и пробиотики 4 поколения, содержащие в своем составе сорбент с живыми бактериями (иммобилизованные пробиотики) [137, 203].

Пробиотики являются эффективными и ростостимулирующими препаратами. В основном их применяют для нормализации экологических систем животных, особенно в условиях ведения интенсивного промышленного животноводства [63]. Пробиотические препараты широко используются для всех видов животных и почти во всех отраслях промышленного животноводства [227].

Механизм действия пробиотических бактерий основан на избирательном антагонизме против патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, попадающих в желудочно-кишечный тракт из вне, или развивающихся там в следствие нерациональной антибиотикотерапии, нарушения техники кормления, условий содержания, нарушений при соблюдении санитарно-гигиенических норм и правил при родовспоможении

и уходом за новорожденными телятами [139]. В естественных условиях механизм действия пробиотиков основан на изменении иммунной функции кишечного тракта, включающие в себя модуляцию самой микрофлоры, улучшение барьерной функции желудочно-кишечного тракта и его бактерий, необходимой для снижения отрицательного воздействия патогенной микрофлоры, и прямое воздействие пробиотических бактерий на различные эпителиальные и типовые иммунные клетки желудочно-кишечного тракта [287].

Концепция применения пробиотиков основана на вмешательстве в патогенный очаг, его быстрое подавление и ликвидацию, с последующим восстановлением нормальных функций кишечной микрофлоры и иммунной системы [38, 215]. Ряд авторов отмечает, что применение пробиотиков усиливает восстановление кишечной микрофлоры и организма в целом после тяжелых инфекционных заболеваний, связанных с нарушением функций желудочно-кишечного тракта [225]. Пробиотические бактерии, как противоиные агенты благодаря своим свойствам и механизмам действия быстро проникают в очаг инфекции и за счет выработки противомикробных веществ способны в кратчайшие сроки подавлять жизнедеятельность патогенных бактерий [254]. Пробиотические бактерии входящие в состав препаратов пробиотиков имеют широкий спектр действия против основных патогенных агентов желудочно-кишечного тракта, таких как бактерий рода *Escherichia*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Providencia* [1, 229]. Доказана эффективность пробиотиков против патогенных клостридий, протей и инфекций вызываемых патогенными стафилококками и листериями [165]. Пробиотики также обладают выраженным антагонистическим действием по отношению к патогенным грибам рода *Candida*, *Aspergillus* и их токсинам [196, 217].

Пробиотики благодаря своему механизму действия способны активно заселять желудочно-кишечный тракт животных и синтезировать биологически активные метаболиты, которые способствуют их выживаемости, что является необходимым условием в борьбе с патогенными агентами [9, 57]. Бактерии, входящие в состав пробиотиков проявляют конкурирующее действие в желудочно-кишечном тракте, подавляя патогенную микрофлору [227]. Доказано, что при применении пробиотики восстанавливают естественный баланс микрофлоры кишечника, благополучно влияют на нормализацию пищевых процессов и состояние здоровья животных [176, 261, 268]. Пробиотические бактерии способны быстро распространяться по всему кишечнику, активно продуцируют биологически активные вещества, оказывающие как прямое действие на патогенные микроорганизмы, так и опосредованное, заключающееся в активации неспецифических факторов защиты макроорганизма [191]. Установлен клинический эффект пробиотических препаратов, который проявляется в подавлении инфекции и восстановлении функций нарушенной нормальной микрофлоры при лечениях дисбактериоза желудочно-кишечного тракта различной этиологии [23].

Пробиотики созданы на основе видов микроорганизмов, которые входят в состав нормальной микрофлоры пищеварительного тракта животных и поэтому не несут и не имеют отрицательных воздействий на организм и являются экологически безвредными [141]. Большинство бактерий, обладающие пробиотическими свойствами, являются представителями родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [36, 284, 309]. Так же в качестве пробиотических бактерий используются представители родов *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, дрожжи *Saccharomyces* [169, 280, 304]. Но в последнее время стали появляться новые препараты, содержащие в своем составе нетипичные для нормальной микрофлоры микроорганизмы, такие как аэробные споровые

бациллы рода *Bacillus* (*B. subtilis*, *B. licheniformis*), стрептококки (*S. thermophilus*), сахаромицеты, высшие грибы (*Aspergillus*, *Risopus*, *Cordiceps*) и другие [221, 295].

Доказана эффективность пробиотических препаратов содержащих лактобактерии при кишечных заболеваниях инфекционной этиологии у телят [186]. Основными лактобактериями используемыми для производства пробиотических препаратов служат *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*. Они обладают высокой устойчивостью к воздействию физических и химических факторов, а также к изменению pH среды в различных диапазонах [110]. Препараты, содержащие данные штаммы, оказывают положительное действие на микробиоциноз желудочно-кишечного тракта животных, способствуют увеличению живой массы, повышают общую резистентность организма, обладают высоким антагонизмом по отношению к патогенным микроорганизмам, в том числе и к кишечной палочке [61, 317]. Они не оказывают существенного влияния на биохимические показатели крови, а улучшают ее показатели за счет увеличения иммуноглобулинов к крови [77, 132, 165, 213]. Кроме того, данные пробиотики улучшают антиоксидантную функцию крови при их использовании у телят [202]. Доказано, что применение данных препаратов глубокостельным коровам, за две недели до отела, способствует повышению общего числа кишечной микрофлоры, в том числе бифидо- и лактобактерий [10]. Данные профилактические мероприятия положительно влияют на белковый, углеводный и минеральный обмен. Телята, полученные от таких коров, обладают повышенными показателями колонизационной резистентности желудочно-кишечного тракта, неспецифического клеточного и гуморального иммунитета, обмена веществ. Использование пробиотиков содержащих лактобациллы снижает количество кишечной палочки O157:H7 обнаруживаемой в фекалиях крупного рогатого скота и на поверхности их шкур [134, 224]. Пробиотики на основе лактобактерий снижают смертность и

ускоряют выздоровление телят пораженных диарийным синдромом вызванным бактериями группы кишечной палочки и при введении в рационы ускоряют прирост живой массы почти в два раза у животных опытных групп, чем у контрольных групп животных и сокращают больше чем на треть время продолжительности расстройств желудочно-кишечного тракта у заболевших животных [83, 319]. Иммунная функция лактобацилл связана со стимуляцией эпителиальных клеток кишечника и заключается в активации защитных рецепторов, уменьшающих воспалительный очаг, развивающийся на фоне эшерихиоза [317]. Продукты их жизнедеятельности положительно влияют на секреторную функцию желудочно-кишечного тракта, способствуют возбуждению аппетита и повышению усвояемости корма [154].

Наряду со штаммами, являющимися постоянными представителями микрофлоры желудочно-кишечного тракта животных, в состав пробиотиков могут входить и нетипичные бактерии. Это представители ингибитной микрофлоры, способные продуцировать бактерицидные вещества и проявлять активность по отношению к патогенной микрофлоре. Применение препаратов, содержащих пробиотические бактерии, позволяет эффективно бороться с дисбактериозами, вызванными нерациональной антибиотикотерапией и токсикоинфекциями [89]. Они вырабатывают микроцины – низкомолекулярные антибиотики широкого спектра действия, способные подавлять до 100 % патогенных микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте, в том числе и эшерихий [175]. Пробиотические энтерококки (*Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*) способны вырабатывать специфические бактериоцины против патогенной микрофлоры, синтезировать витамины, являющиеся стимуляторами роста для облигатной микрофлоры желудочно-кишечного тракта и обладают специфической резистентностью ко многим видам антибиотиков, что положительно сказывается на их совместном применении и в случае возникновения лекарственных дисбактериозов. Кроме того, они эффективны

против диарийного синдрома, развивающегося на фоне эшерихиоза [260, 327].

Споровые пробиотики содержащие в своем составе бактерии рода *Bacillus* получили широкое распространение на рынке ветеринарных препаратов в последнее десятилетие. Спорозоносные бациллы не относятся к постоянной микрофлоре желудочно-кишечного тракта телят. Они не обладают конкурирующим действием по отношению к облигатной микрофлоре желудочно-кишечного тракта, но оказывают высокий антогонизм по отношению к условно-патогенной и вредоносной микрофлоре [39, 56]. Препараты несущие в своем составе бактерии рода *Bacillus* обладают высокой бактерицидной активностью в отношении основных серотипов патогенных эшерихий, способных вызвать заболевания у телят [83]. Они обладают антивирусной активностью, предотвращают развитие дисбактериозов различных этиологий, активизируют в макроорганизме обменные процессы и биосинтез белка, нормализуют окислительно-восстановительные процессы, обмен веществ, увеличивают количество витаминов, стимулируют клеточные и гуморальные факторы иммунитета [128]. Они высоко устойчивы к действию антибиотиков, химических препаратов, высоких и низких температур, давлению, способны сохранять свою активность при обработке паром и в кислотной среде желудочно-кишечного тракта [76]. Доказана их терапевтическая эффективность, кроме того они обладают высоким иммуностимулирующим действием.

Широкое распространение также получили генетически модифицированные пробиотики [170]. К ним относятся препараты, содержащие модифицированные бактерии *Bacillus subtilis*, несущий в себе клонированные гены антивирусных белков в частности альфа 2-интерферон человеческий [84]. На рынке они представлены препаратом Ветом 1.1., который получил широкое применение в ветеринарии. Установлено, что данные препараты способствуют повышению лакто- и бифидобактерий в среднем в 1,5 раза, а также снижению бактерий группы кишечных палочек в

1,3 раза в организме животных [138]. Данный препарат положительно влияет на переваримость питательных веществ рациона, улучшение процессов пищеварения в преджелудках и способствует улучшению интенсивности роста молодняка крупного рогатого скота [116].

Применение пробиотика содержащего бактерии рода *Ruminococcus* обладает эффективным лечебно-профилактическим действием при выраженных симптомах диарейного синдрома инфекционной этиологии у телят [75].

Пробиотики часто используются в качестве кормовых добавок в рационе продуктивных коров и бычков на откорме. Они способны эффективно заменить кормовые антибиотики [251, 330]. Отмечено увеличение среднесуточного прироста живой массы и улучшение качественных показателей сортового состава туши у бычков на откорме [103, 112]. Введение пробиотиков в качестве кормовой добавки в рационы лактирующих коров способствует увеличению сроков лактации первотелок, повышению удоя молока, содержания в нем жира, белка, водо- и жирорастворимых витаминов, увеличению выхода молочного жира и белка [185, 323]. Доказано, что использование пробиотиков в рационах продуктивных животных способствует улучшению качества мяса, что повышает его технологическую ценность [43]. При использовании пробиотических препаратов в качестве кормовой добавки, рядом авторов отмечен интенсивный прирост живой массы, животных в опытных группах в отличии от контрольных групп животных, при кормлении которых используют стандартный рацион [42, 145, 220]. Данные препараты экологически безопасны, несут в себе штаммы бактерий не обладающие геном патогенности, в следствии чего ряд ученых рекомендует их употребление с первых дней жизни новорожденных телят [61].

В состав пробиотиков входят сорбенты, минеральные вещества, металлы и витамины, а также вещества на основе растений, способные усиливать действие пробиотических бактерий и повышать

терапевтический и профилактический эффект данных препаратов [5, 127]. При использовании пробиотиков с адсорбентами в качестве кормовых профилактирующих добавок снижается картина заболеваемости телят кишечными инфекциями доходящая до 40 % и увеличивается общая сохранность новорожденного поголовья [201].

1.5.3. Бифидобактерии как основа для пробиотиков

С момента открытия первых пробиотических бактерии прошло уже более ста лет. В течение данного периода времени были накоплены новые знания и сведения о полезных свойствах представителей данной группы микроорганизмов.

Бифидобактерии являются одними из самых распространенных бактерий входящих в состав пробиотиков [41]. Род *Bifidobacterium* представляет собой один из крупнейших родов в семействе *Actinobacteria* и включает в себя в настоящее время 48 видов [226]. Это грамположительные, анаэробные, неподвижные, не образующие капсул и спор бактерии являются основными представителями резидентной (постоянной) микрофлоры кишечника человека и животных [18, 219].

Пробиотики содержащие бифидобактерии безвредны, не обладают вирулентностью, нетоксичны и нетоксигенны. Они не обладают побочными эффектами и не вызывают передозировок [243].

Бифидобактерии являются естественными биосорбентами и способны снижать значительное количество соединений тяжелых металлов, фенолов, формальдегидов и других токсичных веществ, попадающих в организм из окружающей среды. За счет синтеза органических кислот бифидобактерии снижают рН кишечного тракта до 4,0, что способствует препятствию развития бактерий *Escherichia coli* [311]. Пробиотики содержащие бифидобактерии проявляют антагонизм к широкому разнообразию

патогенных бактерий: шигелл, сальмонелл, золотистого стафилококка [57, 177]. Установление высокого уровня бифидофлоры в кишечнике жвачных, уменьшает количество условно-патогенных микробов, эшерихий, стафилококков, дрожжеподобных грибов, а также плесеней [142].

Попадая в кишечник бифидобактерии непосредственно начинают контактировать с энтероцитами, стимулируют барьерные функции кишечного эпителия, повышают скорость его регенерации, влияют на синтез антител к родственным, но обладающим патогенными свойствами микроорганизмам, активируют фагоцитоз, а также синтез лизоцима, интерферонов и цитокинов, влияя на локальный иммунный ответ [329].

В качестве профилактических средств и кормовых добавок, пробиотики содержащие бифидобактерии участвуют в активизации пищеварения, проявляя свои свойства за счет усиления перистальтики кишечника и активизации пристеночного пищеварения [269]. Они участвуют в процессах омыления жиров, сбраживания углеводов, гидролиза белков и растворения клетчатки, а также усиливают всасывание через стенки кишечника ионов кальция, железа, витамина D [291]. Бифидосодержащие пробиотики положительно влияют на нормализацию обмена веществ в организме телят, усиливают синтез аминокислот и белков, витамина К и витаминов группы В, пантотеновой и никотиновой кислот, тиамина, рибофлавина, пиридоксина, фолиевой кислоты. Бифидобактерии способны влиять на поддержание неспецифической резистентности организма за счет стимуляции деятельности лимфоцитов, синтеза иммуноглобулинов, цитокинов, интерферонов [22]. Бифидобактерии синтезируют аминокислоты, белки, витамины В1, В2, В6, В12, К, никотиновую и фолиевую кислоты, вещества с антиоксидантной активностью [187, 273]. Также эти бактерии обладают холестеринметаболизирующей способностью, и давно используются в медицине для лечения и профилактики заболеваний, вызванных повышенным холестерином в крови [188].

За счет своих молекулярных механизмов бифидобактерии менее всего подвержены стрессовым факторам во время их получения. Реагирование на стресс имеет важное значение для бифидобактерий, входящих в состав пробиотических препаратов, так как она определяет их эффективность. Бифидобактерии обладают устойчивостью к типичным источникам стресса в производственных условиях, таких как: повышенное отопление, действие воды, осмотического шока и кислорода. При пероральном введении бифидобактерии остаются биологически активными даже когда преодолевают физиологические барьеры желудочно-кишечного тракта, чтобы достигнуть толстой кишки. Эти барьеры представлены в основном кислотной средой в желудке и наличием высококонцентрированных желчных солей в тонком кишечнике [298].

Большинство бифидобактерий устойчивы к антибиотикам, химическим препаратам, высокой и низкой температуре, давлению [135]. Они сохраняют свою активность при обработке паром, в кислотной среде желудочно-кишечного тракта. Установлено, что бифидобактерии фиксируются на поверхности биоволокон с образованием агрегатов, что повышает их устойчивость к неблагоприятным факторам среды [45].

Жидкие пробиотики, содержащие массу бактерий рода *Bifidobacterium*, способны снижать токсичные элементы в костной и мышечной тканях. Это доказано и подтверждено исследования на лабораторных животных. Пробиотические бифидобактерии оказывают протективное действие на токсичные элементы, снижая их содержание в организме, а также обладают биоактивными свойствами, способными оказывать регулирующее влияние на интенсивность обменных процессов, усиливать функциональную активность органов и систем организма, повышать уровень естественной резистентности животных [85].

1.5.4. Использование комбинированных пробиотиков в качестве эффективных средств профилактики эшерихиоза телят

Согласно принятой классификации пробиотические препараты могут включать в себя один штамм бактерии. Монокомпетентные пробиотики в своем составе содержат один определенный штамм пробиотических бактерий, и чаще используются в качестве средств профилактики расстройств желудочно-кишечного тракта или в качестве агентов восстанавливающих микрофлору пищевого тракта после нерациональной антибиотикотерапии.

Но, не смотря на это, на рынке пробиотиков востребованы комбинированные препараты. Входящие в комплексные пробиотики штаммы бактерий объединяются по способности штаммов продуцировать различные ферменты, биологически активные вещества так, чтобы они дополняли друг друга по биологической активности [184, 324].

Основу для подбора пробиотических бактерий составляет их способность участвовать в активации и регуляции общего иммунного ответа слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта млекопитающих [235]. При этом комбинированные пробиотики не всегда состоят из разных бактерий. Они могут включать в себя штаммы одного рода, но различных видов. Такие пробиотики как правило являются модифицированными [208].

Обоснована и доказана эффективность комбинированных пробиотиков, чем препаратов, содержащих единичные штаммы бактерий [231, 288].

В состав комбинированных пробиотиков могут входить различные штаммы пробиотических бактерий. Такой симбиоз обеспечивает наибольший терапевтический эффект в борьбе с патологиями желудочно-кишечного тракта молодняка крупного рогатого скота. Ряд пробиотических бактерий, таких как *Enterococcus faecium* способны значительно стимулировать антагонизм бифидобактерии, а вырабатываемые ими фрагменты антимикробного вещества пептидогликана стимулировали рост бифидобактерии [161].

Совместное использование пробиотических лактобацилл и бифидобактерий обусловлено улучшением метаболических процессов в пищеварительном тракте, полным усвоением питательных веществ,

повышением сопротивляемости организма, а также их антагонистическим действием на патогенную микрофлору. Они проявляют высокую активность к *E. coli* K 99, *S. aureus* и *Str. epidermidis* *S. dublin* [57].

Использование комплексных пробиотиков или комбинированная дача их с пребиотиками в молозивный период у телят, ускоряет процесс формирования микробиоциноза желудочно-кишечного тракта новорожденных телят, способствует усилению профилактики желудочно-кишечных заболеваний и укреплению общей иммунной функции организма [70]. Доказана эффективность комплексных пробиотиков на стимулирование клеточного иммунитета у новорожденных телят, за счет увеличения форменных элементов крови, выполняющих иммунную функцию в организме [292].

Один из путей доставки пробиотических бактерий – выпаивание с молоком. Штаммы бифидобактерий, лактобацилл и практически всех пробиотических культур хорошо растут в молоке. Использование молока обогащенного полезными бактериями является одним из способов профилактики эшерихиоза у новорожденных телят [150, 296, 325].

Комплексные пробиотические препараты включают в себя культуры микроорганизмов имеющие широкий спектр действия против большинства условно-патогенных и вирулентных штаммов, таких как *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella dublin*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Klebsiella ozaenae*. При этом пробиотические бактерии за счет обоюдного симбиоза имеют ряд устойчивости к большинству используемых в ветеринарии антибактериальных препаратов. Данные свойства микроорганизмов, входящих в состав комплексных пробиотических препаратов, позволяют применять их на фоне антибиотиков с лечебной целью и при этом, состав микроорганизмов препарата не будет вытесняться полностью [17].

1.6. Заключение аналитического обзора источников информации

Анализ литературных данных дает четкое представление о том, что эшерихиоз молодняка крупного рогатого скота является широко распространенной темой среди ветеринарных специалистов не только нашей страны, но и за рубежом. Информация о различной этиологической структуре возникновения эшерихиоза, видовом разнообразии штаммов бактерий рода *Escherichia*, их высокой устойчивости к антибиотикам, сложности подбора средств для терапии, позволяет рассматривать эшерихиоз как одно из распространенных заболеваний в условиях ведения интенсивного животноводства. Кроме того, эшерихиоз является причиной смертности молодняка и, как следствие, наносит большие экономические потери в животноводстве.

Судя по характеру, частоте и количеству встречаемости вышеописанных факторов заболеваемости эшерихиозом можно сделать вывод о том, что поиск новых способов профилактики эшерихиоза является основным направлением при борьбе с данным заболеванием. Согласно данным литературы с момента открытия препаратов – пробиотиков, их применение и широкое использование в качестве средств терапии эшерихиоза является экологически безопасным для животных и весьма эффективным.

По данным литературы можно сделать вывод о том, что применение ассоциаций пробиотических бактерий в качестве профилактических средств при эшерихиозе недостаточно изучены, что в свою очередь создает определенные проблемы при разработке новых средств и методов, обладающих эффективной профилактирующей способностью по отношению к бактериям вызывающих эшерихиоз.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы исследований

Исследования по диссертационной работе проводились в период с 2013 по 2016 г. на кафедре эпизоотологии и микробиологии, в научно-диагностическом и лечебном ветеринарном центре ФГБОУ ВО Ставропольского государственного аграрного университета, ФГБУ «Ставропольская межобластная ветеринарная лаборатория», на базе СПХ «Правокумское» Советского района Ставропольского края.

Для анализа эпизоотической обстановки и места эшерихиоза среди инфекционных заболеваний в Ставропольском крае были проанализированы и статистически обработаны отчеты станций по борьбе с болезнями животных за период с 2003 по 2015 годы, а также отчеты ГБУ СК «Ставропольская краевая ветеринарная лаборатория» за период с 2013 по 2015 годы.

Методика исследования определялась необходимостью получения данных, объективно характеризующих эпизоотологический процесс по эшерихиозу молодняка крупного рогатого скота в Ставропольском крае, разработке и внедрению ассоциаций пробиотических бактерий при проведении профилактических мероприятий данного заболевания среди поголовья телят.

Для проведения исследований использовали депонированные паспортизированные штаммы *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521, *Enterococcus faecium* УДС 86 и *Enterococcus faecalis* Н₂₂. Культивирование бифидобактерий проводили в аэробных условиях при температуре 37°C в течение 24-48 часов на среде Бифидум-среда (г. Оболенск, Россия). Энтерококки культивировали в аэробных условиях при температуре 37°C в течение 24 часов на среде М17 (ООО «НПЦ «БИОКОМПАС-С», Россия).

Антагонистическую активность ассоциаций пробиотических бактерий определяли при совместном культивировании в отношении культуры *E.coli*. Использовали диффузионный метод лунок. В стерильные чашки Петри вносили по 1 мл выращенных в течении 24 часов культур *E.coli*, имеющих титр 10^5 микробных клеток на мл согласно стандарту мутности для условно-патогенных штаммов данных бактерий, а затем по 20 мл расплавленного и охлажденного до 40-45°C МПА. После застывания покрытия чашек металлическим штампом вырезали лунки диаметром 10 мм и в них вносили по 100 мкл ассоциаций пробиотических бактерий штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521, *Enterococcus faecium* УДС 86, *Enterococcus faecalis* Н₂₂. Чашки после выдерживания при комнатной температуре помещали в термостат (37°C) на 24-48 ч. После этого определяли диаметр зон задержки роста тест-микроорганизмов вокруг лунки, включая и ее диаметр.

Объектом исследований служили белые лабораторные мыши, возрастом от 6 месяцев (n=60), живой массой 16-18 грамм, а также новорожденные телята двух-дневного возраста (n=30).

Материалом для гематологических исследований являлась кровь, а для биохимических и иммунобиологических исследований её сыворотка.

Для гематологических исследований получали образцы крови путем отбора у мышей (декапитация) и у телят из яремной вены в вакуумные пробирки фирмы АРЕХЛАВ (Испания) с антикоагулянтом ЭДТА–К3.

Для биохимических исследований получали образцы крови путем отбора у мышей (декапитация) и у телят из яремной вены в пробирки конические с винтовой крышкой. Кровь у белых мышей для исследования гематологических, биохимических показателей брали в объеме 0,8-1,5 мл. Кровь у телят для исследования гематологических, биохимических и иммунобиологических показателей брали в объеме 5,0-10,0 мл.

Гематологические параметры крови у белых мышей и телят определяли на приборе Automated Veterinary Hematology Analyzer PCE-90 VET/HTI/США.

Биохимические показатели крови определяли на приборе Chemwell CombiV 1.03 (USA) версия 5.1 (RevisionE) с использованием тест-наборов фирмы Cormay. Уровень общего белка в сыворотке крови изучали рефрактометрическим методом на рефрактометре RL-140 (Poland).

Определение концентрации иммуноглобулинов (А, G, М) проводили на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе ChemwellCombiV 1.03 (USA) версия 5.1 (RevisionE) с помощью наборов Вектор-Бест IgA, G, М (Ростов-на-Дону).

Фагоцитарную активность нейтрофилов крови выявляли путем реакции фагоцитоза с латексом (С.Г. Потапов с соавт., 1977).

Изучение особенностей влияния ассоциаций пробиотических бактерий на организм лабораторных мышей проводили по динамике гематологических показателей (количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита), биохимических (общий белок, альбумины, креатин, мочевины, АСТ, АЛТ, глюкоза, билирубин). Данные параметры определяли на 30 сутки после начала применения ассоциаций пробиотических бактерий. Наблюдение за белыми мышами велось в течение 30 дней. На 30 сутки был осуществлен отбор образцов крови для гематологических и биохимических исследований.

Физиологическое состояние лабораторных животных оценивалось при ежедневном клиническом осмотре. Учет живой массы белых мышей проводился путем индивидуального взвешивания белых мышей всех групп на 1, 15 и 30 день на весах неавтоматического действия платформенных ВСП-1.

Исследование микрофлоры фекалий белых мышей опытных и контрольной групп проводили перед началом опыта в первые сутки перед дачей ассоциаций пробиотических бактерий, а затем на 7, 15, 21 и 30 день опыта путем отбора образцов фекалий от всех мышей из каждой группы.

Исследования по изучению профилактических аспектов ассоциаций пробиотических бактерий на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂, а также *Bifidobacterium*

bifidum DSM 20456, ATCC 29521 и Enterococcus faecium УДС 86 были осуществлены на модели белых лабораторных мышей (n=30). Животные были разделены на три группы. Белым мышам первой группы за 7 дней до заражения ежедневно выпаивались ассоциации штаммов Bifidobacterium bifidum DSM 20456, ATCC 29521 и Enterococcus faecalis Н₂₂ дозе 0,2 мл на голову. Белым мышам второй группы за 7 дней до заражения ежедневно выпаивались ассоциации штаммов Bifidobacterium bifidum DSM 20456, ATCC 29521 и Enterococcus faecium УДС 86 в дозе 0,2 мл на голову. Третья группа мышей служила контролем и пробиотических бактерий до заражения не принимала. После заражения E.coli в контрольной группе для лечения использовали антибиотик Цефазолин.

Научно-производственные опыты и апробация полученных результатов были проведены в условиях СПХ «Правокумское», Советского района Ставропольского края на телятах черно-пестрой породы.

Изучение особенностей становления иммунобиологического статуса телят под действием ассоциаций пробиотических бактерий проводили по динамике гематологических (количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита), биохимических (общий белок, альбумины, креатин, мочевины), иммунобиологических (иммуноглобулины А, G, М) показателей, а также по показателям фагоцитарной активности нейтрофилов. У телят данные параметры определяли на 1 и 10 сутки после начала применения ассоциаций пробиотических бактерий. Наблюдение за телятами велось в течение 10 дней. Учитывали клиническое состояние телят: обращали внимание на общее состояние животных и измеряли температуру тела. Профилактическую эффективность пробиотика устанавливали по показателям иммунобиологического статуса опытной группы телят и среднесуточным приростам живой массы в течение 10 дней с начала опыта.

Для исследования микрофлоры желудочно-кишечного тракта телят отбирали фекалии из прямой кишки, которые помещали в стерильный 0,9% раствор хлорида натрия и доставляли в лабораторию. Один грамм нативных

фекалий без использования консервантов растирали в ступке в стерильных условиях с добавлением 9 мл стерильного раствора NaCl (разведение соответствовало 10^{-1}). Из основного первого разведения делали последовательные 10-кратные разведения в стерильном растворе NaCl. Из разведения 10^{-5} вносили по 0,1 мл суспензии на поверхность диагностических питательных сред и растирали стерильным шпателем. Из основного разведения делали ряд последующих разведений в буферном растворе с 10^{-3} до 10^{-10} , производили высев на соответствующие питательные среды. Для выделения в фекалиях бифидобактерий использовали среду Бифидум. Посев проводился из 10^{-5} и 10^{-10} разведения. Для выделения в фекалиях энтерококков использовали среду для выделения энтерококков с теллуридом калия и энтерококкагар.

Бактериологическую диагностику эшерихиоза проводили согласно МУ ГУВ МСХ от 27.07.2000 г. №13-7-2/2117 «Методические указания по бактериологической диагностике колибактериоза (эшерихиоза) животных. Для выделения патогенных энтеробактерий делали посев на плотные питательные среды Плоскирева и Левина. Для определения эшерихий делали посеvy на МПА, среды Эндо и Левина. Количественное содержание всех видов микроорганизмов в 1 г фекалий определяли по числу выросших на соответствующей среде колоний. Идентификацию выделенных культур E.coli проводили общепринятыми методами на основании морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических и антигенных свойств (специфические O-агглютинирующие коли-сыворотки – Армавирская биофабрика).

Статистическую обработку цифровых данных проводили с использованием пакета статистического анализа для Microsoft Excel. Достоверность различий между группами по количественным признакам оценивали при помощи t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях Н. В. Васильев (2013), Н. В. Васильев, Н.А. Ожередова (2014, 2015, 2016, 2017), Н. В. Васильев, Ю.Е. Маркелова (2015), Н. В. Васильев, Н.А. Ожередова, Е.В. Светлакова, М.Н. Веревкина, А.Н. Симонов (2016), которые были уточнены, расширены и содержат новые сведения.

2.2.1. Эпизоотическая обстановка по эшерихиозу молодняка крупного рогатого скота в Ставропольском крае

На северном склоне Большого Кавказа располагается территория Ставропольского края, которая имеет протяженность 285 км с севера на юг и 370 км с запада на восток. Ставропольский край соседствует с Краснодарским краем, с Калмыкией, с Ростовской областью, с Карачаево-Черкесской республикой, с Чеченской республикой, с Кабардино-Балкарской республикой и с Северной Осетией-Аланией. Территория края довольно плотно населена людьми, численность которых по данным Росстата в 2014 году составляет 2 млн. 794 тысячи 508 человек, ежегодно отмечается прирост населения.

Население Ставропольского края занимается разведением различных сельскохозяйственных животных, в том числе выращивает крупный рогатый скот. Основной животноводческой продукцией является мясо и молоко, которое употребляется в пищу как самими производителями, так и другими потребителями. Часть продукции направляется на перерабатывающие мясомолочные предприятия.

Желудочно-кишечные заболевания новорожденных телят продолжают оставаться одной из проблемных патологий не только в нашем крае, но и во всей стране. В большинстве случаев данное заболевание имеет инфекционную природу, обусловленную энтеропатогенными штаммами кишечной палочки.

Наличие у E.coli ряда биологических свойств и прежде всего, широкой гаммы серологических вариантов, способности к токсинообразованию, адгезивной и инвазивной активности, устойчивости к различным антибактериальным лекарственным препаратам, обеспечивает данному микроорганизму широкое распространение и длительное циркулирование во внешней среде и организме животных. Именно эти обстоятельства являются основной причиной недостаточно высокой эффективности коммерческих вакцин и традиционно осуществляемой этиотропной терапии.

В связи с этим, изучение и выяснение региональных особенностей распространения и этиологии эшерихиоза крупного рогатого скота, является злободневным вопросом, решение которого позволит еще лучше профилактировать данное заболевание и получать высококачественную животноводческую продукцию (таблица 1).

Таблица 1 – Эпизоотическая обстановка по эшерихиозу крупного рогатого скота в Ставропольском крае за 2003-2013 годы

Год	Неблагополучных пунктов	Заболело животных	Погибло животных	
			голов	%
2003	6	78	31	40,7
2004	6	17	6	32,2
2005	7	25	17	68
2006	2	3	3	100
2007	2	4	3	75
2008	1	1	1	100
2009	2	2	2	100
2010	3	26	10	38,4
2011	2	6	6	100
2012	Не выявлено	-	-	-
2013	Не выявлено	-	-	-
Всего	31	162	79	48,7

Из данных таблицы 1 видно, что за период с 2003 по 2013 гг. выявлен 31 неблагополучный пункт по эшерихиозу. Заболело 162 головы крупного рогатого скота, из них пало 79 голов, что составило 48,7 %.

В течение 10 лет в Ставропольском крае заболеваемость эшерихиозом крупного рогатого скота снижается, а в 2012 - 2013 гг. согласно отчетной документации неблагополучные пункты не выявлены, что свидетельствует об эффективности терапевтических и профилактических мероприятий, проводимых в хозяйствах (таблица 2, рисунок 1, 2, 3).

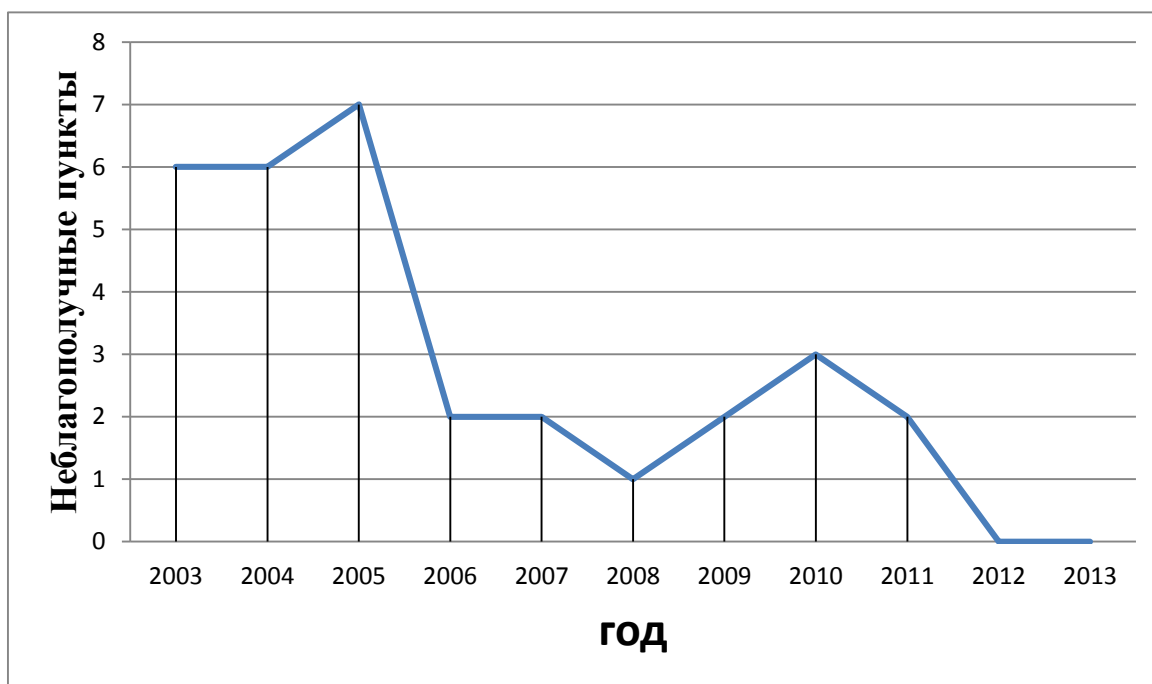


Рисунок 1 – Количество неблагополучных пунктов в Ставропольском крае по эшерихиозу молодняка крупного рогатого скота с 2003 по 2013 гг.

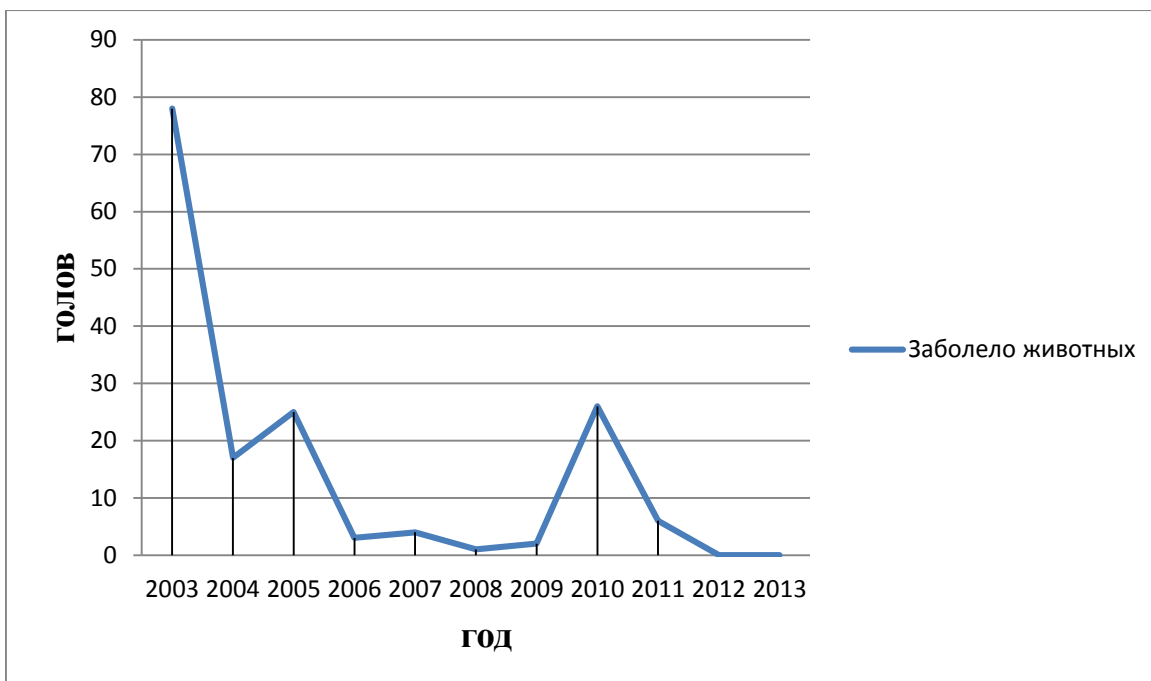


Рисунок 2 – Количество заболевших эшерихиозом животных в Ставропольском крае с 2003 по 2013 гг.

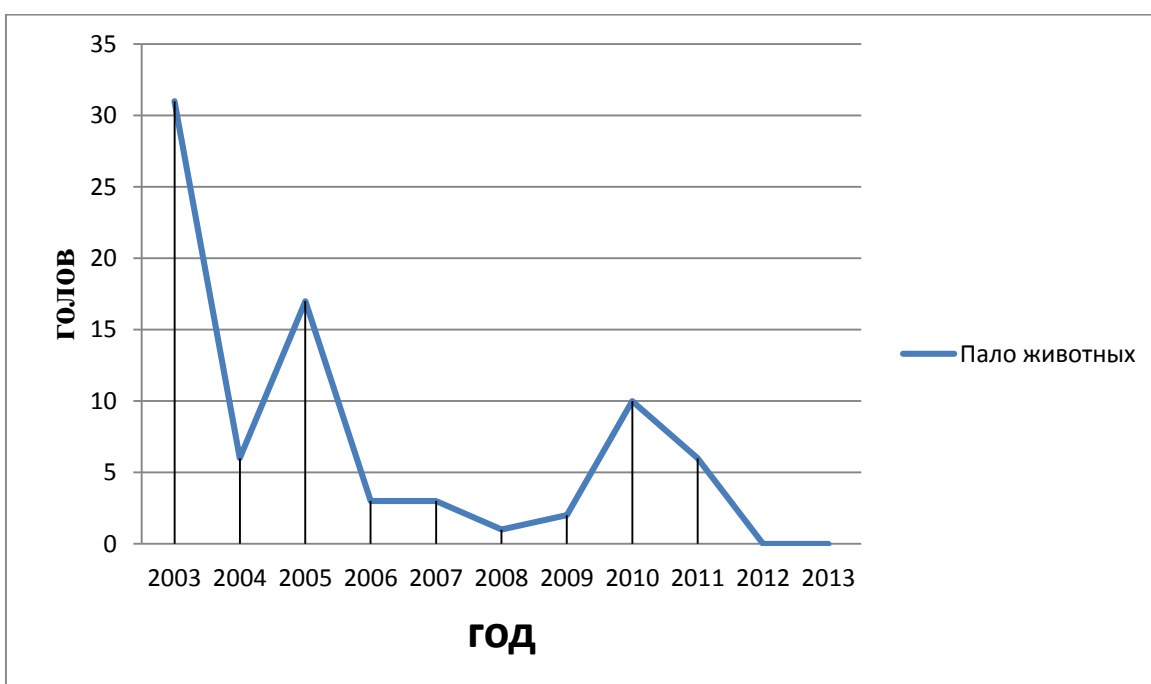


Рисунок 3 – Количество павших телят от эшерихиоза в Ставропольском крае с 2003 по 2013 гг.

Таблица 2 – Нозологический профиль инфекционных болезней крупного рогатого скота в Ставропольском крае за период с 2003 по 2013 гг.

№ п/п	Название болезней	Количество неблагополучных пунктов	Заболело жив-х, голов	Погибло жив-х, голов	Удельный вес %		
					По количеству неблагополучных пунктов	По числу заболевших жив-х	Смертность жив-х
1	Бруцеллез	717	8799	3	63,1	53,44	0,5
2	Бешенство	215	270	270	18,9	1,63	45,7
3	Пастреллез	54	70	40	4,7	0,42	6,7
4	Сальмонеллез	44	226	145	3,8	1,37	24,5
5	Туберкулез	39	3537	-	3,4	21,48	-
6	Эшерихиоз	31	162	79	2,7	0,98	13,3
7	Лейкоз	21	3340	-	1,8	20,28	-
8	Эмфизематозный карбункул	15	61	53	1,3	0,37	8,9
	Всего	1136	16465	590	100	100	100

Из данных таблицы 2 видно, что за период с 2003 по 2013 гг. количество неблагополучных пунктов по эшерихиозу составило 2,7 % от общего числа неблагополучных по инфекционным заболеваниям пунктов. По числу заболевших животных на эшерихиоз приходится 0,98% по сравнению с встречающейся инфекционной патологией крупного рогатого скота. При этом смертность животных от эшерихиоза составила 13,3 %, что на 11,2 % меньше, чем при сальмонеллезе.

За последние 10 лет в Ставропольском крае нозологический профиль инфекционных болезней крупного рогатого скота представлен 8 нозологическими единицами: эшерихиоз (0,98 %), бруцеллез (53,44 %), бешенство (1,63 %), туберкулез (21,48 %;), лейкоз (20,28 %), эмфизематозный карбункул (0,37 %), сальмонеллез (1,37 %), пастреллез (0,42 %) (рисунок 4, 5).

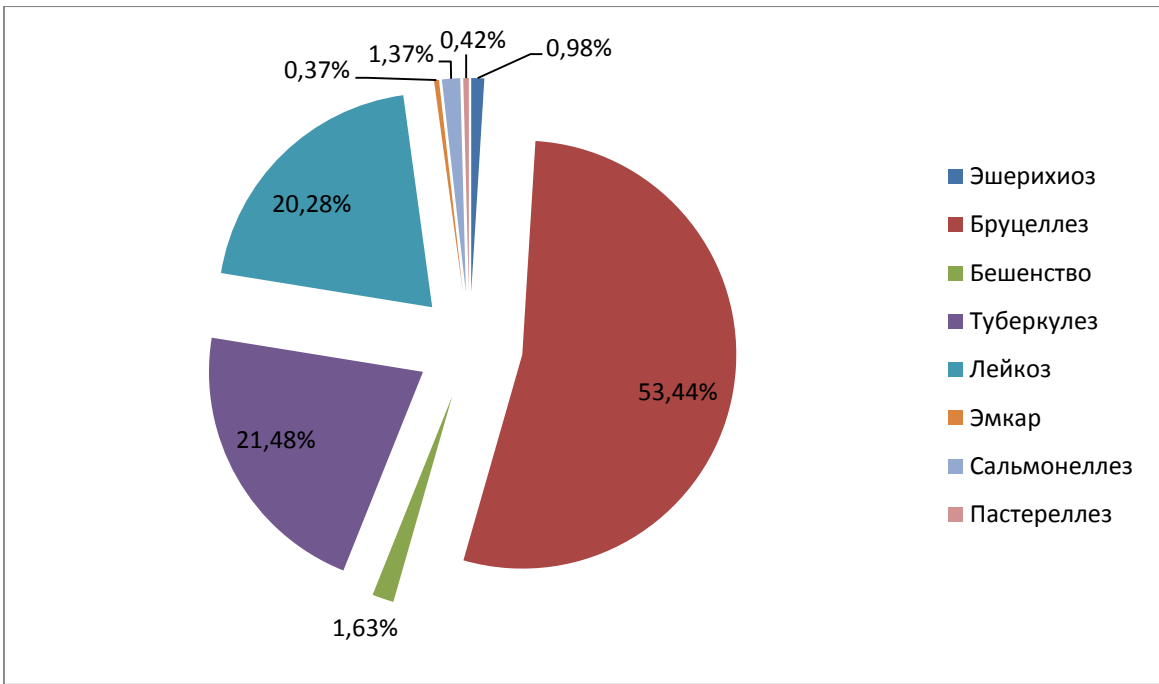


Рисунок 4 – Нозологический профиль инфекционных болезней крупного рогатого скота в Ставропольском крае за 2003 - 2013 гг.

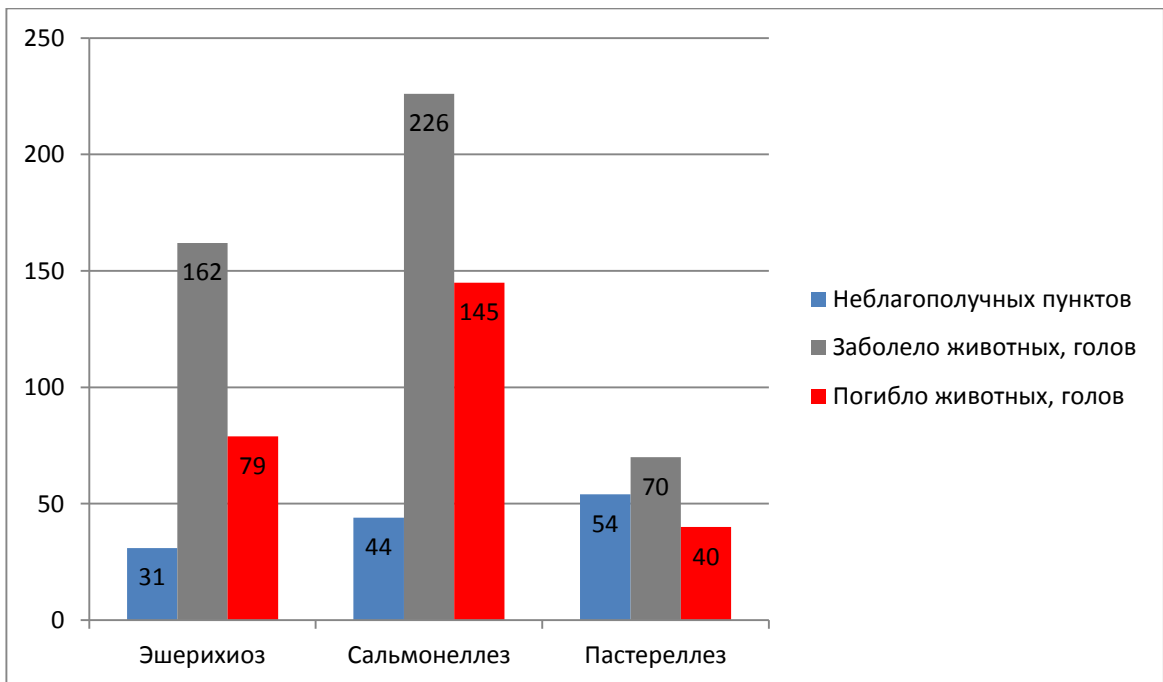


Рисунок 5 – Место эшерихиоза среди желудочно-кишечных патологий молодняка крупного рогатого скота

Согласно отчетных данных краевой ветеринарной лаборатории за период 2013-2015 годы у молодняка крупного рогатого скота выделена *E.coli*, сероварианта O78.

Среди районов, где выделили *E.coli*, сероварианта O78 за отчетный период наибольшее число случаев зарегистрировано в Кировском районе Ставропольского края: в 2013 году – 6 случаев, в 2014 году – 9 случаев, в 2015 – 7 случаев. Кроме того, за отчетный период выделение *E.coli*, сероварианта O78 регистрировалось в Ипатовском и Советском районах Ставропольского края (в 2013 году – 1 случай, в 2014 – 1 случай).

Согласно отчетных данных Кировской лаборатории Ставропольского края в приграничной зоне (Кабардино-Балкарской республике) – в 2015 году регистрировали выделение у молодняка крупного рогатого скота *E.coli*, серовариантов O9 и O15.

2.2.2. Технология получения ассоциаций пробиотических бактерий на основе штаммов микроорганизмов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521, *Enterococcus faecalis* H₂₂ и *Enterococcus faecium* УДС 86

Для получения ассоциации пробиотических бактерий использовали паспортизированные штаммы молочнокислых микроорганизмов – *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂; *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86. Данные штаммы не являются генетически модифицированными. Штаммы относятся к микроорганизмам, непатогенным для человека. Работа со штаммами не требует специальных мер предосторожности.

Штамм *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 депонирован в коллекции микроорганизмов Всероссийской Коллекции Промышленных Микроорганизмов (ВКПМ) ФГУП ГосНИИ Генетика, регистрационный

номер коллекции: ВКМП АС-1782. *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 представляет собой типовой штамм. Штамм выделен из кишечника грудного ребенка (рисунок 6).

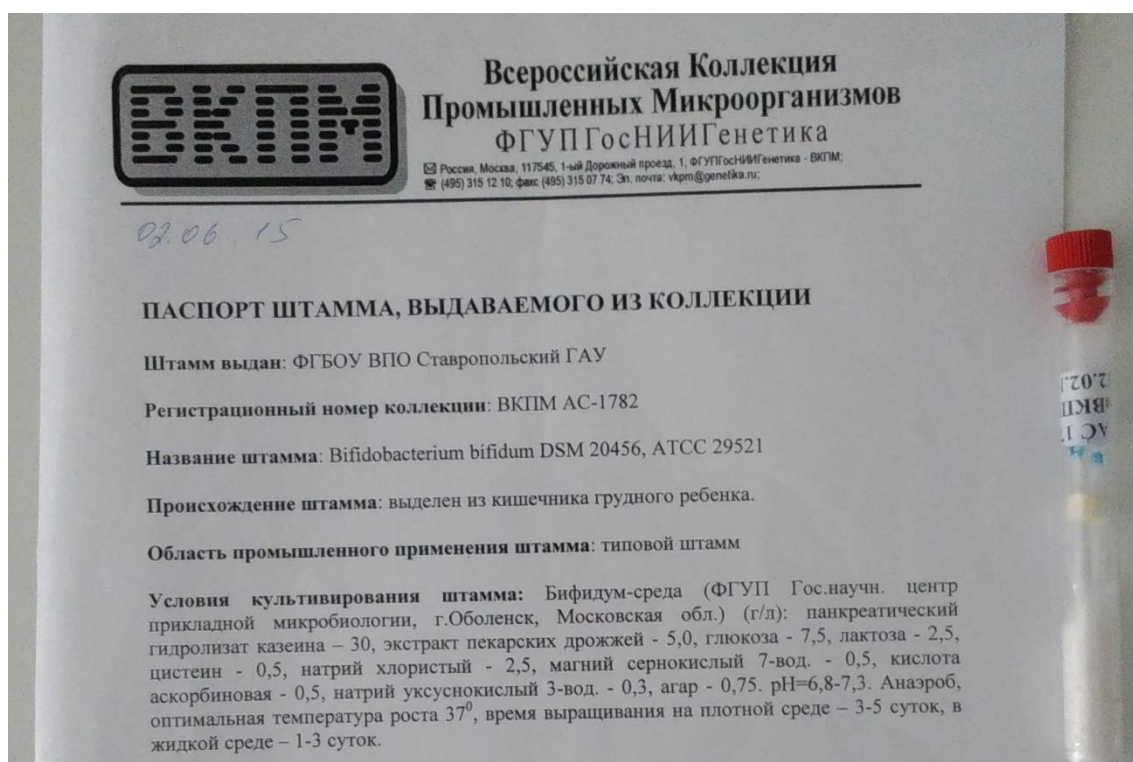


Рисунок 6 – Паспорт штамма *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456.

Штамм *Enterococcus faecalis* H₂₂ депонирован в коллекции микроорганизмов Всероссийской Коллекции Промышленных Микроорганизмов (ВКМП) ФГУП ГосНИИГенетика, регистрационный номер коллекции: ВКМП: В-4053. Штамм выделен из кишечника человека. Область промышленного применения штамма: бактериальные препараты, нормализующие микрофлору кишечника (рисунок 7).

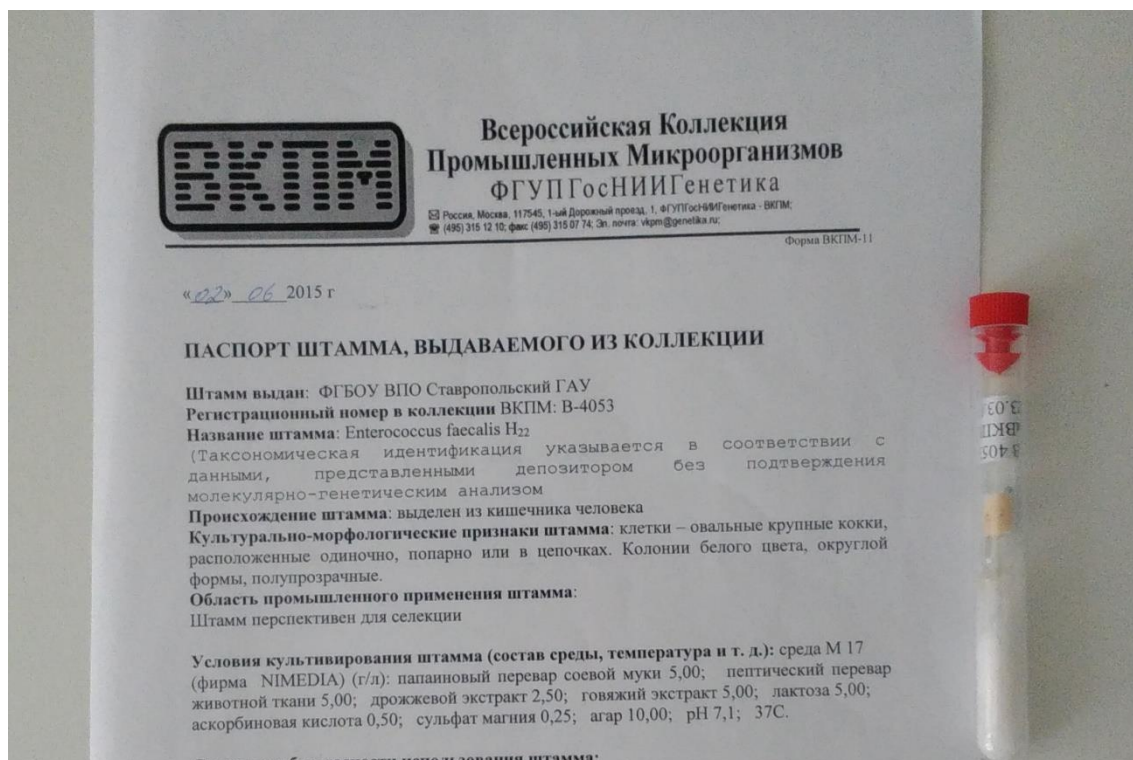


Рисунок 7 – Паспорт штамма *Enterococcus faecalis* H₂₂.

Штамм *Enterococcus faecium* УДС 86 депонирован в коллекции микроорганизмов Всероссийской Коллекции Промышленных Микроорганизмов (VKPM) ФГУП ГосНИИГенетика, регистрационный номер коллекции: VKMP: B-4054. Штамм выделен из кишечника человека. Область промышленного применения штамма: используется для борьбы с дисбактериозами сельскохозяйственных животных и для биологического консервирования кормов, является продуцентом витаминов группы В (рисунок 8).

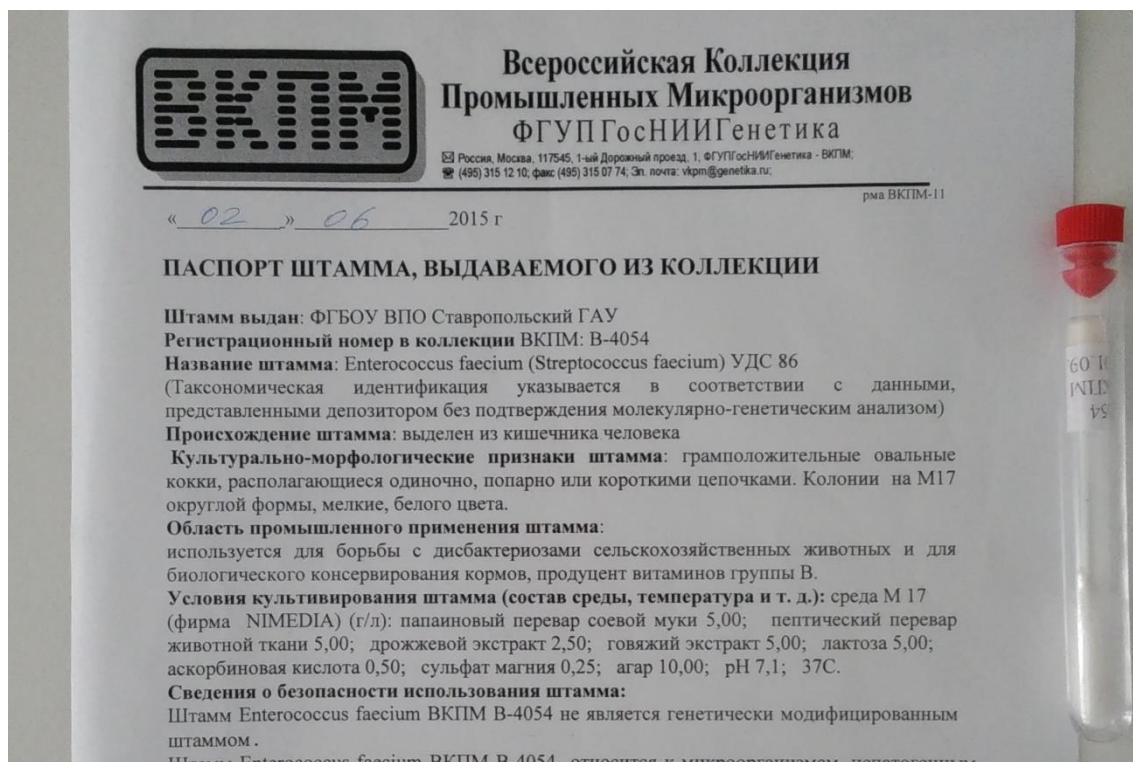


Рисунок 8 – Паспорт штамма *Enterococcus faecium* УДС 86.

Для культивирования бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 использовали среду Бифидум-среда (г. Оболенск, Россия). Выращивание бифидобактерий проводили в аэробных условиях при температуре 37°C в течение 24-48 часов. Наблюдали рост бактерий на среде в виде единичных колоний типа «зерен», «крошек», «тяжей», «комет». В мазках-отпечатках, окрашенных по методу Грама, клетки штамма бифидобактерий имеют свою типичную морфологию: прямые или слегка изогнутые, с булавовидными утолщениями на конце, иногда ветвящиеся и образующие цепочки (рисунок 9).

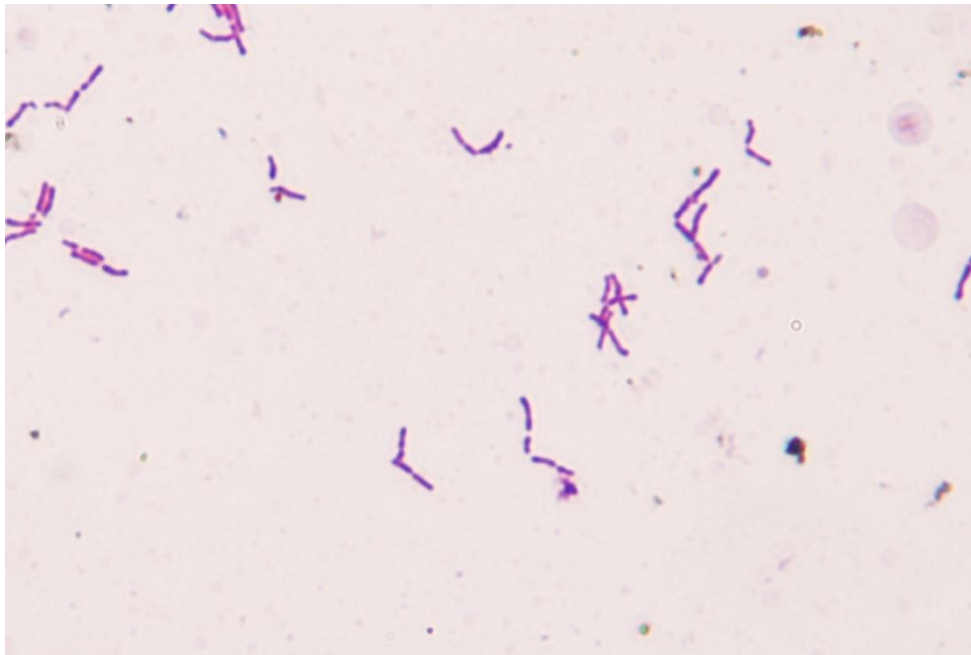


Рисунок 9 – *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521
(ОК. 15, объектив 90).

Для культивирования штаммов *Enterococcus faecalis* Н₂₂ и *Enterococcus faecium* УДС 86 использовали среду М 17 (ООО «НПЦ «БИОКОМПАС-С», Россия). Выращивание энтерококков проводили в аэробных условиях при температуре 37°С в течение 24 часов. Наблюдали рост энтерококков на среде в виде мелких колоний округлой формы белого или полупрозрачного цвета. В мазках-отпечатках, окрашенных по методу Грама, клетки штаммов энтерококков представляют собой овальные кокки, располагающиеся одиночно, попарно или короткими цепочками (рисунок 10).

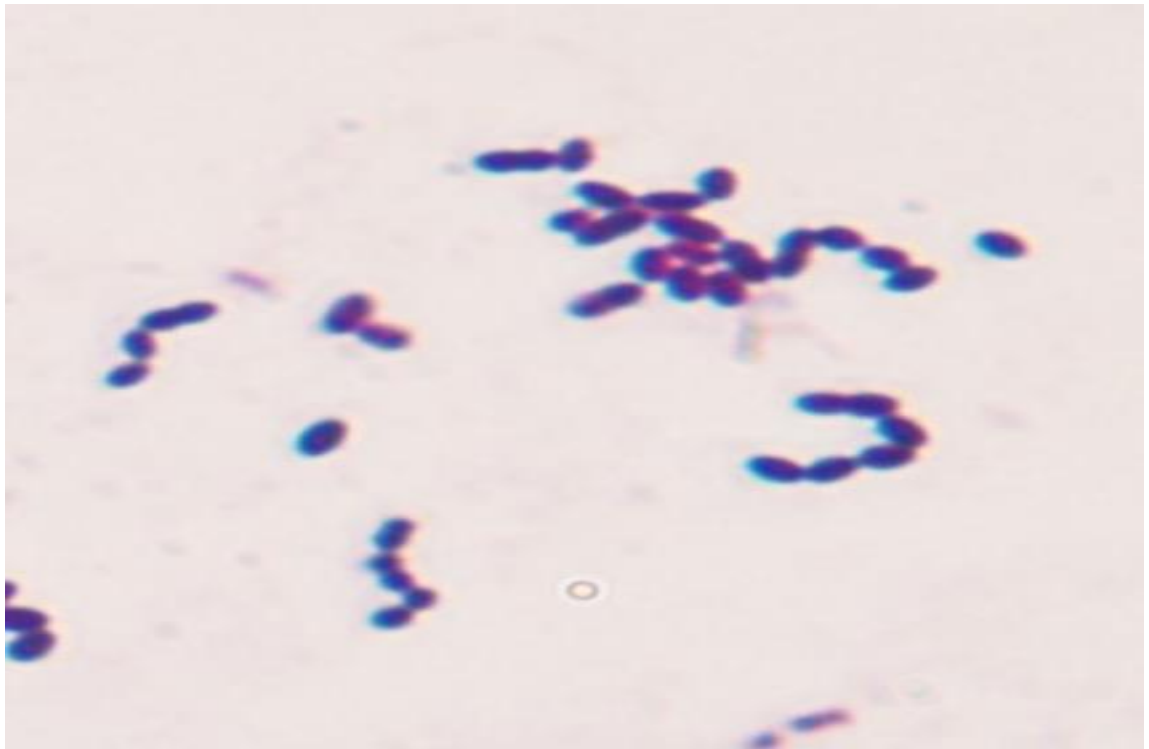


Рисунок 10 – Бактерии рода *Enterococcus* (ОК. 15, объектив 90).

Получение пробиотического продукта. Молоко 2,5 % жирности стерилизовали путем автоклавирования при температуре 121°C в течение 20 минут. Затем, в стерильных условиях в стерилизованное молоко вносили штаммы молочнокислых бактерий. Отобранные штаммы обладают способностью свертывать стерильное молоко в течение 1-4 сут. с накоплением в нем от 10^6 до 10^{12} КОЕ/см³ популяций своих клеток.

Готовый пробиотический продукт имеет специфический запах топленого молока, цвет ряженки и плотную консистенцию. Наибольшая концентрации микроорганизмов в 1 см³ наблюдается спустя 48-54 часа после культивирования.

В пробиотическом продукте, содержащем штаммы *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* Н₂₂, на 2 сутки концентрация микроорганизмов составляет 5×10^{11} КОЕ/см³.

В пробиотическом продукте, содержащем штаммы *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86, на 2 сутки концентрация микроорганизмов составляет $1,6 \times 10^{12}$ КОЕ/см³.

Исследование концентрации микроорганизмов в см³ выполнялись согласно ГОСТ 10444.11-2013 [52]. Пробиотический продукт может использоваться в течение 5 суток, при соблюдении условий его хранения при температуре 2-4°C без попадания прямых солнечных лучей.

2.2.3. Ингибирующая активность ассоциаций пробиотических бактерий в отношении *E. coli*

Для определения антагонистической активности использовали штаммы ассоциаций пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* Н₂₂ и *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86. В качестве тест-культур использовали штаммы *E. coli*.

Было установлено, что совместно данные пробиотические бактерии способны проявлять антагонизм по отношению к *E. coli*.

Проведенные исследования показали, что ассоциации пробиотических бактерий на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* Н₂₂ и *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86, способны приживляться в желудочно-кишечном тракте телят, и проявлять ингибирующую активность в отношении эшерихий, являющихся одними из основных бактериальных возбудителей желудочно-кишечных болезней животных. Полученные результаты могут служить основанием для включения данных ассоциаций пробиотических бактерий в схемы для комплексного применения при профилактике указанных болезней животных.

Таблица 4 – Антагонистическая активность пробиотических бактерий в отношении *E. coli* (n=3)

Культура	Антагонистическая активность пробиотических препаратов (зона задержки роста в мм)	
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 20456, ATCC 29521, <i>Enterococcus faecalis</i> H ₂₂	<i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 20456, ATCC 29521, <i>Enterococcus faecium</i> УДС 86
<i>E. coli</i>	21,83±0,75*	23,5±0,5

Примечание: * $p < 0,05$ – отличия между группами достоверны

Из данных таблицы 4 видно, что наибольшей антагонистической активностью к *E. coli* обладают штаммы *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 (зона задержки роста 23, 5±0,5 мм соответственно).

2.2.4. Лабораторные испытание эффективности ассоциаций пробиотических бактерий на белых мышах

Для включения в производство готового пробиотического продукта, содержащего ассоциации бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂, а также *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 были проведены первичные опыты на лабораторных белых мышах.

Исследования проводились на базе вивария факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Ставропольского государственного аграрного университета, а так же на базе научной лаборатории кафедры эпизоотологии и микробиологии. Гематологические и биохимические исследования

проводили в научно-диагностическом и лечебном ветеринарном центре ФГБОУ ВО Ставропольского государственного аграрного университета.

Целью исследования явилась оценка влияния комбинированных пробиотиков, содержащих штаммы бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂, а также *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 на организм белых мышей. Для установления их безопасности и безвредности на 30 сутки с момента начала эксперимента у мышей опытных групп была взята кровь на исследования для общего и биохимического анализа, в сравнении с животными контрольных групп. Также была проведена оценка изменения живой массы мышей в течение всего эксперимента и оценен микробиологический пейзаж содержимого желудочно-кишечного.

Исследования проводились на модели белых половозрелых мышей (n=30), в условиях биологической клиники (вивария), на базе кафедры эпизоотологии и микробиологии Ставропольского государственного аграрного университета. Животные содержались согласно общим принятым правилам и нормам [11]. Учет живой массы животных проводился путем индивидуального взвешивания белых мышей всех групп в 1, 15 и 30 день на весах неавтоматического действия платформенных ВСП-1.

Исследование микрофлоры фекалий белых мышей опытных и контрольной групп проводили перед началом опыта в первые сутки перед дачей ассоциации пробиотических бактерий, затем на 7, 15, 21 и 30 день опыта путем отбора образцов фекалий от всех мышей из каждой группы.

Взятие крови осуществляли путем декапитации головы на 30 сутки эксперимента.

2.2.4.1. Влияние ассоциаций пробиотических бактерий на гематологические, биохимические показатели крови и живую массу белых мышей

В исследовании было задействовано 30 половозрелых беспородных белых мышей. Животные были разделены на 3 группы: контрольная группа и 2 опытных группы (I и II). Белым мышам I опытной группы, выпаивали ежедневно индивидуально ассоциации пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂ в течение 30 дней. Белым мышам II опытной группы выпаивали ежедневно индивидуально ассоциации пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 также в течение 30 дней. Пробиотики применяли из расчета 0,2 мл на животное. Третья группа мышей являлась контрольной и ассоциацию пробиотических бактерий не получала. Гематологические и биохимические показатели крови и определение динамики прироста массы тела белых мышей представлены в таблицах 5, 6 и рисунках 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19.

Таблица 5 – Гематологические показатели крови белых мышей после применения ассоциации пробиотических бактерий

Показатель	Группа		
	I (n=10)	II (n=10)	Контроль (n=10)
Эритроциты x 10 ¹² / л	8,39 ±0,35	8,31 ±0,30	7,59 ±0,31
Лейкоциты x 10 ⁹ / л	7,65 ±0,39*	8,025±0,75*	5,79±0,56
Гемоглобин, г/л	156,2±3,42*	154±4,51*	131±6,2
Гематокрит %	39,43±2,39*	35,32±1,45*	32,76±1,61

* p<0,05 – отличия между группами достоверны по отношению к контролю

Из данных таблицы 5 видно, что количество эритроцитов на 30-е сутки эксперимента у мышей первой и второй групп составило $8,394, 8,318 \times 10^{12}/л$, что соответственно на 9,4 и 8,66% больше, чем у контрольной группы ($7,597 \times 10^{12}/л$).

Количество лейкоцитов на 30-е сутки эксперимента у мышей первой и второй групп было достоверно ($p < 0,05$) меньше соответственно на 24,3 % и 27,8 %, чем у животных контрольной группы.

Уровень гемоглобина на 30-е сутки эксперимента у мышей первой и второй групп был достоверно ($p < 0,05$) выше соответственно на 16,1 % и 14,9 %, чем у животных контрольной группы.

Уровень гематокрита на 30-е сутки эксперимента у мышей первой и второй групп был достоверно ($p < 0,05$) выше соответственно на 16,9 % и 7,2 %, чем у животных контрольной группы.

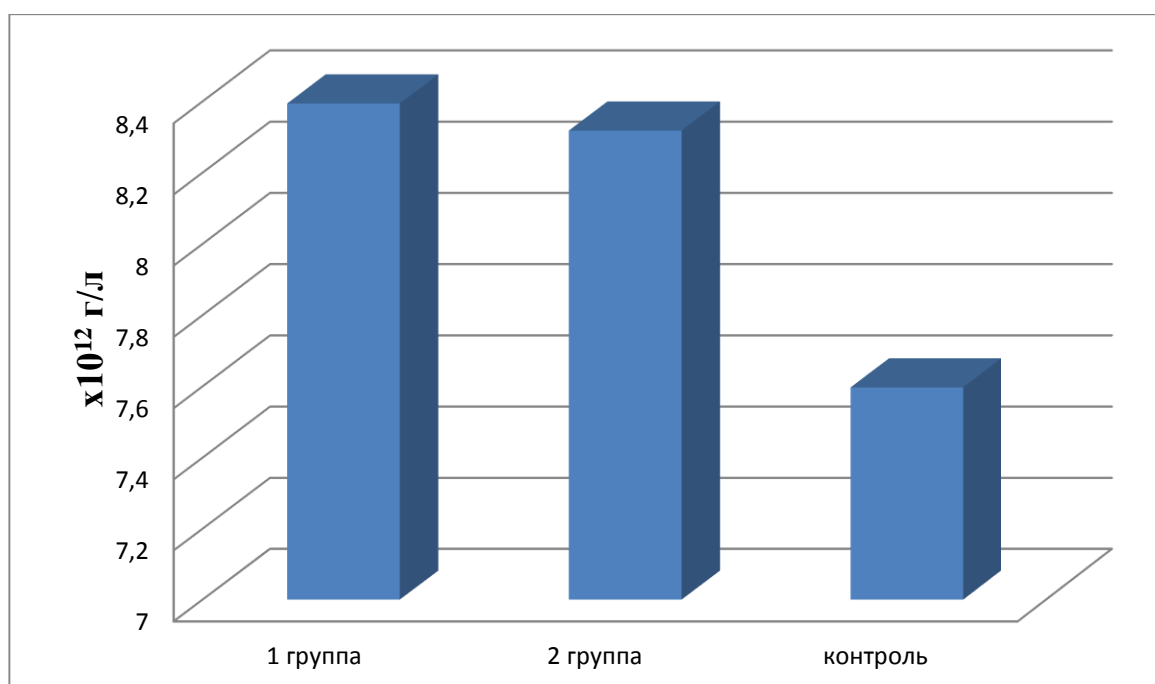


Рисунок 11 – Количество эритроцитов в крови белых мышей опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

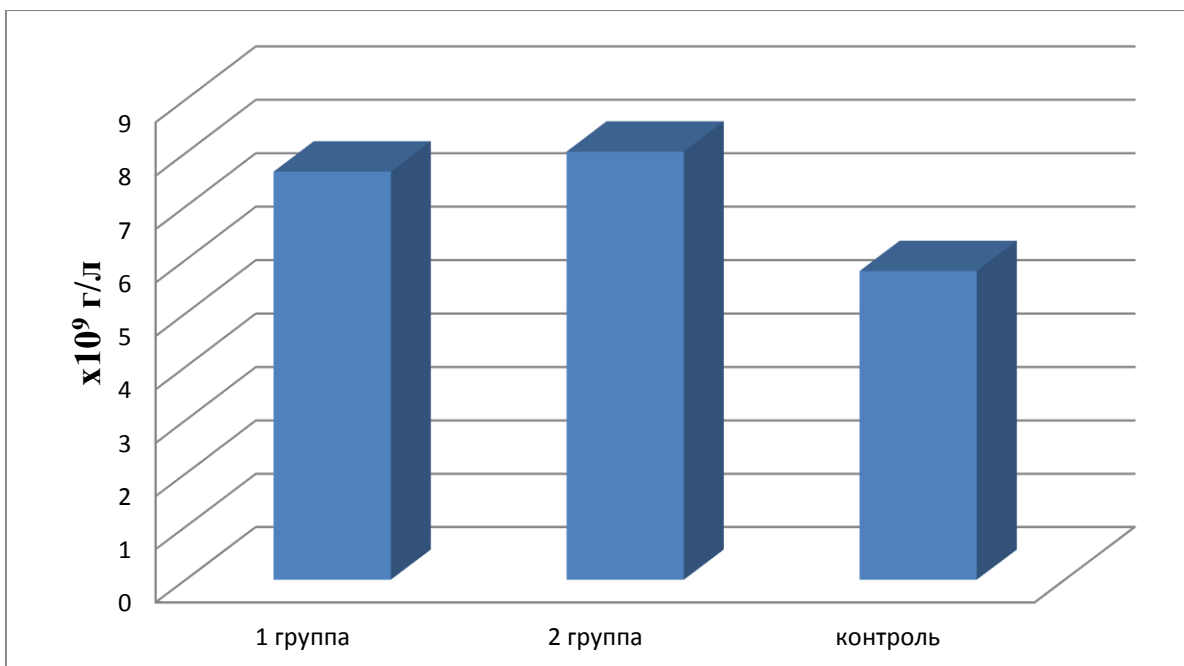


Рисунок 12 – Количество лейкоцитов в крови белых мышей опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

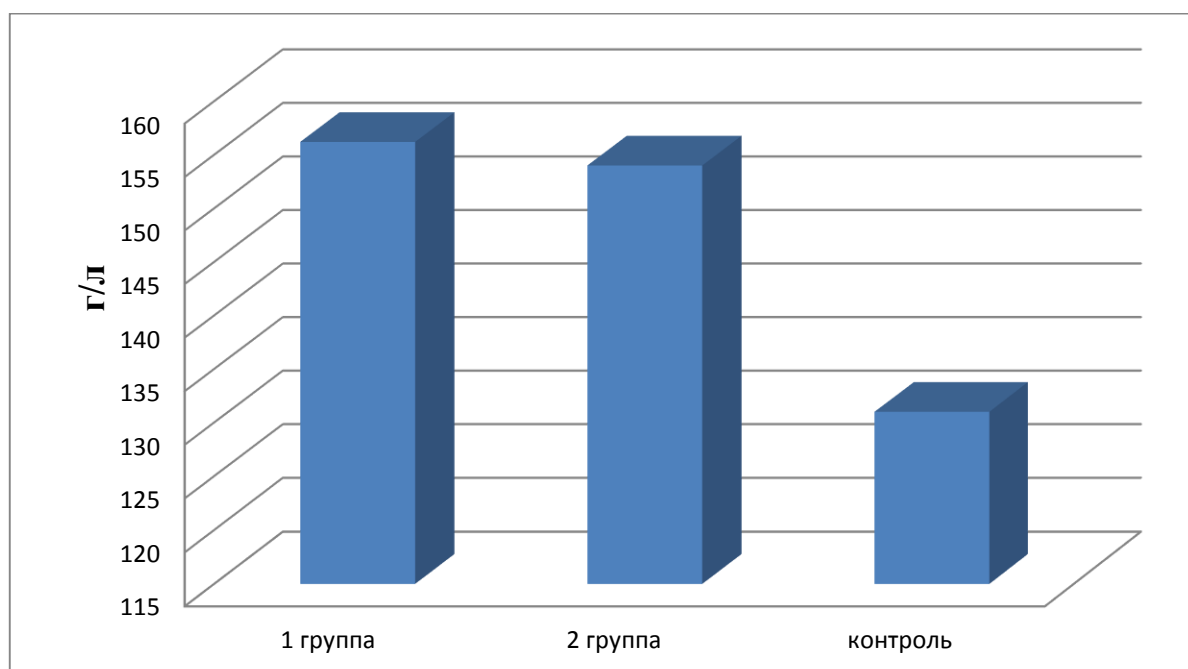


Рисунок 13 – Концентрация гемоглобина в крови белых мышей опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

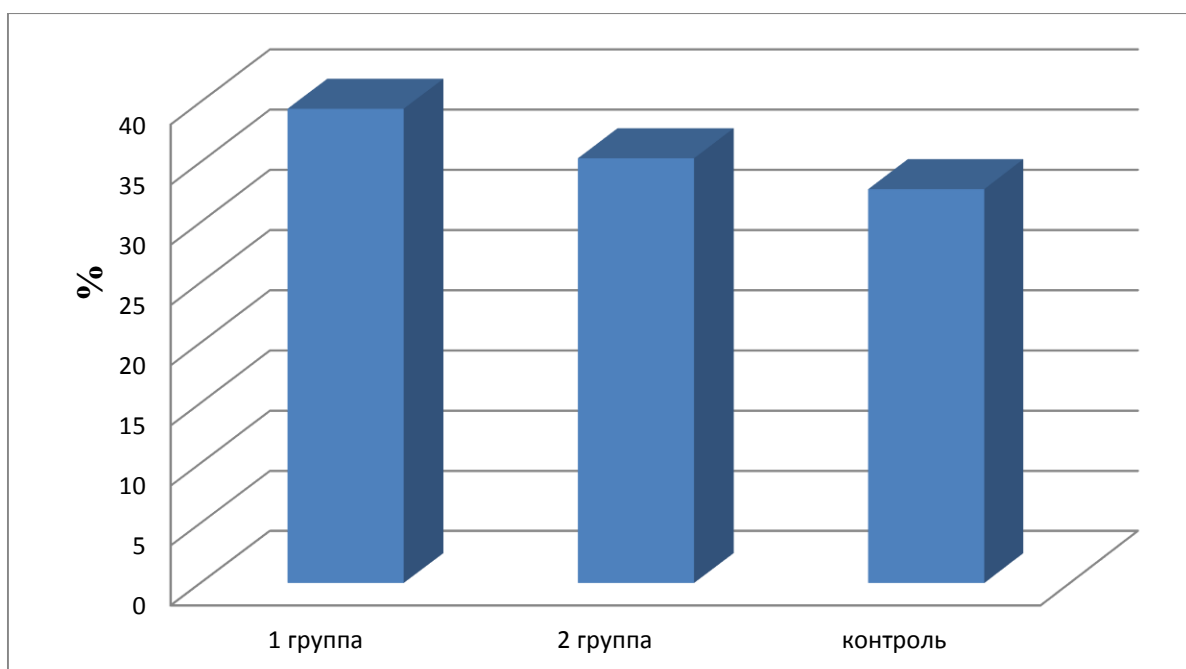


Рисунок 14 –Уровень гематокрита в крови белых мышей опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

Таблица 6 – Биохимические показатели крови белых мышей после применения ассоциации пробиотических бактерий

Показатель	Группа		
	I (n=10)	II (n=10)	Контроль (n=10)
Общий белок, г/л	54,1±1,1*	53,53±0,9*	43,11±1,08
Альбумин г/л	34,79 ±0,95	33,91±1,28	34,93±2,05
Глюкоза ммоль/л	111,6±1,19	114,1±1,33	110±2,43
Билирубин мг/дл	3,56±0,02	3,74±0,03	4±0,03
АСТ МЕ/л	156,2±3,67*	183,6±11,6*	218±17,82
АЛТ МЕ/л	68,2±1,89*	60,6±3,27	52,2±4,93
Креатин мг/дл	0,48±0,05	0,49±0,06	0,36±0,03
Мочевина ммоль/л	17,66±0,27*	20,91±0,29	23,32±1,66

* $p < 0,05$ – отличия между группами достоверны по отношению к контролю

При анализе биохимических показателей крови белых мышей на 30-е сутки эксперимента было установлено, что в первой и второй опытной группе показатели общего белка были достоверно ($p < 0,05$) выше соответственно на 22,1 % и 20,7 %, чем у животных контрольной группы; уровень глюкозы выше соответственно на 1,4 % и 3,5 %, чем у животных контрольной группы; АЛТ достоверно ($p < 0,05$) выше соответственно на 23,4 % и 13,8 %, чем у животных контрольной группы; уровень креатина достоверно ($p < 0,05$) выше соответственно на 25 % и 26,5 %, чем у животных контрольной группы.

В первой и второй опытной группе значения альбумина были ниже соответственно на 0,4 % и 2,9 %, чем у животных контрольной группы; уровень билирубина был ниже соответственно на 11,0 % и 6,5 %, чем у животных контрольной группы; АСТ достоверно ($p < 0,05$) ниже соответственно на 28,3 % и 15,7 %, чем у животных контрольной группы; уровень мочевины достоверно ($p < 0,05$) ниже соответственно на 24,2 % и 10,3 %, чем у животных контрольной группы.

В ходе исследований установлено, что ассоциации пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂, *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 не оказали существенных изменений на гематологический и биохимический состав крови белых мышей. Улучшение части гематологических показателей животных опытных групп свидетельствует об улучшении физиологического состояния белых мышей при употреблении данных пробиотических ассоциаций (таблица 6).

Согласно данным таблицы 6, в полученных биохимических показателях крови белых мышей контрольной и опытных групп не выявлено резких изменений, указывающих на патологическое состояние организма. Показатели находятся в пределах нормы, что позволяет судить о безопасности испытуемых пробиотических штаммов (рисунок 15, 16, 17, 18).

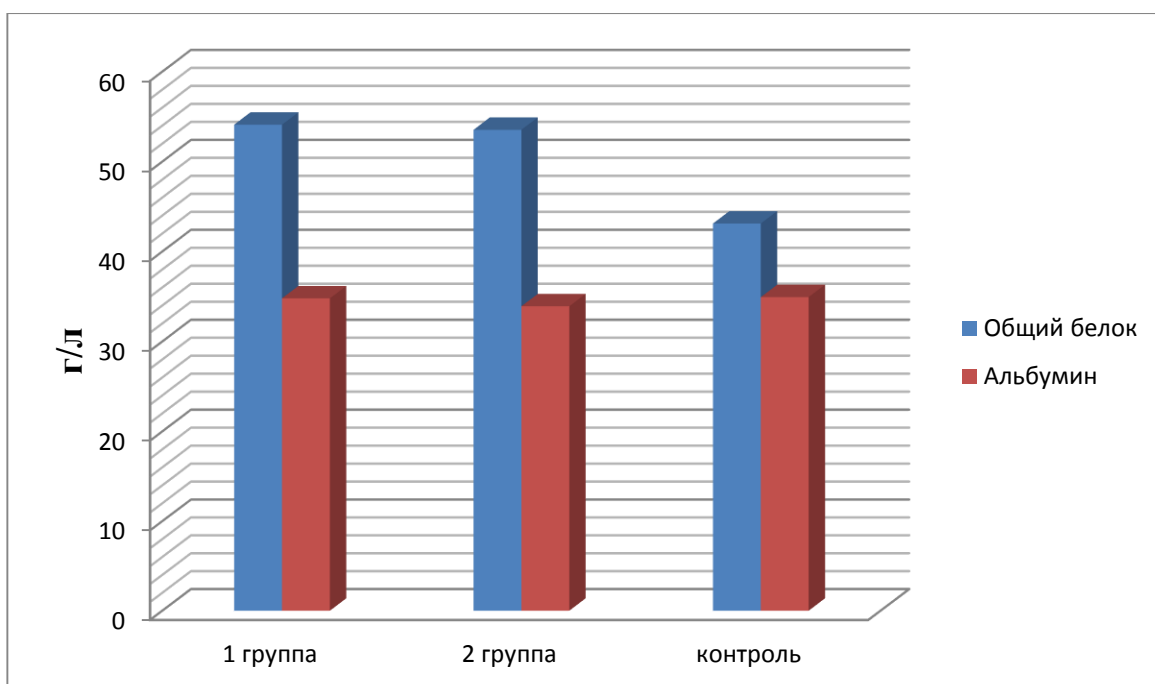


Рисунок 15 – Концентрация общего белка и альбумина в сыворотки крови белых мышей опытных и контрольной групп под действием ассоциации пробиотических бактерий

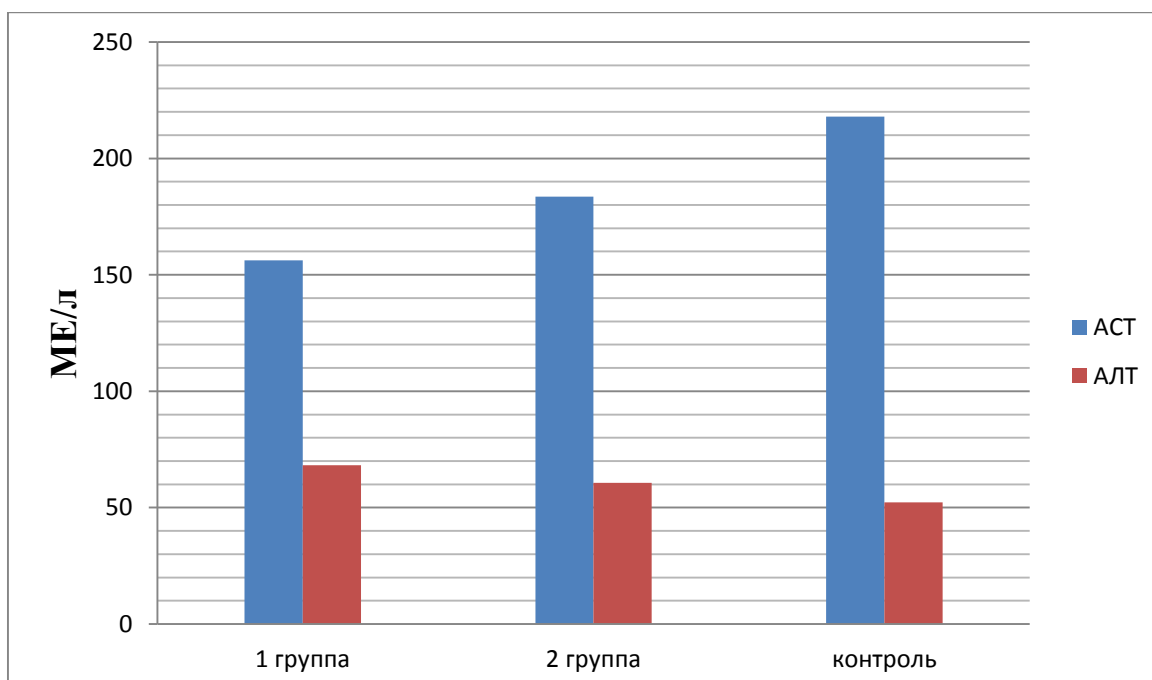


Рисунок 16 – Концентрация АСТ и АЛТ в сыворотки крови белых мышей опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

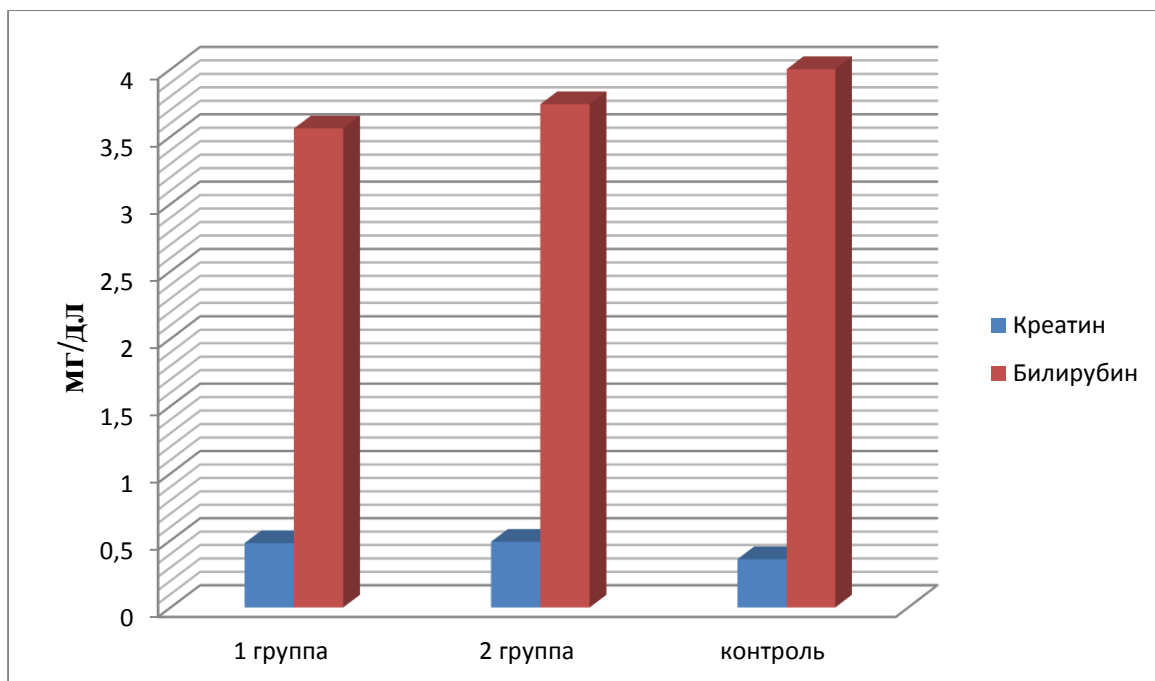


Рисунок 17 – Концентрация креатина и билирубина в сыворотки крови белых мышей опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

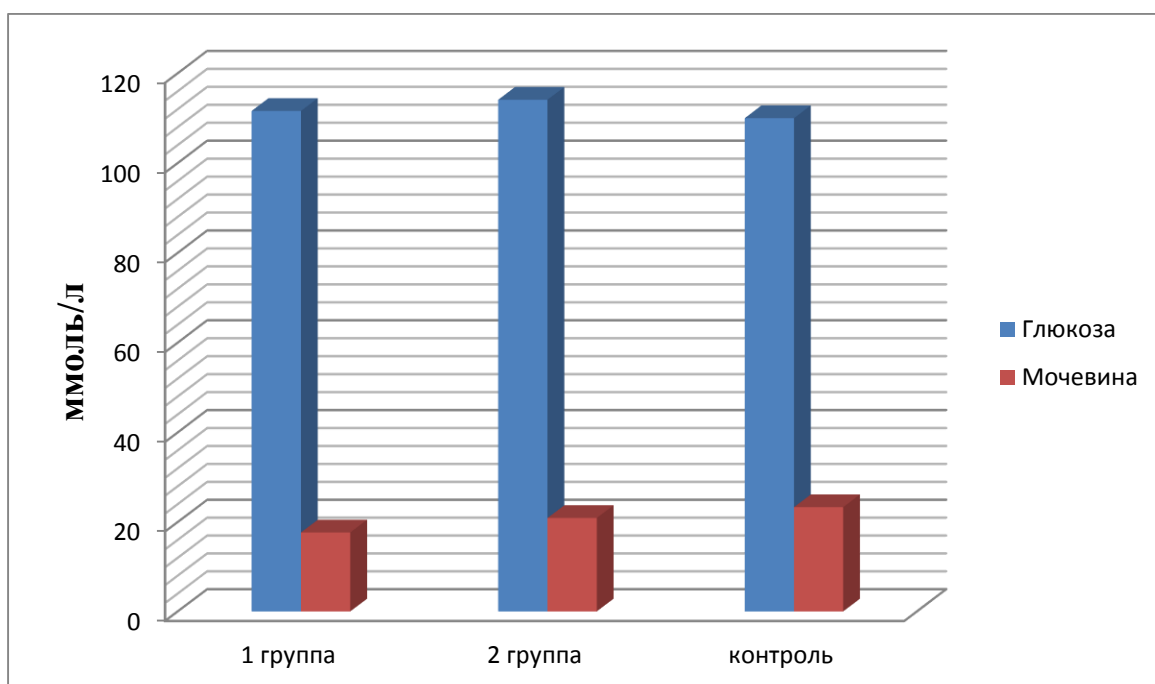


Рисунок 18 – Концентрация глюкозы и мочевины в сыворотки крови белых мышей опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

Динамику изменения живой массы белых мышей под действием ассоциаций пробиотических бактерий учитывали на 1-ые, 15-ые и 30-ые сутки эксперимента.

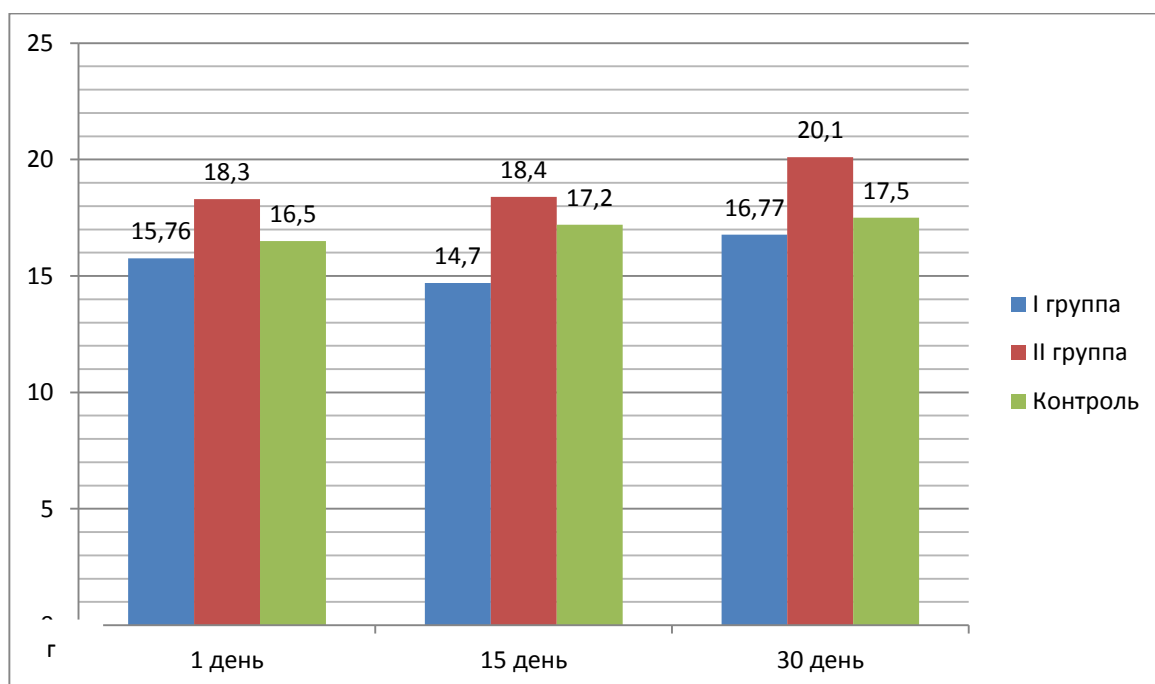


Рисунок 19 – Изменение прироста живой массы белых мышей при применении ассоциаций пробиотических бактерий

При анализе полученных данных видно, что показатели второй опытной группы превышают показатели первой опытной группы, что указывает на более эффективное действие пробиотических энтерококков вида *E. faecium* в сочетании с бифидобактериями. У животных второй опытной группы в среднем живая масса увеличилась на 9,8% с начала опыта. Уменьшение массы животных I опытной группы спустя 15 дней после начала опыта, свидетельствует о возможных диетических свойствах пробиотических ассоциаций *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂. При этом живая масса увеличилась на 6,4 % в течение опыта. Белые мыши из контрольной группы незначительно прибавили в живой массе, привес составил 6 % к 30 дню эксперимента.

2.2.4.2. Влияние ассоциаций пробиотических бактерий на микрофлору желудочно-кишечного тракта белых мышей

Забор фекалий проводили в стерильных условиях, путем внесения образцов в стерильный физиологический раствор. Посев фекалий осуществляли методом разведений. Контрольными средами служили МПА, среда М 17, бифидум-среда, энтерококкагар.

При сравнительной характеристике микробного пейзажа толстого отдела кишечника белых мышей, опытных и контрольной групп, были установлены следующие различия: начиная с 7-х суток у белых мышей 1 и 2 опытной группы по сравнению с контролем общее содержание бифидобактерий на 7,2 и 8,6 % выше. Динамика изменения количества данных бактерий в желудочно-кишечном тракте белых мышей опытных групп продолжала увеличиваться, и на 30 сутки эксперимента была достоверно ($p < 0,05$) выше на 12,3 % в первой группе и 13,3% во второй. Положительно изменилась динамика количества лактобацилл у мышей опытных групп. Динамика увеличения прослеживается с 7 суток после дачи ассоциаций пробиотических бактерий, и возросла у мышей 1 группы на 8,9 % и у мышей второй группы на 9,3 % на 30 сутки эксперимента (табл. 7).

Таблица 7 – Содержание микроорганизмов в фекалиях белых мышей
(КОЕ/см³)

Микроорганизмы	Количество микроорганизмов Ig КОЕ/г в фекалиях белых мышей														
	Группы														
	1 группа (n=10)					2 группа (n=10)					контроль (n=10)				
	1 сут-ки	7 сут-ки	15 сут-ки	21 сут-ки	30 сут-ки	1 сут-ки	7 сут-ки	15 сут-ки	21 сут-ки	30 сут-ки	1 сут-ки	7 сут-ки	15 сут-ки	21 сут-ки	30 сут-ки
Bifidobacterium spp.	5,18 ± 0,15 *	6,23 ± 0,15	6,52 ± 0,39	6,82 ± 0,09 *	7,42 ± 0,09 *	5,19 ± 0,12	6,33 ± 0,12	6,76 ± 0,25	6,99 ± 0,17 *	7,5 ± 0,08 *	5,2 ± 0,17	5,78 ± 0,21	6,11 ± 0,21	6,33 ± 0,05	6,5 ± 0,04
Lactobacillus spp.	6,06 ± 0,16 *	6,29 ± 0,21	6,53 ± 0,13	6,84 ± 0,02 *	7,52 ± 0,03 *	5,89 ± 0,19	6 ± 0,59	6,38 ± 0,13	6,88 ± 0,03 *	7,56 ± 0,03 *	5,63 ± 0,53	5,9 ± 0,62	6,1 ± 0,36	6,55 ± 0,05	6,85 ± 0,04
E. coli	8,33 ± 0,53	8,19 ± 0,43	8,07 ± 0,02 *	7,86 ± 0,04 *	7,37 ± 0,04 *	8,5 ± 0,05	8,25 ± 0,02 *	8,18 ± 0,35	7,92 ± 0,03 *	7,46 ± 0,02 *	8,79 ± 0,47	8,95 ± 0,24	9,1 ± 0,02	9,36 ± 0,03	9,49 ± 0,04
Enterobacter spp	3,18 ± 0,35	3,1 ± 0,34	3,06 ± 0,19	2,99 ± 0,29 *	2,74 ± 0,10 *	3,3 ± 0,32	3,13 ± 0,22	2,93 ± 0,30	2,89 ± 0,33 *	2,79 ± 0,31 *	3,33 ± 0,19	3,42 ± 0,32	3,92 ± 0,11	4 ± 0,09	4,11 ± 0,05
Enterococcus faecium	4,28 ± 0,20	4,27 ± 0,31	4,37 ± 0,34	4,39 ± 0,02 *	4,59 ± 0,03 *	4,5 ± 0,20	4,62 ± 0,32	4,78 ± 0,18	5,02 ± 0,02 *	5,39 ± 0,04 *	4,51 ± 0,17	4,54 ± 0,21	4,67 ± 0,35	4,84 ± 0,04	5,08 ± 0,02
Enterococcus faecalis	3,31 ± 0,19	3,48 ± 0,23	3,83 ± 0,18	4,17 ± 0,25	4,46 ± 0,02 *	3,1 ± 0,32	3,29 ± 0,28	3,48 ± 0,36	3,88 ± 0,54	3,92 ± 0,04 *	3,54 ± 0,15	3,71 ± 0,26	3,96 ± 0,29	4,21 ± 0,51	4,84 ± 0,02

Примечание: * $p < 0,05$ – отличия между группами достоверны (по отношению к контролю)

При сравнительной характеристике микробного пейзажа толстого отдела кишечника белых мышей, опытных и контрольной групп, были установлены следующие различия: начиная с 7-х суток у белых мышей 1 и 2 опытной группы по сравнению с контролем общее содержание бифидобактерий на 7,2 и 8,6 % выше. Динамика изменения количества данных бактерий в желудочно-кишечном тракте белых мышей опытных групп продолжала увеличиваться, и на 30 сутки эксперимента была достоверно ($p < 0,05$) выше на 12,3 % в первой группе и на 13,3 % во второй. Положительно изменилась динамика количества лактобацилл у мышей опытных групп. Динамика увеличения прослеживается с 7 суток после дачи ассоциаций пробиотических бактерий и возросла у мышей 1 группы на 8,9 %, а у мышей второй группы – на 9,3% (30 сутки эксперимента).

Также выявлена динамика уменьшения условно-патогенных бактерий у мышей опытных групп. Количество бактерий родов *Enterobacter* и *E. coli* снизилось к 30-ым суткам эксперимента и было у мышей 1 опытной группы достоверно ($p < 0,05$) ниже на 33,3 % и 22,3 % соответственно, у мышей второй опытной группы на 32, 1% и 21,3 % соответственно. Изменение динамики количества энтерококков прослеживалось у мышей опытных групп и зависело от видов пробиотических энтерококков, которые применялись в данных группах. Так, у животных в первой опытной группе, количество бактерий *Enterococcus faecalis* оказалось достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у животных во второй опытной группе на 11,5%. При этом, у животных в контрольной группе количество бактерий *Enterococcus faecalis* было выше, чем у белых мышей 1 опытной группы на 7,9% и на 18,6% достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у мышей второй опытной группы. Количество бактерий *Enterococcus faecium* во второй опытной группе было достоверно ($p < 0,05$) выше на 12,2 %, чем в 1 опытной группе, и на 4,2 % выше контрольной группы. При этом количество бактерий *Enterococcus faecium* у животных в контрольной группе было достоверно ($p < 0,05$) выше на 12,9 % чем у животных в первой опытной группе.

Таким образом, у белых мышей, получавших ассоциации пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂; *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86, уже к 7 дню после начала введения пробиотиков в кишечном биоценозе превалировали популяции бифидобактерий и лактобацилл, а частота выявления из фекалий условно-патогенной микрофлоры начала уменьшаться, что положительно сказалось на физиологическом состоянии животных опытных групп. Значительное увеличение нормальной микрофлоры наблюдалось к 30-му дню эксперимента. К этому времени также уменьшилось количество уровня условно-патогенной микрофлоры (рисунок 20, 21, 22, 23, 24).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что под влиянием пробиотических ассоциаций *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂, *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86, перорально вводимых белым мышам, наблюдается динамика накопления соответствующей облигатной микрофлоры кишечника у животных и снижение условно-патогенных бактерий. Исследование микрофлоры фекалий белых мышей контрольной и опытных групп свидетельствует о том, что применение ассоциаций пробиотических бактерий оказывает влияние на формирование основных популяций микроорганизмов кишечника, которое проявлялось как в динамике формирования популяций, так и в изменении их популяционного состава.

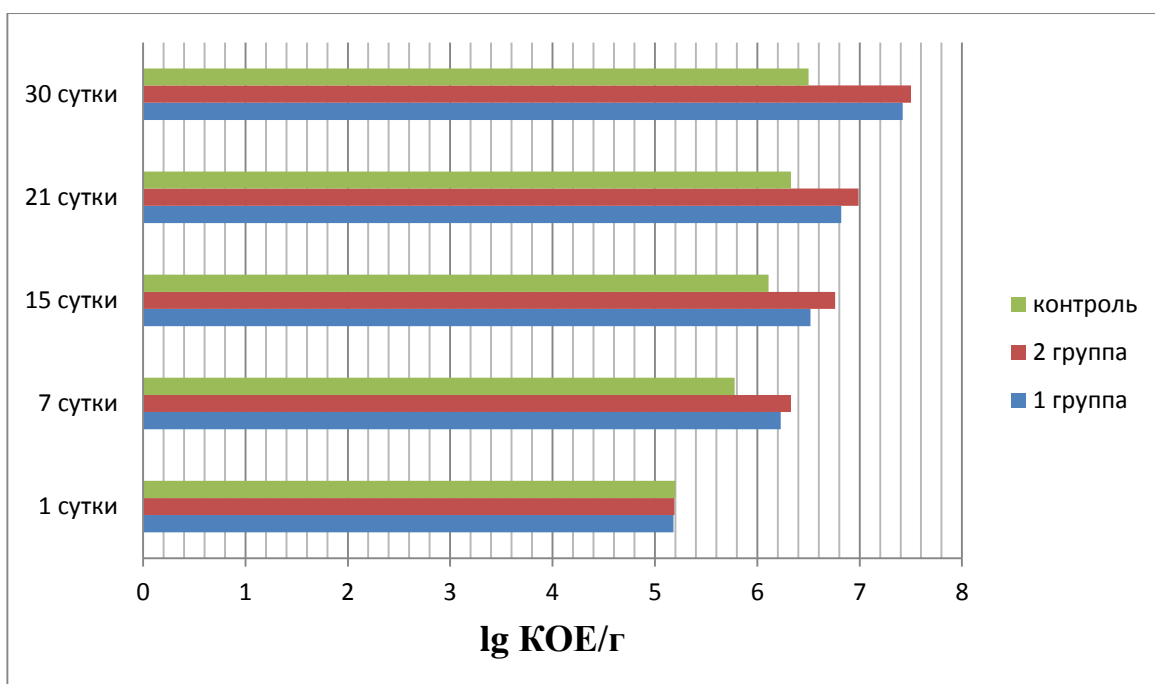


Рисунок 20 – Количество бифидобактерий в фекалиях белых мышей при применении ассоциаций пробиотических бактерий

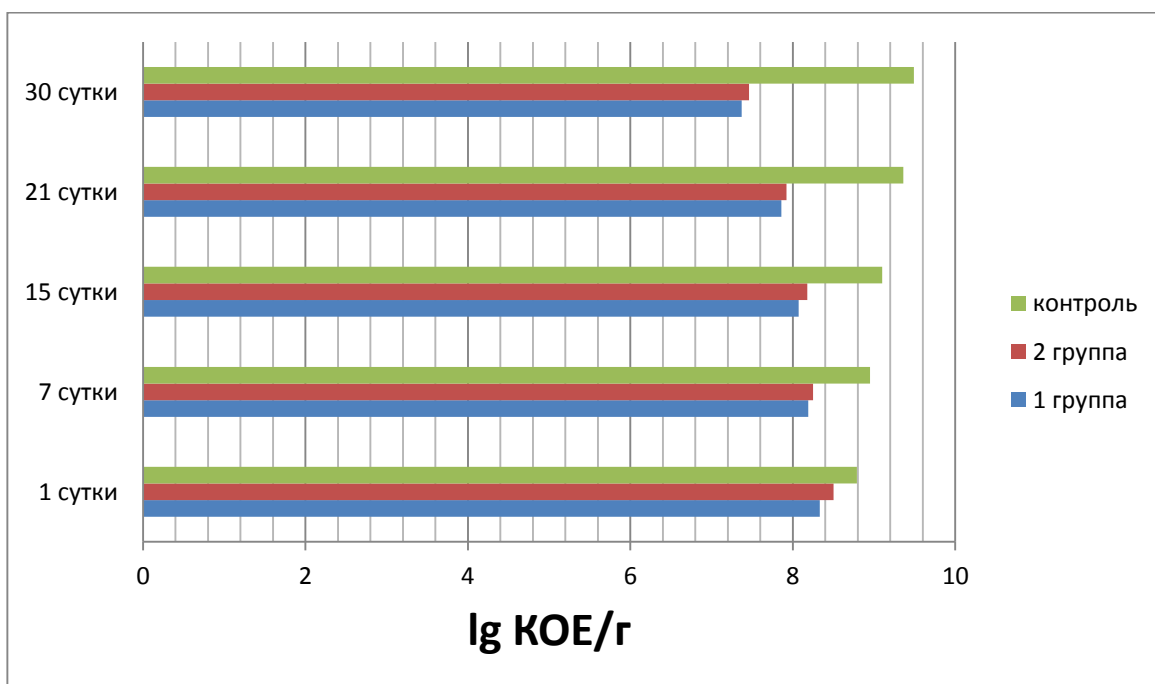


Рисунок 21 – Количество бактерий рода E.coli в фекалиях белых мышей при применении ассоциаций пробиотических бактерий

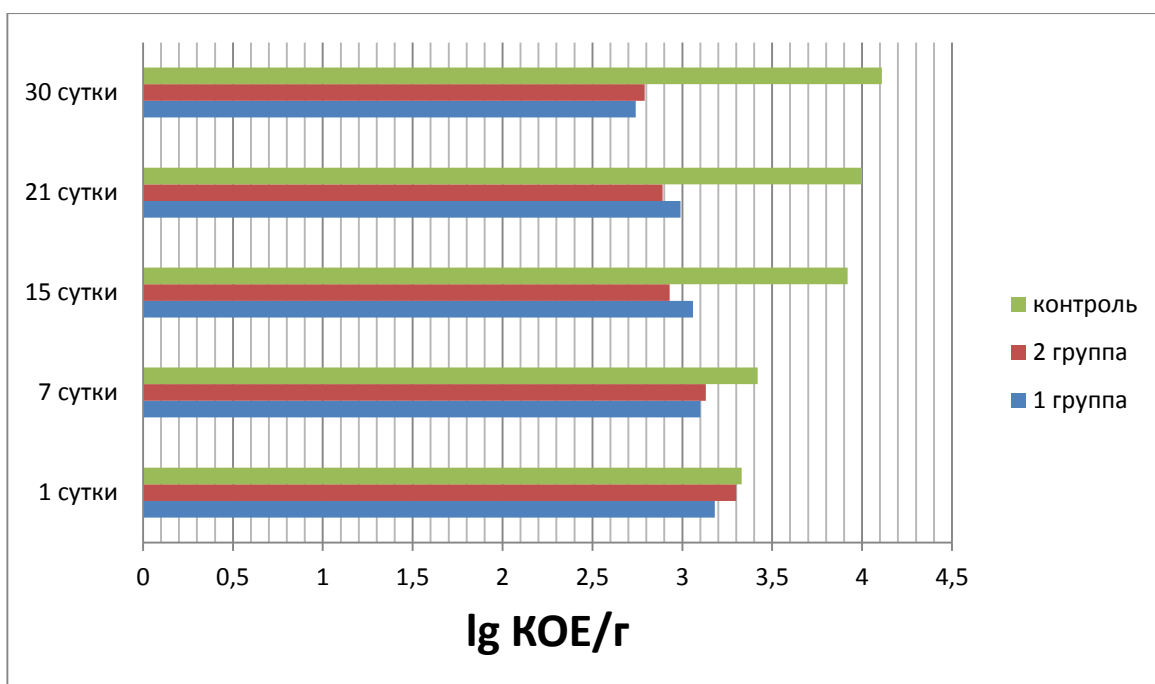


Рисунок 22 – Количество бактерий рода *Enterobacter* spp в фекалиях белых мышей при применении ассоциаций пробиотических бактерий

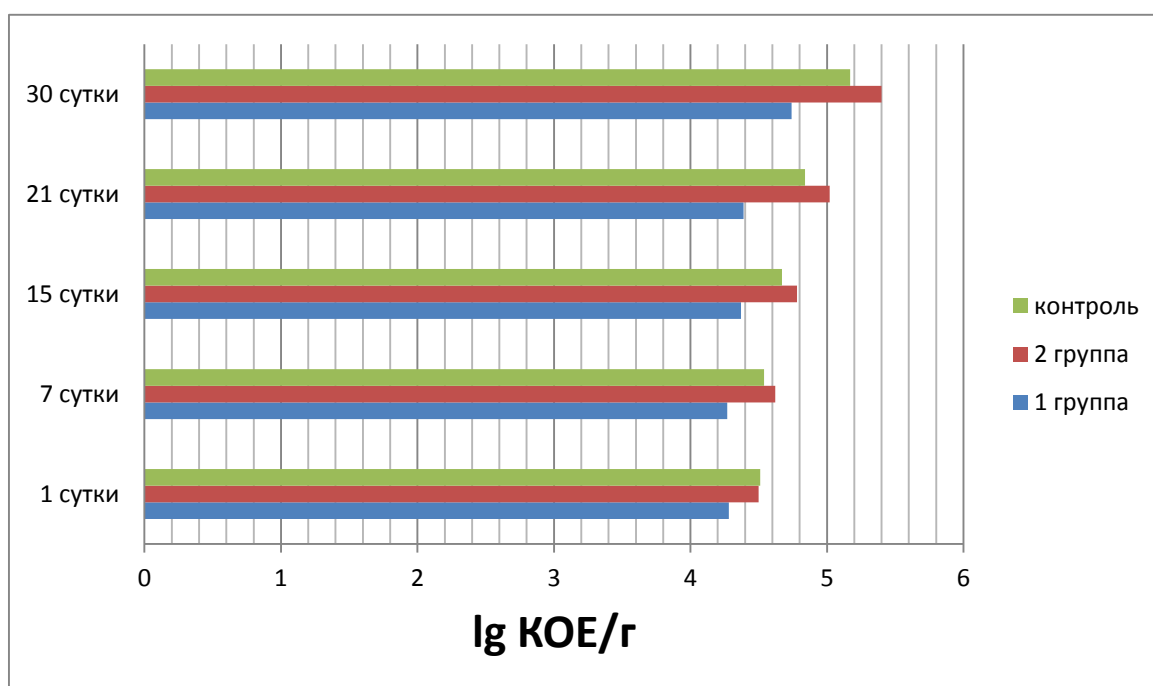


Рисунок 23 – Количество бактерий рода *Enterococcus faecium* в фекалиях белых мышей при применении ассоциаций пробиотических бактерий

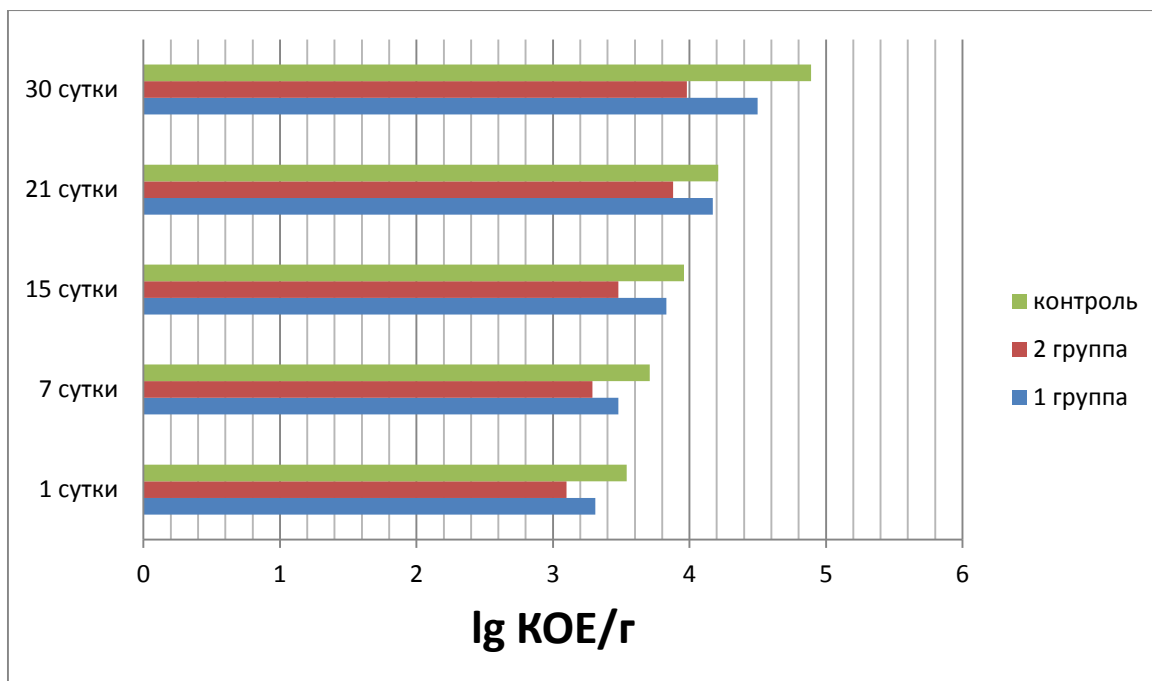


Рисунок 24 – Количество бактерий рода *Enterococcus faecalis* в фекалиях белых мышей при применении ассоциаций пробиотических бактерий

Исследования по изучению профилактических аспектов ассоциаций пробиотических бактерий на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* Н₂₂, а также *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 были осуществлены на модели белых половозрелых мышей (n=30) возрастом до 6 месяцев, живой массой 18-20 грамм. Животные содержались согласно общим принятым правилам и нормам [11]. Исследования проводились на базе вивария факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Ставропольского государственного аграрного университета, а так же на базе научной лаборатории кафедры эпизоотологии и микробиологии.

Для заражения использовали выделенную патогенную культуру *E.coli*, обладающую энтеропатогенным серотипом O78. Доза заражения составляла 0,2 мл. Заражение проводили в подхвостовую складку. LD₅₀ равнялась 10⁶ млн. микробных клеток/мл.

Животные были разделены на три группы. Белым мышам первой группы за 7 дней до заражения ежедневно выпаивались ассоциации штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂ в дозе 0,2 мл на голову. Белым мышам второй группы за 7 дней до заражения ежедневно выпаивались ассоциации штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 в дозе 0,2 мл на голову. Третья группа мышей служила контролем и пробиотических бактерий до заражения не принимала.

В качестве средств для терапии при клинических признаках эшерихиоза, белым мышам первой группы применяли ассоциации штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂ в дозе 0,3 мл орально на голову ежедневно, белым мышам второй группы применяли ассоциации штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 в дозе 0,3 мл орально на голову ежедневно. Белым мышам контрольной группы применялся антибиотик Цефазолин в дозе 0,1 мл внутримышечно на голову ежедневно. За животными вели клинические наблюдения, регистрировали характерные признаки при экспериментальном заражении эшерихиозом, время падежа и признаков окончания болезни.

Спустя 6 часов после заражения у животных всех групп наблюдалось общее угнетение, отказ от корма. Первый падеж произошел спустя 12 часов после заражения в 1 и контрольной группе (пало по одному животному). Спустя 24 часа у животных всех групп начала проявляться картина характерная для эшерихиоза – геморрагическая диарея, отечность, цианоз видимых слизистых. Падеж продолжился и на вторые сутки, в основном в первой группе – пало 5 животных, во второй – 2, в контрольной – 2. Начиная с третьих суток, падеж во второй и контрольной группах прекратился, в то время как в первой группе пали все животные. При вскрытии павших животных была установлена картина характерная для эшерихиоза: катаральное поражение кишечника, увеличение печени и селезенки. От всех

павших животных была выделена чистая культура E.coli, O78, что свидетельствует о генерализации инфекционного процесса в организме (таблица 8).

Таблица 8 – Профилактическая и терапевтическая эффективность ассоциаций пробиотических бактерий при экспериментальном эшерихиозе

День после заражения	Группы					
	1 (n=10)		2 (n=10)		Контроль (n=10)	
	Клинические признаки	Пало животных (%)	Клинические признаки	Пало животных (%)	Клинические признаки	Пало животных (%)
1	Угнетение, отказ от корма	-	Угнетение, отказ от корма	-	Угнетение, отказ от корма	-
2	Геморрагическая диарея, отечность, цианоз	5(50%)	Геморрагическая диарея, отечность, цианоз	1(10%)	Геморрагическая диарея, отечность, цианоз	1(10%)
3	Геморрагическая диарея, отечность, цианоз, нервные явления, паралич	5(50%)	Геморрагическая диарея, отечность, цианоз, частичное возвращение аппетита	1(10%)	Геморрагическая диарея, отечность, цианоз, частичное возвращение аппетита	1(10%)
4	-	-	Диарея, прием пищи без ограничений		Диарея, отечность, прием пищи без с частичными ограничениями	
5	-	-	-		Отечность, частичная диарея	
6	-	-	-		-	
7	-	-	-		-	

Из представленных данных таблицы 8 видно, что животные первой опытной группы в результате инфицирования возбудителем эшерихиоза погибли в сроки от 1 до 3 суток. Основной падеж животных во второй и контрольной группе пришелся на 2 сутки. Начиная с 3 суток, падежа отмечено не было. Было зарегистрировано общее улучшение состояния у животных второй опытной группы. Окончательное исчезновение симптомов у животных этой группы произошло на 5 сутки опыта, что на два дня меньше чем у животных контрольной группы (рисунок 25).

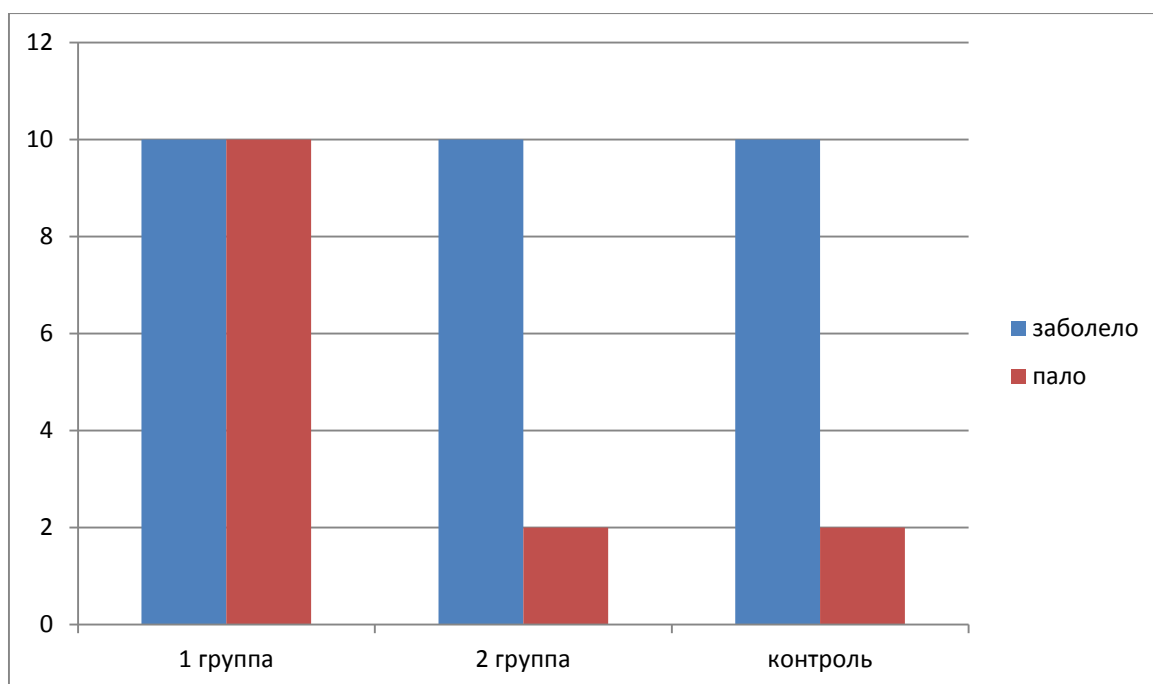


Рисунок 25 – Профилактическая эффективность ассоциаций пробиотических бактерий при экспериментальном эшерихиозе

Полученные данные свидетельствуют о профилактической и терапевтической роли ассоциаций пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86. В отличие

от ассоциаций штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂, данные пробиотические бактерии показали свой терапевтический эффект в отношении патогенных эшерихий при экспериментальном заражении на модели белых мышей. Сроки выздоровления и восстановления при использовании данных штаммов были ниже, чем при использовании антибиотика.

2.2.5. Производственные испытания ассоциаций пробиотических бактерий на телятах

2.2.5.1. Влияние ассоциаций пробиотических бактерий на гематологические и биохимические показатели крови у телят

Целью данного исследования являлась оценка влияния ассоциаций пробиотических бактерий на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂; *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 на гематологические, биохимические показатели крови у телят. Исследования проводили в Ставропольском крае (Советский район, СХП «Правокумский»). Объектом исследования стали телята, в возрасте от двух дней. Сформировали три группы животных две опытные и одну контрольную по 10 голов. Телятам первой группы вводили перорально ежедневно, начиная с 2 дневного возраста, комбинированный пробиотик на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂ в дозе 5см³, животным второй группы – аналогично комбинированный пробиотик на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 в дозе 5см³, животные третьей группы пробиотиков не получали и служили контролем. Отбор и исследования крови у телят для гематологических и биохимических исследований проводили на 1-ые и 10-ые сутки эксперимента (после его завершения).

Гематологические и биохимические показатели крови телят представлены в таблицах 9, 10, и рисунках 26, 27, 28, 29, 30, 31.

Анализ исследования цельной крови телят включал определение таких показателей, как число эритроцитов, лейкоцитов, концентрации гемоглобина и гематокрита (таблица 9).

Таблица 9 – Гематологические показатели крови телят после применения ассоциаций пробиотических бактерий

Показатель	Группы					
	I (n=10)		II (n=10)		Контроль (n=10)	
	1 сутки	10 сутки	1 сутки	10 сутки	1 сутки	10 сутки
Эритроциты x $10^{12}/\text{л}$	7,36± 0,36	7,63± 0,22	6,07± 0,42	7,76± 0,15	6,84± 0,71	7,14± 0,33
Лейкоциты x $10^9/\text{л}$	6,69± 0,21*	9,36± 0,16*	6,53± 0,13*	9,49± 0,19*	10,04± 0,38	8,24± 0,1
Гемоглобин, г/л	92,3± 1,68*	97± 2,02	90,7± 1,7	96,7± 1,89	86,3± 1,1	94,9± 1,66
Гематокрит %	24,63± 0,35*	29,48± 0,41*	24,27± 0,36*	30,27± 0,33*	28,55± 0,36	27,48± 0,28

Примечание:* $p < 0,05$ – отличия между опытными группами достоверны по отношению к контрольной

Из данных таблицы 9 видно, что количество эритроцитов на 10-е сутки эксперимента у телят первой и второй групп составило 7,63, $7,76 \times 10^{12}/\text{л}$, что соответственно на 6,4 и 7,9 % больше, чем у контрольной группы ($7,14 \times 10^{12}/\text{л}$).

Количество лейкоцитов на 10-е сутки эксперимента у телят первой и второй групп было достоверно ($p < 0,05$) выше соответственно на 11,9 % и 13,1 %, чем у животных контрольной группы.

Уровень гемоглобина на 10-е сутки эксперимента у телят первой и второй групп был выше соответственно на 2,1 % и 1,8 %, чем у животных контрольной группы.

Уровень гематокрита на 10-е сутки эксперимента у телят первой и второй групп был выше соответственно на 6,7 % и 9,2 %, чем у животных контрольной группы.

Анализ исследования цельной крови телят не выявил существенных изменений основных показателей крови после применения ассоциаций пробиотических бактерий. Нормализация основных показателей крови свидетельствует об отсутствии нарушений со стороны системы крови под действием ассоциаций пробиотических бактерий и общем улучшении процессов обмена веществ в организме телят. Незначительные увеличения показателей крови у телят опытных групп (количество эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита) может свидетельствовать о несущественном влиянии ассоциаций пробиотических бактерий на эти показатели. Существенные увеличения показателей были отмечены в содержании количества лейкоцитов, что может свидетельствовать об улучшении функции данных показателей системы крови (рисунок 25, 26, 27, 28).

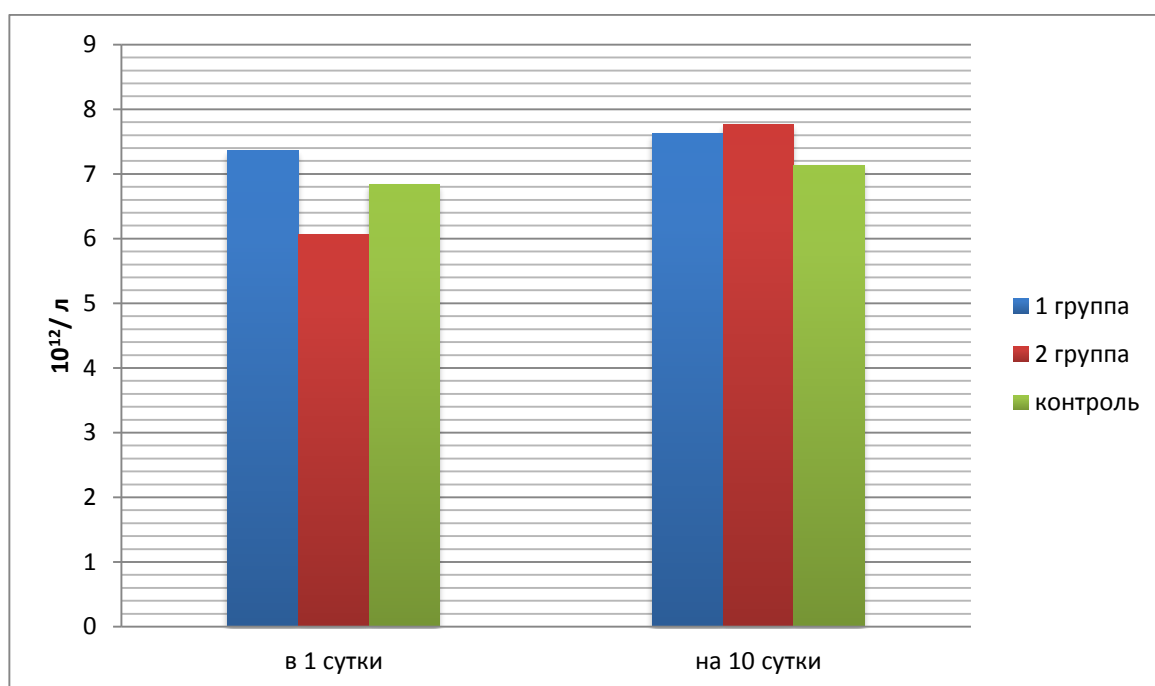


Рисунок 26 – Количество эритроцитов в крови телят опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

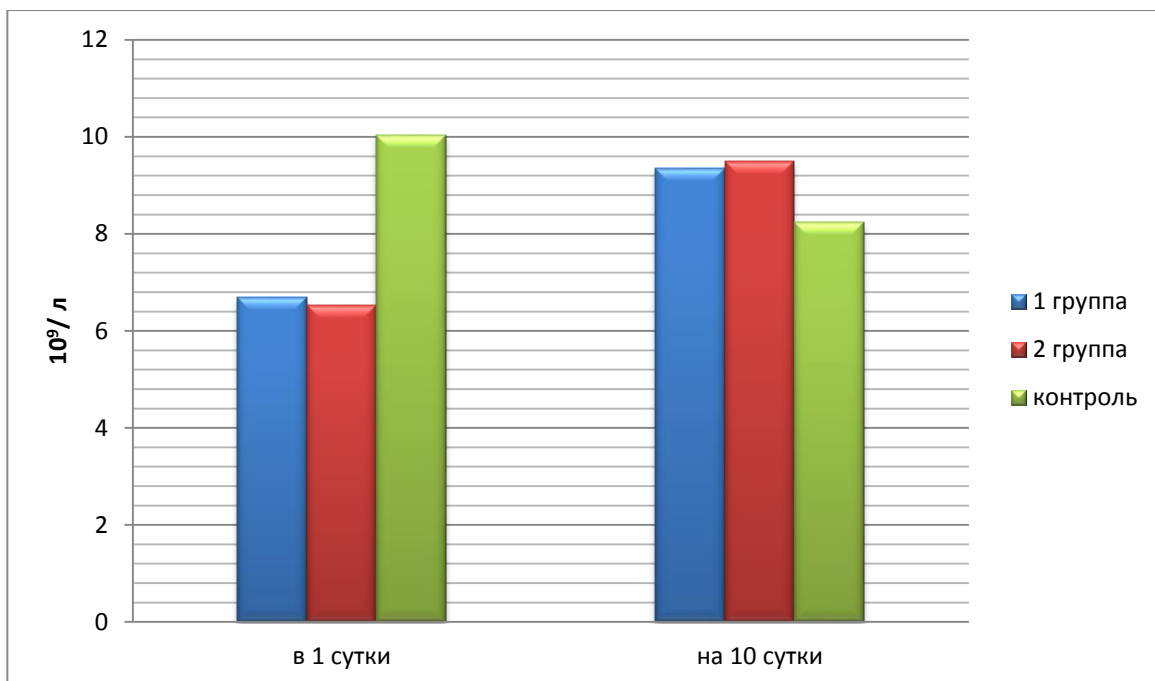


Рисунок 27 – Количество лейкоцитов в крови телят опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

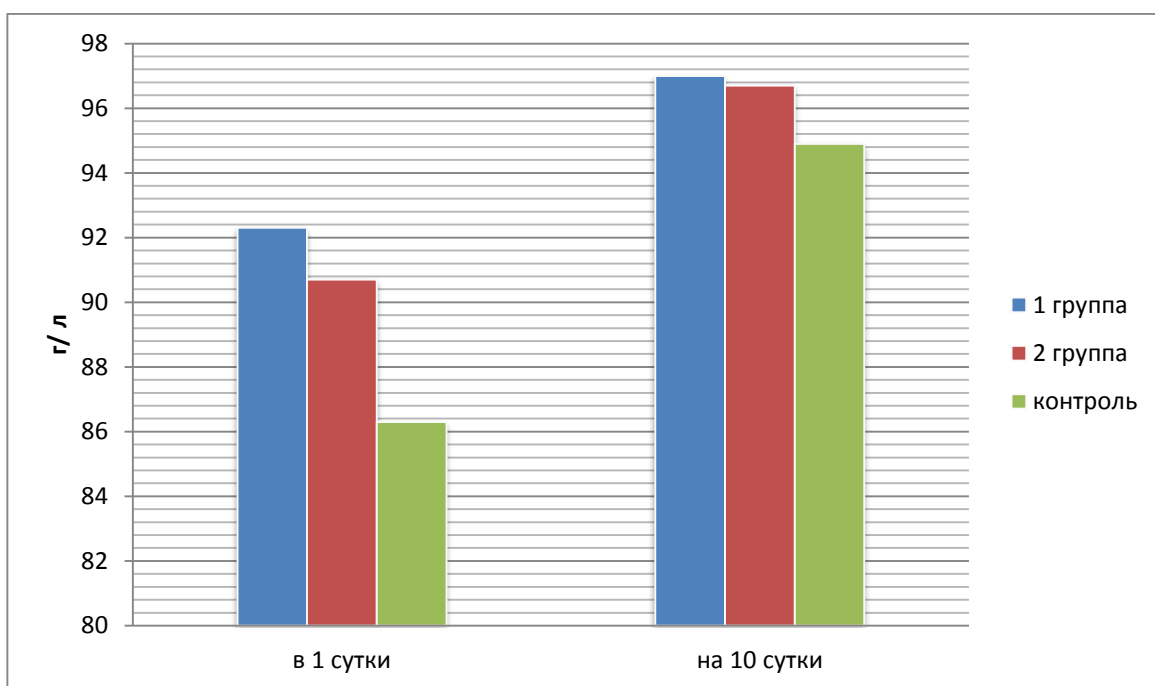


Рисунок 28 – Концентрация гемоглобина в крови телят опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

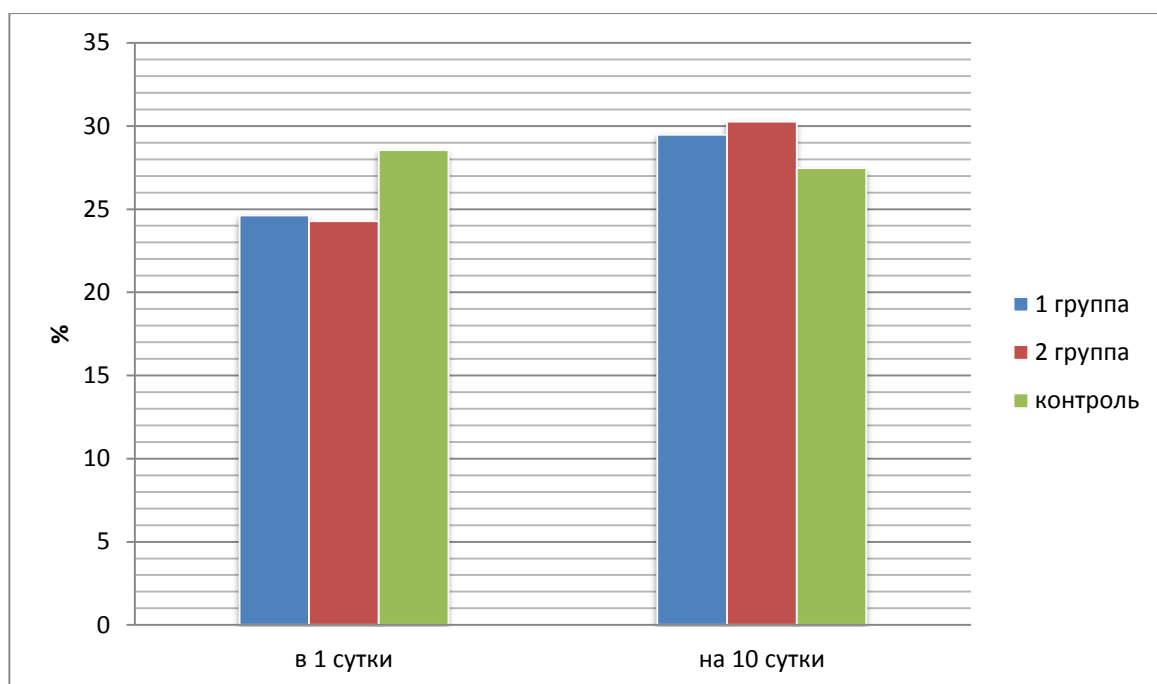


Рисунок 29 –Уровень гематокрита в крови телят опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

В ходе проведенных биохимических исследований было установлено, что в сыворотках крови телят все изучаемые параметры находились в пределах физиологической нормы и не подверглись существенным изменениям (таблица 10).

Таблица 10 – Биохимические показатели крови телят после применения ассоциаций пробиотических бактерий

Показатель	Группы					
	I (n=10)		II (n=10)		Контроль (n=10)	
	1 сутки	10 сутки	1 сутки	10 сутки	1 сутки	10 сутки
Общий белок, г/л	54,17± 0,74	47,27± 0,68	51,97± 0,77	47,77± 0,73	48,45± 0,85	45,2± 0,50
Альбумин г/л	31,53± 0,44	32,5± 0,55*	33,33± 0,53	29,8± 0,46*	28,4± 0,61	33,95± 0,65
Креатин (ммоль/л)	0,86± 0,76	0,83± 0,24*	0,75± 0,54	0,79± 0,28*	0,93± 0,53	1,1± 0,53

Мочевина (ммоль/л)	1,73± 0,56*	3,21± 0,89*	2,69± 0,71	3,83± 0,26*	2,83± 0,95	1,76± 0,18
Глюкоза (ммоль/л)	5,1± 0,35	4,6± 0,11*	5,1± 0,34	4,8± 0,30*	5,9± 0,59	5,5± 0,22
Билирубин (ммоль/л)	0,19± 0,003	0,15± 0,008*	0,18± 0,003	0,16± 0,004*	0,19± 0,005	0,18± 0,007
АСТ МЕ/л	47,4± 2,8	52,4± 2,7	44,4± 2,3	55,1± 2,4	45,5± 3,16	51,4± 2,5
АЛТ МЕ/л	11,56± 1,03	7,99± 0,74	9,11± 0,69	8,34± 0,65	10,82± 0,98	7,36± 0,47

Примечание: * $p < 0,05$ – отличия между группами достоверны

При анализе биохимических показателей крови у телят на 10-е сутки эксперимента было установлено, что у животных опытных групп они находятся в пределах физиологической нормы.

В первой и второй опытной группе показатели общего белка на 10 сутки были выше соответственно на 4,3 % и 5,3 %, чем у животных контрольной группы; уровень глюкозы достоверно ($p < 0,05$) ниже соответственно на 16,3 % и 12,7 %, чем у животных контрольной группы; АЛТ выше соответственно на 7,8 % и 11,7 % ($p < 0,05$), чем у животных контрольной группы; уровень креатина достоверно ($p < 0,05$) ниже соответственно на 24,5 % и 28,1 %, чем у животных контрольной группы.

В первой и второй опытной группе показатели альбумина были ниже соответственно на 4,2 % и 12,2 %, чем у животных контрольной группы; уровень билирубина был выше во второй группе на 5,2 %, а в первой группе показатели были равны с животными контрольной группы; АСТ выше соответственно на 1,9 % и 6,7 %, чем у животных контрольной группы; уровень мочевины достоверно ($p < 0,05$) ниже соответственно на 45,1 % и 54,1 %, чем у животных контрольной группы.

Из данных таблицы 10 видно, что количество общего белка снизилось у телят в первой опытной группе на 12,7%: с $54,17 \pm 0,74$ до $47,27 \pm 0,68$ г/л, во второй на 8,08% : с $51,97 \pm 0,77$ до $47,77 \pm 0,73$ г/л, а в контрольной группе – на 6,7%: с $48,45 \pm 0,85$ до $45,2 \pm 0,50$ г/л. Незначительно вырос уровень альбумина

в крови телят первой опытной группы – на 2,9%: с $31,53 \pm 0,44$ до $32,5 \pm 0,55$ г/л и на 16,3% в контрольной группе: с $28,4 \pm 0,61$ до $33,95 \pm 0,65$ г/л. При этом во второй группе он снизился на 10,5%: с $33,33 \pm 0,53$ до $29,8 \pm 0,46$ г/л. В изменении уровня креатина существенных различий не выявлено, либо они были незначительными. Уровень мочевины у телят первой опытной группы увеличился на 46,1%: с $1,73 \pm 0,56$ до $3,21 \pm 0,89$, у телят второй группы – на 29,7%: с $2,69 \pm 0,71$ до $3,83 \pm 0,26$ ммоль/л. Уровень глюкозы, билирубина находился в пределах физиологической нормы и в ходе эксперимента не претерпел изменений. Уровень АСТ и АЛТ также находился в пределах физиологических норм. Применение телятам первой и второй опытных групп ассоциаций пробиотических бактерий в течение 10 дней сказалось на обмене веществ и проявлялось достоверным изменением количества альбуминов, мочевины, креатина, глюкозы и билирубина в пределах физиологической нормы (рисунок 30, 31, 32, 33).

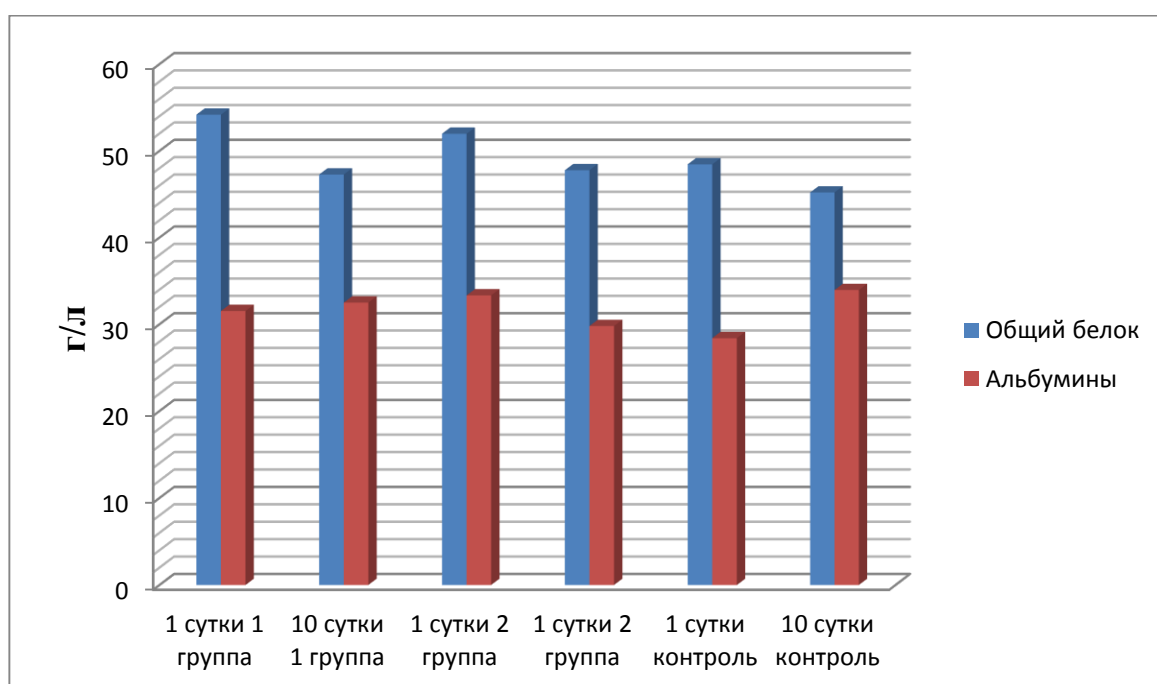


Рисунок 30 – Концентрация общего белка и альбумина в сыворотках крови телят опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

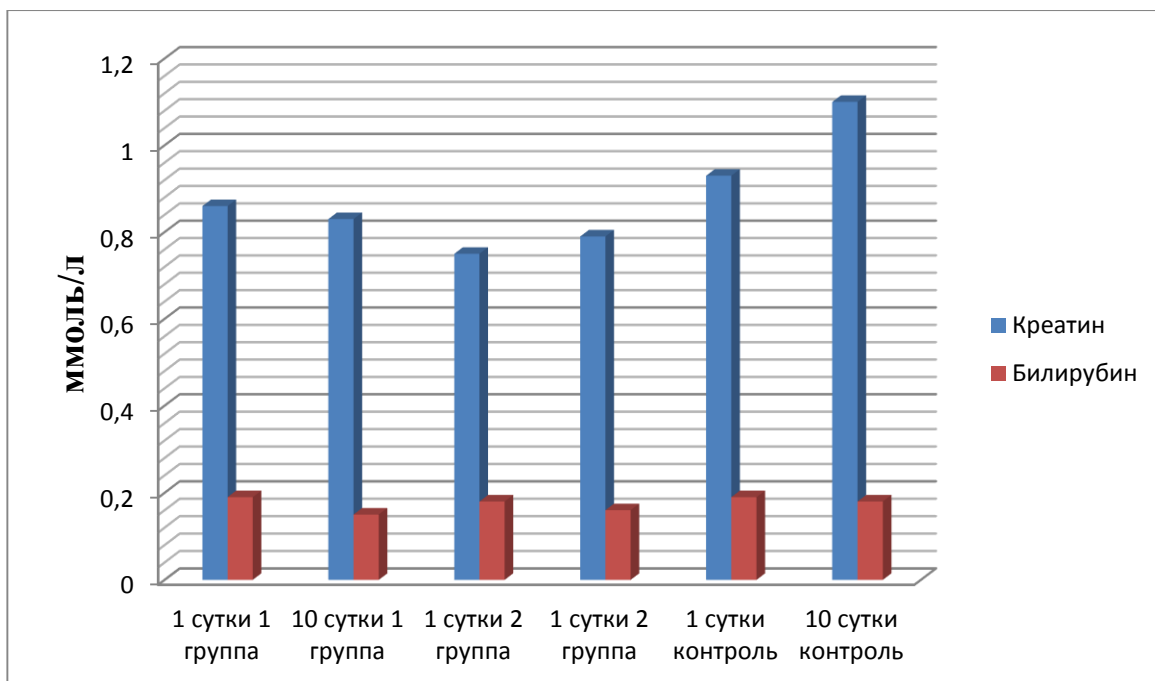


Рисунок 31 – Концентрация креатина и билирубина в сыворотках крови телят опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

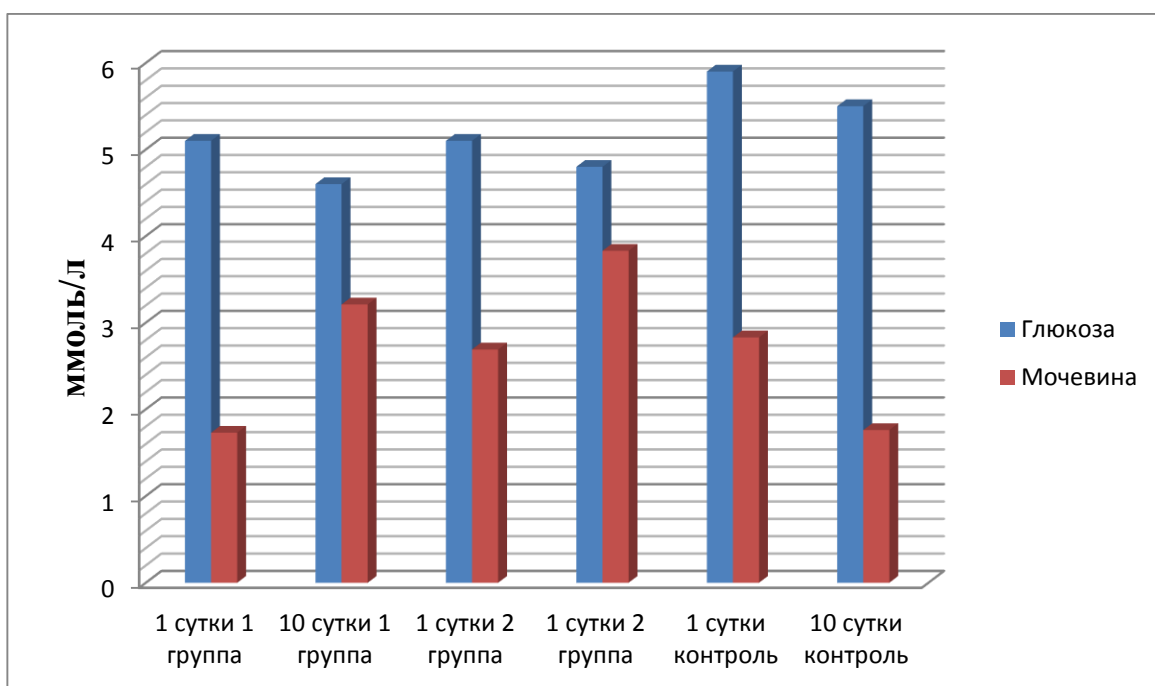


Рисунок 32 – Концентрация глюкозы и мочевины в сыворотках крови телят опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

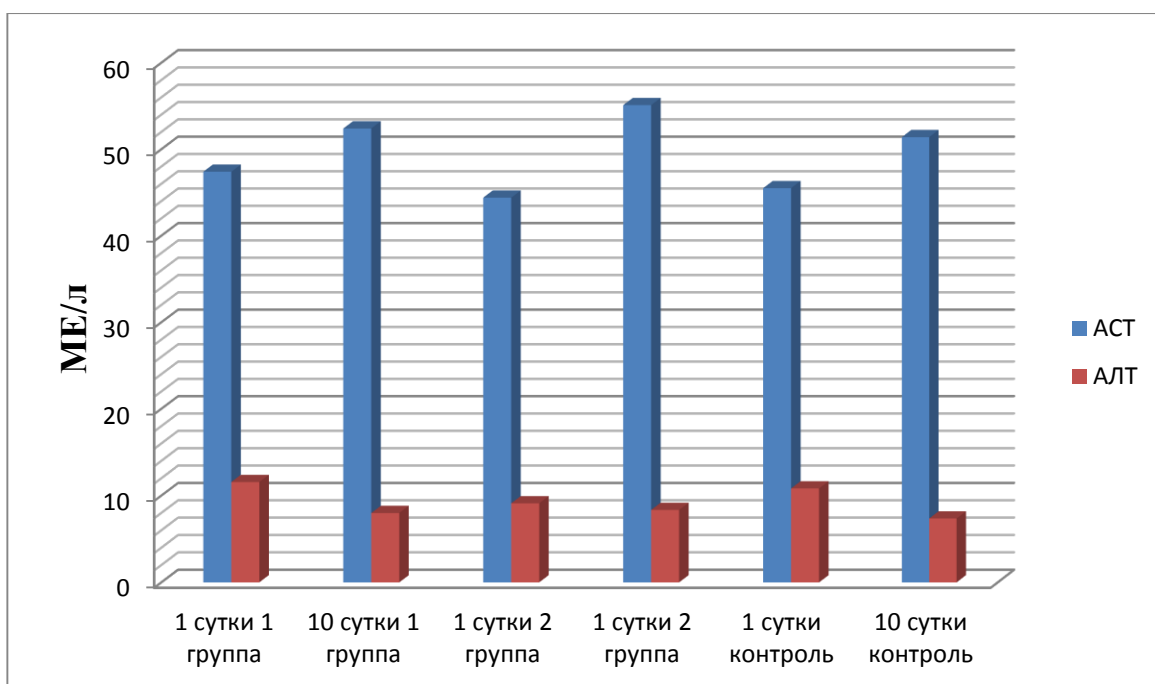


Рисунок 33 – Концентрация АСТ и АЛТ в сыворотках крови телят опытных и контрольной групп под действием ассоциаций пробиотических бактерий

2.2.5.2. Производственные испытания ассоциаций пробиотических бактерий на телятах в качестве средств коррекции микробиоциноза желудочно-кишечного тракта и иммуннобиологического статуса у телят

Исследования выполнены на 30 телятах черно-пестрой породы двухдневного возраста в СПХ «Правокумское» Советского района Ставропольского края. Новорожденных телят после рождения размещают вне основного помещения в индивидуальных домиках, где они содержатся до 2-х месячного возраста. Первую порцию молозива телята получают в первые 2 часа жизни. В течение 3 дней им выпаивают молозиво (молоко матери), а затем молоко, подвергнутое сквашиванию. С 10 дневного возраста телята имеют свободный доступ к воде и кормушкам со стартерным комбикормом, с 12 дня получают сено злаковое разнотравное.

Телят разделили на 3 группы: 2 опытных и контрольную. Телятам первой (I) опытной группы (n=10) в течение 10 дней ежедневно с интервалом 24 часа перорально применяли пробиотический продукт на основе штаммов

бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* Н₂₂ в дозе 5 мл. Телятам второй (II) опытной группы (n=10) в течение 10 дней ежедневно с интервалом 24 часа перорально применяли пробиотический продукт на основе штаммов бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 дозе 5 мл. Телятам контрольной (n=10) пробиотик не выпаивали.

За всеми подопытными телятами вели клинические наблюдения в течение 10 дней, отмечали изменения общего состояния животных.

Таблица 11 – Количество микроорганизмов в фекалиях у телят опытных и контрольных групп до применения ассоциаций пробиотических бактерий

(lg КОЕ/г)

Микроорганизмы	Количество микроорганизмов в фекалиях телят, lg КОЕ/г					
	Группы					
	I (n=10)		II (n=10)		Контроль (n=10)	
	1 сутки	10 суток	1 сутки	10 суток	1 сутки	10 суток
<i>Bifidobacterium</i> spp.	1,7±0,03	4,6±0,30*	1,6±0,03	4,8±0,24*	1,6±0,04	3,7±0,21
<i>Lactobacillus</i> spp.	2,6±0,16	8,1±0,17*	2,8±0,2	8,2±0,2*	2,5±0,16	7,4±0,16
<i>E. coli</i>	8,5±0,52	7,4±0,14*	8,7±0,21	7,5±0,16*	8,8±0,24	9,3±0,26
<i>Enterobacter</i> spp	3,6±0,22	2,8±0,2*	3,5±0,16	2,9±0,23*	3,7±0,26	4,1±0,17
<i>Enterococcus</i> <i>faecium</i>	3,6±0,19	3,1±0,51*	3,8±0,30	3,7±0,41*	4,08±0,58	4,5±0,37
<i>Enterococcus</i> <i>faecalis</i>	4,09±0,74	4,03±0,46*	4,3±0,36	3,6±0,17*	4,3±0,21	4,9±0,17

Примечание: * p<0,05 – отличия между группами достоверны (по отношению к контрольной группе)

Из данных таблицы 11 видно, что на 10-е сутки в толстом отделе кишечника телят (первой опытной группы), получавших ассоциации пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂, по сравнению с телятами контрольной группы отмечали достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания бифидобактерий и лактобацилл на 19,5% и 8,6% соответственно; снижение *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* на 31,6% и 18,2%; бактерий рода *E. coli* и *Enterobacter* – на 20,4% и 31,7%.

Изменения так же были отмечены у телят второй опытной группы, получавших ассоциации пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86. Так, содержание бифидобактерий и лактобацилл достоверно ($p < 0,05$) увеличилось на 22,9% и 9,7 % соответственно; снизилось содержание бактерий родов *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* на 17,6% и 25,1%; *E. coli* и *Enterobacter* – на 19,3% и 29,2% соответственно, по сравнению с телятами контрольной группы.

Таким образом, применение телятам ассоциаций пробиотических бактерий способствует формированию и поддержанию нормального биоценоза желудочно-кишечного тракта, увеличивая количество естественной нормофлоры и способствует уменьшению условно-патогенных бактерий обитающих в желудочно-кишечном тракте (рисунок 34, 35, 36).

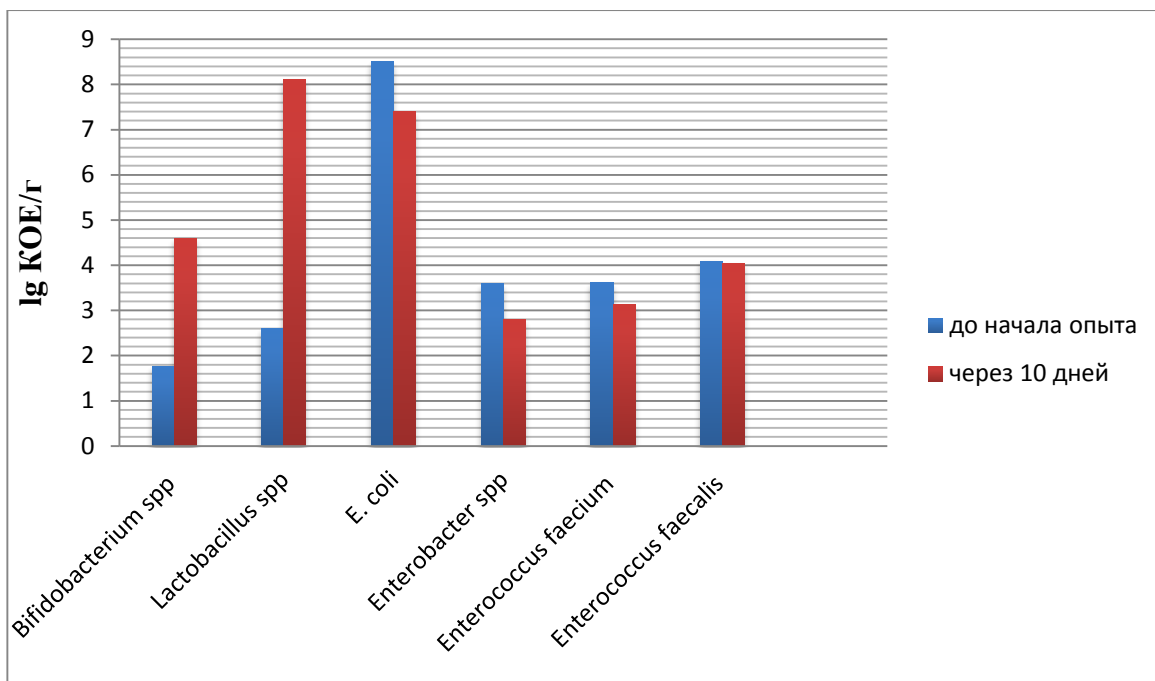


Рисунок 34 – Количество микроорганизмов в фекалиях у телят до и после применения ассоциаций пробиотических бактерий (1 опытная группа)

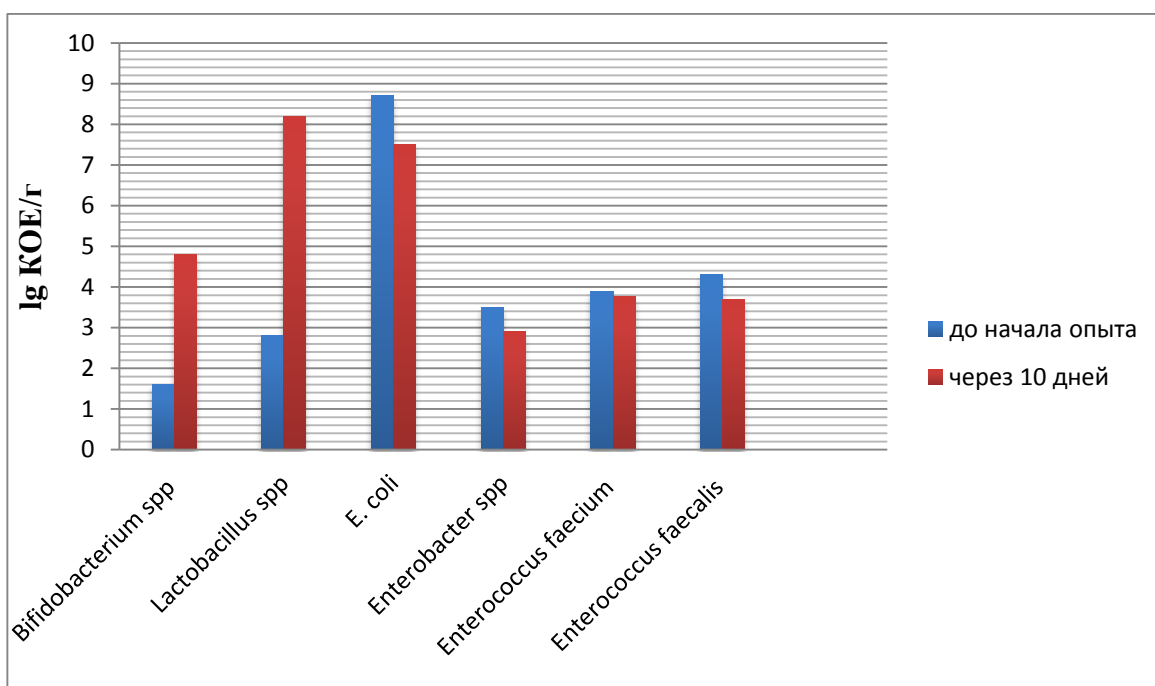


Рисунок 35 – Количество микроорганизмов в фекалиях у телят до и после применения ассоциаций пробиотических бактерий (2 опытная группа)

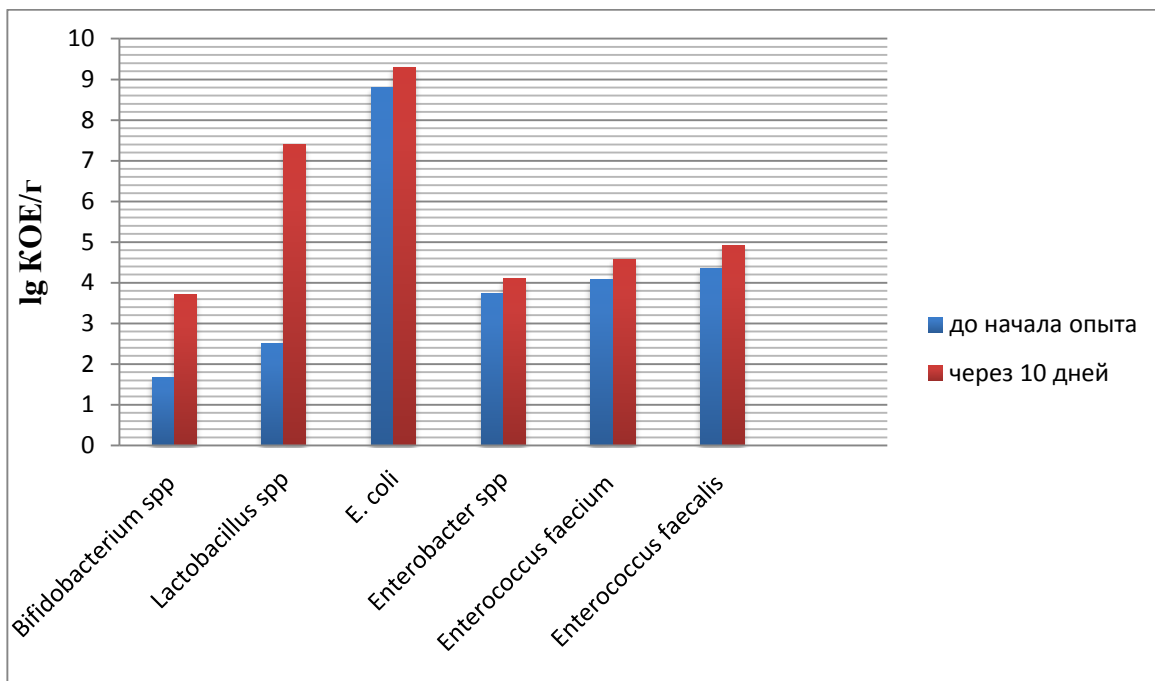


Рисунок 36 – Количество микроорганизмов в фекалиях у телят контрольной группы

Для оценки состояния естественной резистентности телят опытных групп под влиянием ассоциаций пробиотических бактерий проводили гематологические исследования крови и биохимические исследования сыворотки крови. Определяли функциональную активность нейтрофилов в крови, уровень иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови телят. Проводили учет изменений динамики живой массой у телят в ходе эксперимента.

В ходе эксперимента была проведена оценка иммунологической резистентности у телят опытных и контрольной групп по показателям IgG, IgA, IgM, которые являются наиболее распространенными иммуноглобулинами в сыворотке крови. Они обеспечивают защиту организма животного от микроорганизмов и токсинов, играют большую роль в нейтрализации бактериальных токсинов (таблица 12, рисунок 37, 38, 39).

Таблица 12 – Динамика уровня иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови телят при использовании ассоциаций пробиотических бактерий

Класс Ig	Группы					
	I (n=10)		II (n=10)		Контроль (n=10)	
	1 день опыта	10 день опыта	1 день опыта	10 день опыта	1 день опыта	10 день опыта
A (мг/мл)	0,232± 0,0004*	0,322± 0,0005*	0,236± 0,0006*	0,368± 0,0005*	0,225± 0,0004	0,281± 0,0003
M (мг/мл)	1,24± 0,005*	2,03± 0,003*	1,18± 0,004*	2,26± 0,003*	1,2± 0,004	1,98± 0,004
G (мг/мл)	10± 0,05*	19,23± 0,02*	10,2± 0,04*	19,32± 0,02*	9,85± 0,02	17,26± 0,02

Примечание: * $p < 0,05$ – отличия между группами достоверны (по отношению к контролю)

Анализ динамики иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови телят показал следующее. В ходе применения ассоциаций пробиотических бактерий средний уровень IgG у телят начал подниматься, но более интенсивное повышение уровня иммуноглобулина отмечалось в опытных группах, где применялись ассоциации штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂; *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86. Так, через 10 дней после начала применения уровень IgG достоверно ($p < 0,05$) повысился у телят I опытной группы на 47,9%: с $10 \pm 0,05$ мг/мл до

19,23±0,02мг/мл; у телят II опытной группы – на 47,2 %: с 10,2 ±0,04мг/мл до 19,32±0,02 мг/мл; у телят контрольной группы – на 42,9%: с 9,85±0,02 мг/мл до 17,26±0,02мг/мл. К концу эксперимента уровень иммуноглобулинов класса А достоверно ($p<0,05$) повысился у телят опытной I опытной группы на 27,9 %: с 0,232±0,0004 мг/мл до 0,322±0,0005 мг/мл; у телят II опытной группы достоверно ($p<0,05$) – на 35,8 %: с 0,236±0,0006 мг/мл до 0,368 ±0,0006 мг/мл; у телят контрольной группы – на 19,9%: с 0,225±0,0004 мг/мл до 0,281±0,0003 мг/мл. Уровень иммуноглобулина класса М также претерпел изменения у телят. У телят опытной I опытной группы он достоверно ($p<0,05$) увеличился на 38,9%: с 1,24±0,005 мг/мл до 2,03±0,003 мг/мл; у телят II опытной группы достоверно ($p<0,05$) – на 47,7%: с 1,18±0,004 мг/мл до 2,26±0,003 мг/мл; у телят контрольной группы – на 39,3%: с 1,2±0,004 мг/мл до 1,98±0,004 мг/мл.

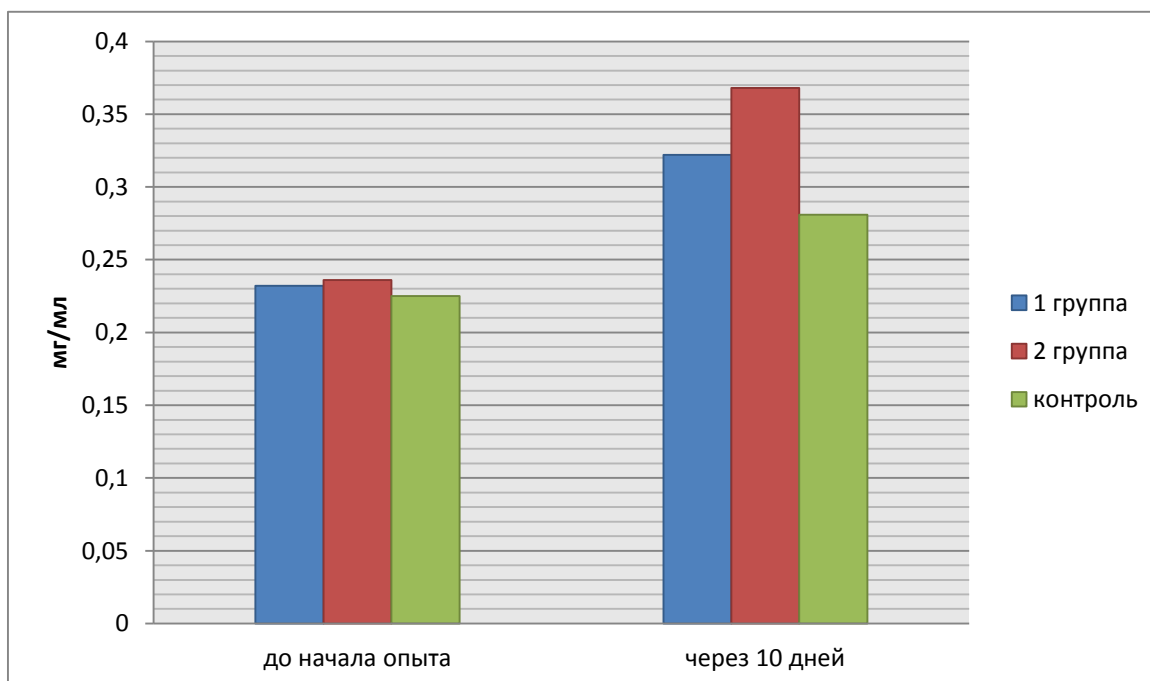


Рисунок 37 – Уровень иммуноглобулинов класса А в сыворотке крови телят до и после применения ассоциаций пробиотических бактерий

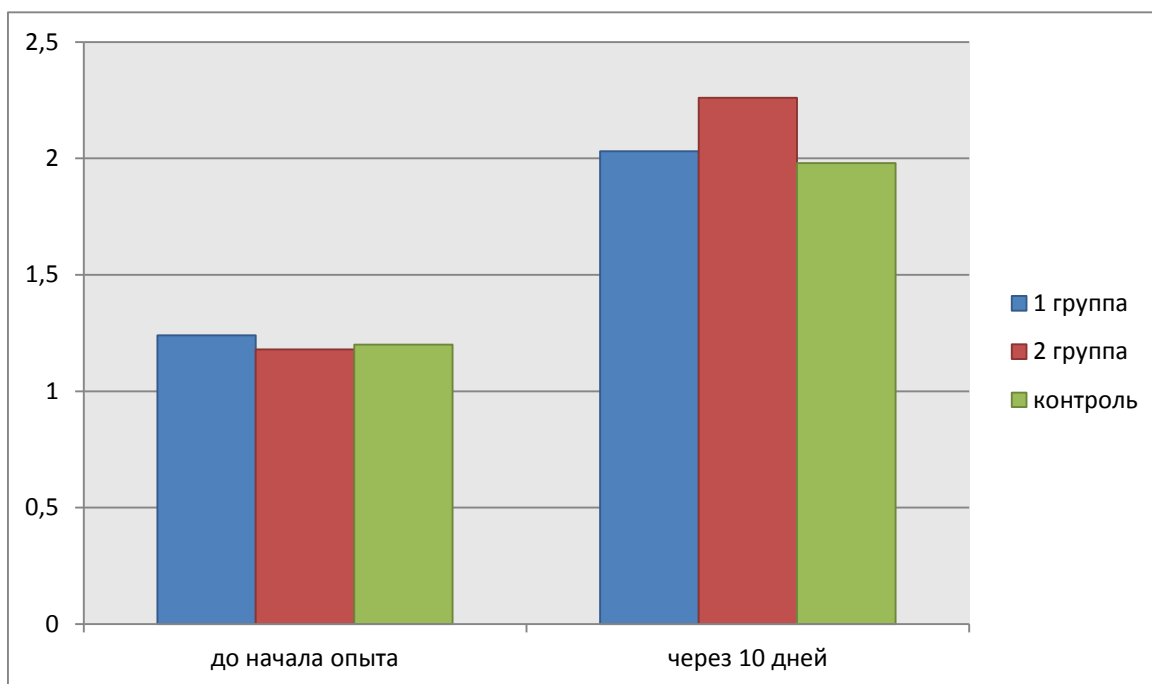


Рисунок 38 – Уровень иммуноглобулинов класса М в сыворотке крови телят до и после применения ассоциаций пробиотических бактерий

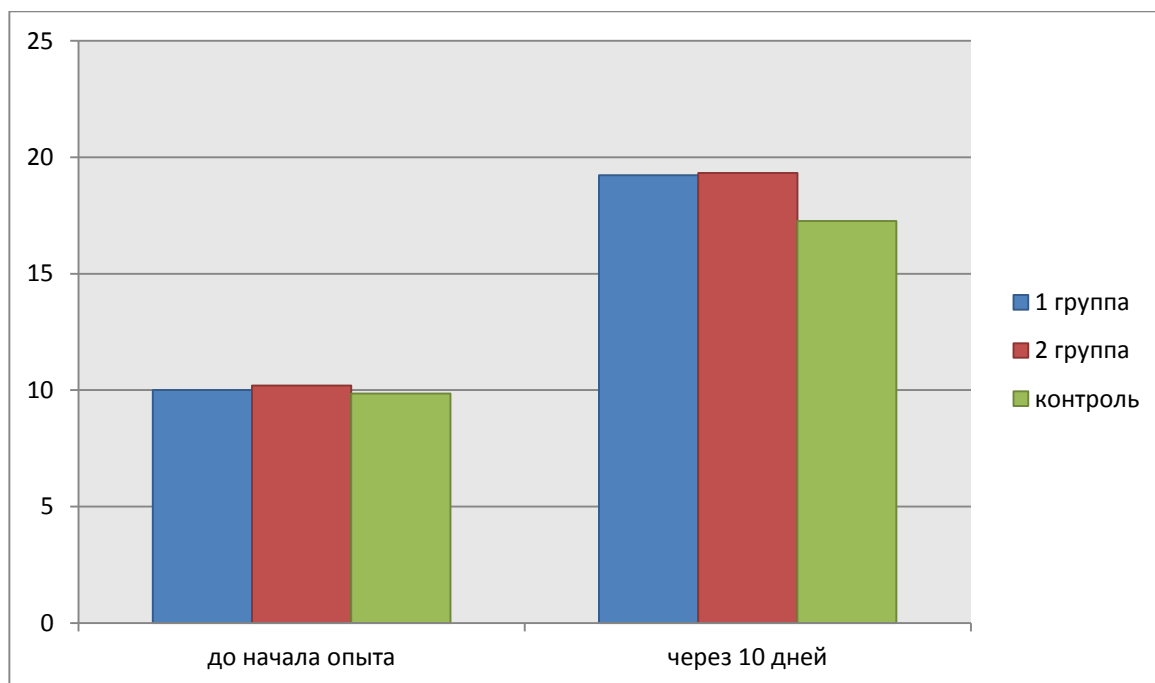


Рисунок 39 – Уровень иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови телят до и после применения ассоциаций пробиотических бактерий

У телят, получавших ассоциации пробиотических бактерий, ускорено нормализовался процесс усвоения пищи, микро и макроэлементов, в сравнении с телятами контрольной группы, у которых становление желудочно-кишечной микрофлоры происходило более медленно. Интенсивная микробная колонизация бифидобактериями и пробиотическими энтерококками желудочно-кишечного тракта оказала стимулирующее воздействие на лимфоидную ткань желудочно-кишечного тракта, что привело к увеличению количества иммуноглобулин-продуцирующих клеток. Все это способствовало ускоренному повышению уровня иммуноглобулинов класса А, М, G у телят опытной группы.

В ходе проведенного нами опыта, была определена фагоцитарная активность лейкоцитов у телят до начала применения ассоциаций пробиотических бактерий, а затем через 10 дней после начала опыта (таблица 13).

Таблица 13 – Показатели фагоцитарной активности лейкоцитов у телят

Показатели крови	Норма	Группы					
		I (n=10)		II (n=10)		Контроль (n=10)	
		1 день опыта	10 день опыта	1 день опыта	10 день опыта	1 день опыта	10 день опыта
Фагоцитарная активность (%)	48-78	49± 0,36*	65,3± 0,15*	51,3± 0,3*	65,8± 0,32*	50,1± 0,27	55,4± 0,26
Фагоцитарное число (ед.)	6-12	6,4± 0,16*	8± 0,14	6,7± 0,21*	7,9± 0,23	7,3± 0,21	8,3± 0,15

Примечание: * $p < 0,05$ – отличия между группами достоверны (по отношению к контролю)

Из данных таблицы 13 видно, что активность и интенсивность фагоцитоза до применения ассоциаций пробиотических бактерий у телят опытных и контрольных групп находятся в районе верхней границы нормы и соответствуют: фагоцитарная активность лейкоцитов: $49 \pm 0,36\%$ в первой опытной группе; $51,3 \pm 0,3\%$ во второй опытной группе и $50,1 \pm 0,27\%$ в контрольной группе; фагоцитарное число: $6,4 \pm 0,16$ ед., $6,7 \pm 0,21$ ед., $7,3 \pm 0,21$ ед. соответственно. В конце опыта фагоцитарная активность лейкоцитов у телят опытных групп была выше и составила: $65,3 \pm 0,15\%$ у телят 1 опытной группы, что на 24,9% выше, в чем начале опыта; $65,8 \pm 0,32\%$ у телят контрольной группы, что на 22,03% выше, в чем начале опыта. У телят контрольной группы данные показатели составили $55,4 \pm 0,26\%$, что на 9,5% выше чем в начале опыта. В изменении показателей фагоцитарного числа были выявлены следующие отличия: у телят 1 опытной группы показатели увеличились на 20% и составили $8 \pm 0,14$ ед.; у телят второй опытной группы показатели увеличились на 15,1% и составили $7,9 \pm 0,23$ ед.; у телят контрольной группы они увеличились на 12,04% и составили $8,3 \pm 0,15$ ед. (рисунок 40, 41).

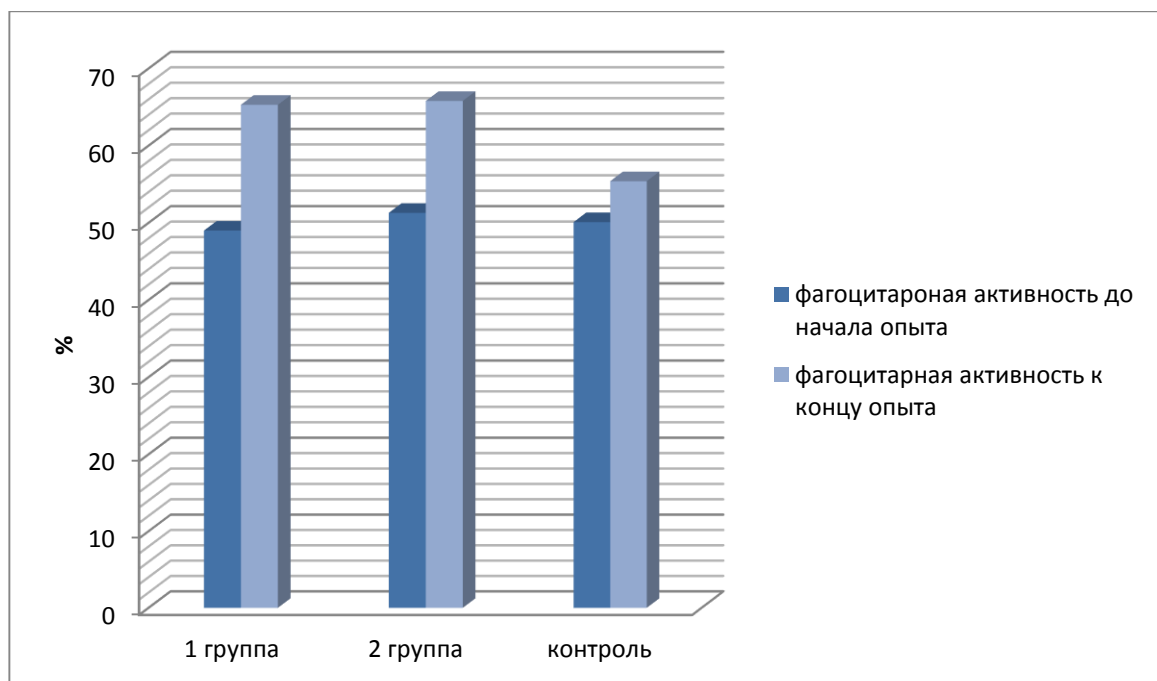


Рисунок 40 – Показатели фагоцитарной активности лейкоцитов телят при применении ассоциаций пробиотических бактерий

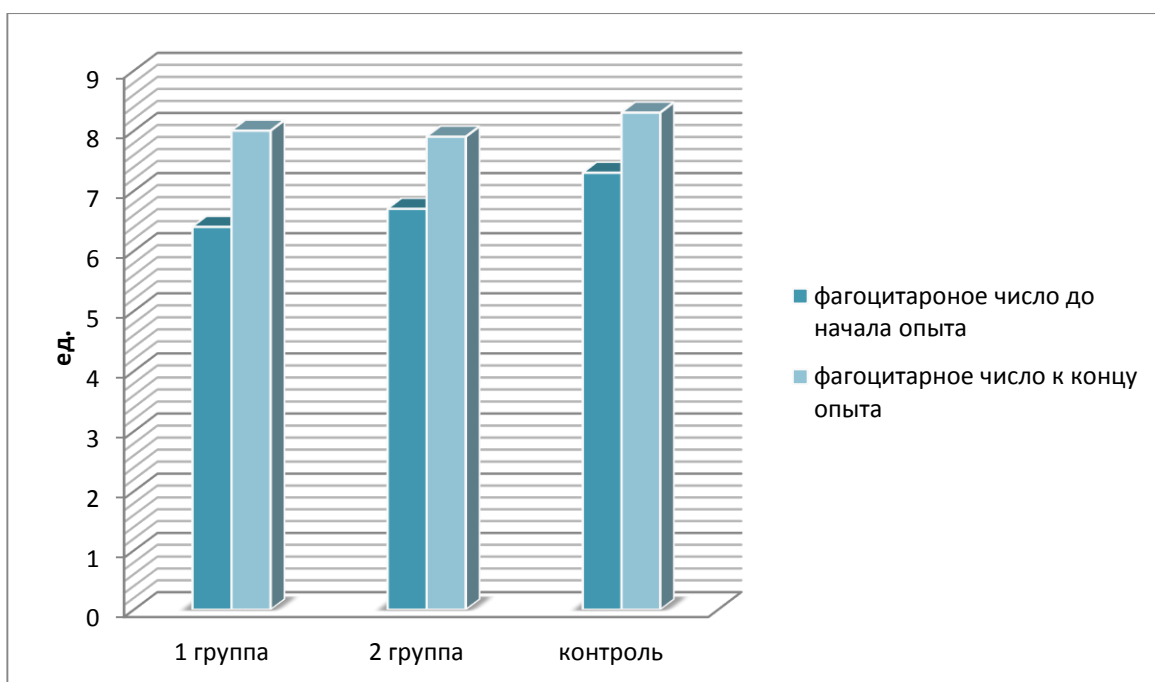


Рисунок 41 – Показатели фагоцитарного числа телят при применении ассоциаций пробиотических бактерий

Полученные данные фагоцитарной активности лейкоцитов у телят при применении ассоциаций пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H22 и *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 свидетельствуют об иммуномоделирующем влиянии данных штаммов на неспецифическую резистентность организма, которое выражается в поддержании высокой поглотительной способности фагоцитов, в ходе применения данных ассоциаций.

При получении контрольных результатов взвешивания, отмечена тенденция изменения динамики живой массы телят, которые получали ассоциации пробиотических бактерий (таблица 14, 15).

Таблица 14 – Изменение среднесуточного прироста живой массы телят

День эксперимента	Средний прирост живой массы телят (грамм)		
	1 группа	2 группа	3 группа
5	436	460	326
10	536	540	437

Из данных таблицы 14 видно, что в ходе взвешивания телят через 5 дней после начала опыта была отмечена тенденция увеличения живой массы телят в опытных группах, которая составляла в среднем 436 грамм в день в первой группе и 460 грамм в день во второй группе, что на 25,2% и на 29,1% выше, чем у телят контрольной группы.

Таблица 15 – Изменение прироста живой массы телят

День эксперимента	Изменение массы телят по дням опыта (кг)		
	1 группа	2 группа	контроль
1	26,28±0,21	26,53±0,20	26,3±0,26
5	28,46±0,11*	28,83±0,08*	27,93±0,09
10	31,64±0,11*	31,93±0,18*	30,67±0,21

Примечание: * $p < 0,05$ – отличия между группами достоверны (по отношению к контролю)

Из данных таблицы 15 видно, что результаты взвешивания на 5 сутки эксперимента были следующими: телята 1 опытной группы увеличили свою живую массу в среднем до 28,46±0,11 кг, а телята второй опытной группы в среднем до 28,83±0,08 кг. У телят контрольной группы живая масса увеличилась в среднем до 27,93±0,09 кг. На 10 сутки после начала опыта динамика изменения среднесуточного привеса живой массы у телят опытных групп составила в среднем 536 грамм в день в 1 опытной группе и 540 грамм в день во 2 опытной группе, что на 18,4% и 19,07% больше, чем у телят контрольной группы. Результаты контрольного взвешивания были следующими: телята 1 опытной группы увеличили свою живую массу в

среднем до $31,64 \pm 0,11$ кг, а телята второй опытной группы – в среднем до $31,93 \pm 0,18$ кг. У телят контрольной группы живая масса увеличилась в среднем до $30,67 \pm 0,21$ кг.

Применение ассоциаций пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂ и *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 оказывает положительное влияние на прирост массы тела подопытных животных (рисунок 38, 39).

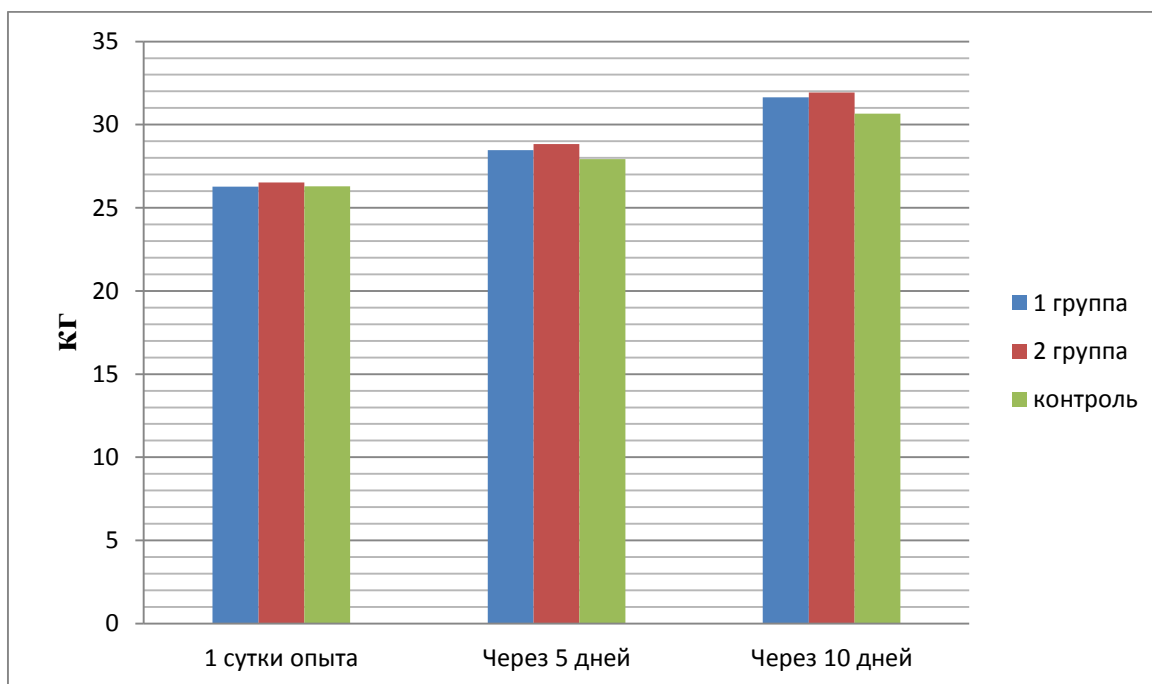


Рисунок 42 – Живая масса телят при применении ассоциаций пробиотических бактерий

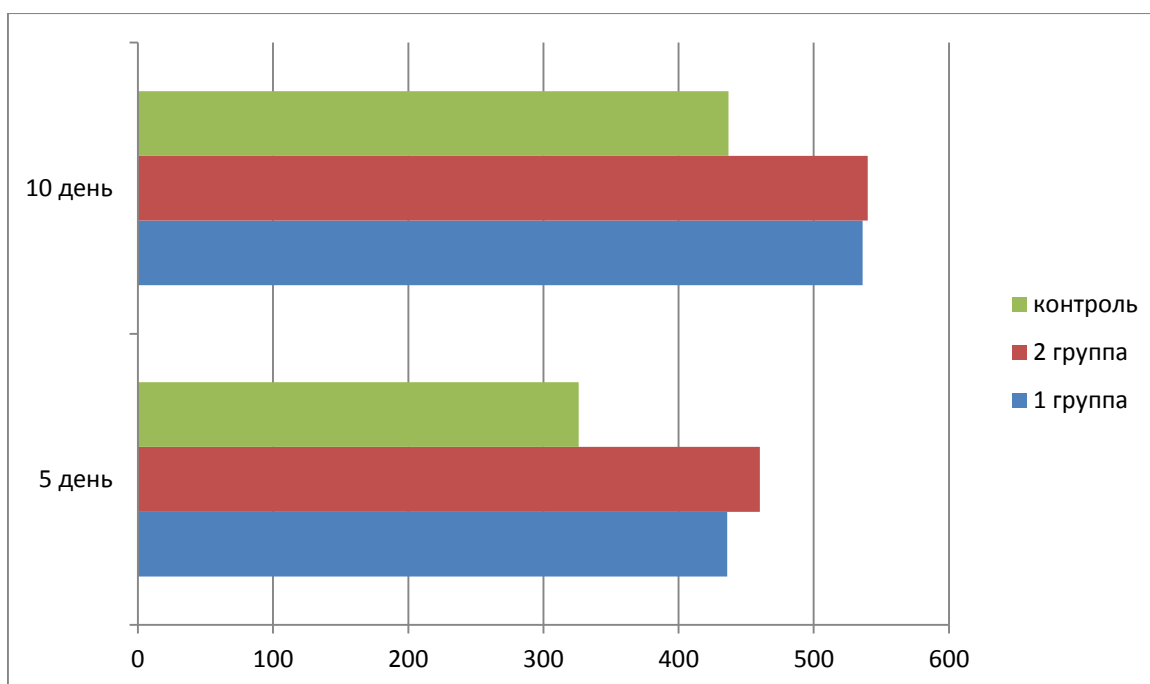


Рисунок 43 – Среднесуточный прирост живой массы телят при применении ассоциаций пробиотических бактерий

Таким образом, полученные результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что ассоциации пробиотических бактерий оказывают положительное влияние на показатели иммунологической реактивности, неспецифического иммунитета и изменения динамики живой массы у телят.

2.2.6. Профилактика эшерихиоза молодняка крупного рогатого скота в СПХ «Правокумское» Советского района Ставропольского края

Профилактика эшерихиоза телят в Ставропольском крае основывается на проведении комплекса организационно-хозяйственных, зоотехнических, ветеринарно-санитарных, зоогигиенических и специфических мероприятий, направленных на повышение резистентности организма матерей и молодняка, а также на предотвращение заражения новорожденных возбудителем болезни через объекты внешней среды.

СПХ «Правокумское» Советского района Ставропольского края является благополучным хозяйством по данному заболеванию. С целью

сохранения жизни телят, в хозяйстве проводят данный комплекс профилактические мероприятия:

1. Дезинфекцию индивидуального стойло-места (препаратом IncimaxDES-N, с расчетом 10мл./1л.Н₂O).

2. При рождении телят пуповину обрабатывают раствором 5% йода, а вымя коровы хорошо промывается раствором марганца и затем сдаиваются первые струйки молозива.

3. Каждому родившемуся теленку с профилактической целью вводят 20 мл гипериммунной сыворотки против пастереллеза, сальмонеллеза, эшерихиоза, парагриппа-3 и инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота (производство ФКП «Армавирская биофабрика») подкожно. Место инъекции обрабатывается.

4. Одновременно с сывороткой, теленку, вводят внутримышечно антибиотик Амоксициллин в дозе 1 мл/10 кг, в течение 3-х дней.

5. При освобождении стойло-места, его следует дезинфицировать (IncimaxDES-N, из расчета 10 мл/1 л Н₂O).

Так же проводят общие и специфические профилактические мероприятия, которые включают:

- улучшение кормления, условий содержания и ухода за животными;
- изоляцию больных от клинически здоровых животных;
- механическую очистку стойло мест и помещения от навоза и его биотермическую обработку.

В ходе исследования у телят опытных групп, принимавших ассоциации пробиотических бактерий, не регистрировалась желудочно-кишечная патология. В то время как у 3-х телят контрольной группы были отмечены признаки расстройства желудочно-кишечного тракта, проявляющейся диареей, лихорадкой и обезвоживанием. Полученные данные об отсутствии расстройств желудочно-кишечного тракта у телят опытных групп, может служить основанием о профилактической способности данных ассоциаций пробиотических бактерий.

Для усовершенствования профилактических мероприятий при эшерихиозе, мы рекомендуем применять ассоциации пробиотических бактерий, которые являются более безопасными для здоровья животных. Исходя из этого, мы испытали ассоциации пробиотических бактерий на основе штаммов бифидобактерий и энтерококков. Сущность профилактики заключается в том, что телятам со второго дня жизни, индивидуально ежедневно с интервалом в 24 часа, орально выпаиваются пробиотики содержащие ассоциации пробиотических бактерий на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂; *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86. Преимущество применения заключается в его экологической безопасности и безвредности. Данные ассоциации пробиотических бактерий улучшают иммунобиологический статус телят, влияют на метаболические процессы в организме. Они обладают антагонизмом по отношению к условно-патогенной микрофлоре желудочно-кишечного тракта, в том числе и к бактериям рода эшерихий.

Таким образом, предлагаемые нами мероприятия по профилактике эшерихиоза телят, в основе которых лежит применение ассоциаций пробиотических бактерий на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂ или *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86, позволяют повысить резистентные силы организма и улучшить функцию нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время среди основных заболеваний молодняка сельскохозяйственных животных в условиях ведения интенсивного животноводства особое место занимают желудочно-кишечные заболевания бактериальной этиологии. Среди основных бактериальных заболеваний, поражающих желудочно-кишечный тракт молодых животных и имеющих массовый характер выделяют эшерихиоз (колибактериоз). Роль условно-патогенных микроорганизмов, и главным образом эшерихий, в возникновении данного заболевания у молодняка животных продолжает неуклонно возрастать. Данное заболевание наносит существенный вред в животноводстве [50, 92, 121, 211, 221]. Экономический ущерб причиняемый эшерихиозами складывается из абортных и частичной гибели больных маток, падежа новорожденного молодняка, а также из затрат значительных средств на проведение лечебно-профилактических и противоэпизоотических мероприятий при ликвидации вспышек данных заболеваний [72, 102, 145, 206].

Наличие у *E. coli* ряда патогенных свойств и прежде всего, большого количества серовариантов, способности данных штаммов к токсинообразованию, адгезивной и инвазивной активности, а также высокой устойчивости к различным антибактериальным лекарственным препаратам, способствует обеспечению данному микроорганизму широкое распространение и длительную циркуляцию, как в организме животных, так и во внешней среде [13, 28, 69, 104, 189, 269, 231].

Одной из альтернатив в вопросе профилактики данной патологии является применение специальных бактерий-антагонистов патогенной микрофлоры. Данные бактерии получили общее название пробиотические, а препараты, созданные на их основе – пробиотики. Они представляют собой биомассу бактерий в вегетативной или споровой форме с четко выраженной

антагонистической активностью к патогенной и условно-патогенной микрофлоре [138, 232].

Пробиотики представляют собой большой класс биопрепаратов, используемых для коррекции расстройств кишечника и лечения инфекционных заболеваний, поражающих желудочно-кишечный тракт [226]. В отличие от антибиотиков, они не оказывают отрицательного воздействия на нормальную микрофлору, безвредны, экологически чистые и не имеют противопоказаний для применения [7, 22, 140, 143, 242, 264]. Бифидобактерии являются одними из наиболее широко известных и используемых штаммов микроорганизмов для производства пробиотиков. Они обладают высокой ферментативной активностью, с помощью которой способны регулировать и стимулировать пищеварение, за счет синтеза витаминов (К, группы В), аминокислот и других биологически активных соединений, обладают способностью оказывать противоаллергенное, антитоксическое действие и повышать неспецифическую резистентность макроорганизма [1, 61, 286]. В отличие от антибиотиков, в основе механизма действия пробиотиков лежит не уничтожение популяций кишечных микроорганизмов относящихся к числу нормофлоры, а заселение кишечника конкурентоспособными штаммами пробиотических бактерий, которые способны контролировать численность условно-патогенной микрофлоры путем избирательного антагонизма и вытеснения ее из кишечного микробиоценоза [164, 216, 224, 228, 286].

Широкое распространение в производстве пробиотиков в последнее время приобретают молочнокислые бактерии семейства *Enterococcaceae*, в частности штаммы *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*. Это связано не только с возможностью выработки у данных штаммов специальных веществ участвующих в подавлении роста микробной клетки бактериоцинов, но и с возможностью использовать их совместно со штаммами бифидобактерий в качестве стимулятора роста для них или в роли

стартерных культур для получения пробиотиков [57, 175, 214, 220, 259, 294, 326].

Анализ эпизоотической обстановки по инфекционным заболеваниям крупного рогатого скота в Ставропольском крае, свидетельствует о распространении эшерихиоза у новорожденных телят и необходимости совершенствования профилактических мероприятий.

Использование ассоциаций пробиотических бактерий, является эффективным средством при профилактике желудочно-кишечных заболеваний бактериальной этиологии, и в частности эшерихиозов. Они способны успешно подавлять патогенную микрофлору, вырабатывать специфические вещества, способствующие поддержанию нормального микробиоциноза и стимулировать рост полезных бактерий в желудочно-кишечном тракте животных. Применение пробиотических бактерий возможно с молоком, так как молочная среда стимулирует рост и развитие основных пробиотических бактерий, в частности бифидобактерий и энтерококков. Это значительно удешевляет процесс культивирования бактерий, а также облегчает процесс введения препарата и его усвояемость в организме животных.

Первичные эксперименты по определению влияния ассоциаций пробиотических бактерий на организм животных были проведены на белых мышах, возрастом до 6 месяцев. У животных опытных групп, получавших пробиотические бактерии, была замечена тенденция к увеличению живой массы в ходе всего эксперимента, уменьшение условно-патогенной микрофлоры в желудочно-кишечном тракте начиная с 7 суток после начала эксперимента. Основные гематологические показатели крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобин, гематокрит) были выше, чем у животных контрольной группы, но при этом оставались в пределах физиологической нормы. Значительных различий в биохимических показателях сыворотки крови (общий белок, альбумин, глюкоза, билирубин, АСТ, АЛТ, креатин, мочевины), выявлено не было, основные показатели

находились в пределах физиологической нормы. Это позволяет судить о безопасности испытуемых пробиотических штаммов. Из приведенных результатов исследований можно сделать вывод о том, что ассоциации пробиотических бактерий влияют на физиологическое состояние животных. Они не оказывают существенных изменений на показатели крови животных, оказывают влияние на иммунобиологический статус организма животных.

Вторая часть экспериментов была основана на изучении свойств ассоциаций штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂, а также *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 в организме телят двух-дневного возраста. В результате их применения у телят произошли достоверные количественные и качественные изменения состава лейкоцитов, увеличился уровень иммуноглобулинов. При изучении иммунного статуса телят опытных групп, выявлены более высокие показатели клеточного (ФАЛ, ФЧ) иммунитета, наблюдалась динамика повышения уровня в сыворотке крови Ig G, M, A.

Увеличилось количество иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM в сыворотке крови. Уровень IgG у телят опытных групп к концу опыта повысился на 47,9% и 47,2% (первая и вторая группа соответственно), уровень IgA на 27,9 % и 35,8 %, уровень IgM 38,9% и 47,7%.

Отмечена динамика увеличения прироста ежедневной живой массы у телят опытных групп на 17,4% и 24,3% к концу эксперимента. Отмечена динамика снижения условно-патогенных бактерий и в частности эшерихий в желудочно-кишечном тракте телят в ходе эксперимента. Достоверно уровень бактерий рода *E. coli* снизился на 18,3% и 18,8% в первой и во второй опытной группе, в то время как количество бифидобактерий и лактобактерий увеличилось на 22,5% и 5,7% и 23,7% и 7,1 % соответственно.

Результаты исследований могут быть использованы при разработке рекомендаций по применению ассоциаций пробиотических бактерий на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и

Enterococcus faecalis H₂₂, а также *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 для профилактики эшерихиоза телят в различных регионах России, а также в учебном процессе при подготовке ветеринарных специалистов. Применение с первых дней развития новорожденных животных ассоциаций пробиотических бактерий позволит значительно снизить риск возникновения бактериальных инфекций желудочно-кишечного тракта, будет способствовать улучшению стимуляции защитных сил организма без применения вакцинных и сывороточных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. В структуре инфекционной патологии крупного рогатого скота Ставропольского края за 2003-2013 гг. из 8 нозологических единиц доля эшерихиоза составляет 0,98%. Количество неблагополучных пунктов – 2,7 %. Наиболее распространенные патогенные серовары *E. coli*: 078, 09, 015.

2. Ассоциации пробиотических бактерий на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂, а также *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 обладают антагонистической активностью в отношении культуры *E. coli* – задержка зоны роста 21,83±0,75 и 23,50±0,50 мм соответственно.

3. Применение ассоциаций пробиотических бактерий на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂, а также *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 белым мышам и телятам способствует формированию нормального биоценоза толстого отдела кишечника, снижению численности бактерий рода *E. coli* в микробиоценозе кишечника, достоверно ($p < 0,05$): у телят первой опытной группы – на 20,4 %; у телят второй опытной группы – на 19,3 %, в сравнении с животными контрольной группы.

4. Ассоциации пробиотических бактерий не оказывают отрицательного влияния на организм белых мышей и телят. У белых мышей и телят после применения препарата клинические и общие гематологические параметры находились в пределах физиологической нормы.

5. Ассоциации пробиотических бактерий оказывают влияние на неспецифическую резистентность и иммунологическую реактивность организма телят: достоверно изменяется количественный и качественный состав лейкоцитов; повышается уровень фагоцитарной активности лейкоцитов; увеличивается количество иммуноглобулин-продуцирующих клеток, что способствует повышению уровня иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM в сыворотке крови. Уровень IgG у телят опытных групп к концу опыта повысился достоверно ($p < 0,05$) на 47,9 % и 47,2 % (первая и вторая группа соответственно), уровень IgA – на 27,9 % ($p < 0,05$) и 35,8 % ($p < 0,05$), уровень IgM – на 38,9 % ($p < 0,05$) и 47,7 % ($p < 0,05$).

6. Ассоциации пробиотических бактерий на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 обладают профилактической активностью при экспериментальном заражении эшерихиозом белых лабораторных мышей.

7. У животных опытных групп, получавших ассоциации пробиотических бактерий, отмечено увеличение суточного прироста живой массы у белых мышей – на 6,4 % и 9,8 %, а у телят – на 17,4 % и 24,3 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. С целью профилактики эшерихиоза и острых кишечных заболеваний новорожденным телятам рекомендуется назначать ассоциации пробиотических бактерий на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂, а также *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 новорожденным телятам с первого дня жизни в течение 10 дней в дозе 5,0 мл 1 раз в сутки.

2. Результаты исследований могут быть использованы при разработке рекомендаций по применению ассоциаций пробиотических бактерий на основе штаммов *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂, а также *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86 для профилактики эшерихиоза телят в различных регионах России, а также в учебном процессе высших учебных заведений при подготовке специалистов по специальности «Ветеринария» и при проведении курсов повышения квалификации ветеринарных специалистов.

РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенные исследования позволили более глубоко понять основы и механизмы профилактики эшерихиоза телят при использовании ассоциаций пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H₂₂, а также *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86, что может являться обоснованием более широкого применения в ветеринарной практике данных микроорганизмов. Это создает предпосылки к разработке новых подходов вопросов своевременной профилактики эшерихиоза у молодняка крупного рогатого скота.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверенкова, М. Г. Оптимизация микробиоценоза кишечника новорожденных телят и репродукторных помещений молочных ферм пробиотиком широкого спектра действия: автореф. ... канд. вет. наук: 16.00.03 / Аверенкова Майя Геннадьевна. – М., 2007. – 25 с.
2. Агарков, А. В. Геномные основы предрасположенности организма плода и новорожденного к внутриутробному инфицированию / А. В. Агарков, Н. В. Васильев // Вестник АПК Ставрополя. – 2014. – № 2. – С. 109-111.
3. Амерханова, А.М. Морфологическая изменчивость микроорганизмов рода бифидобактериум / А.М. Амерханова // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – № 12. – С. 33-35.
4. Андреева, А.В. Коррекция микробиоценоза кишечника новорожденных телят / А.В. Андреева, О.Н. Николаева, Д.В. Кадырова, О.М. Алтынбеков // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2015. – № 2. – С. 16-18.
5. Андреева, А.В. Профилактика желудочно-кишечных расстройств у новорожденных телят и поросят отъемного периода фитопробиотиками / А.В. Андреева, О.Н. Николаева // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2010. – № 2. – С. 47-52.
6. Андреева, А.В. Характеристика устойчивости к антибиотикам микробиоценоза кишечника молодняка сельскохозяйственных животных / А.В. Андреева, О.Н. Николаева // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2013. – № 3 (27). – С. 35-37.
7. Андреева, Н.Л. Новые биологически активные вещества в ветеринарии / Н.Л. Андреева, В.Д. Соколов // Аграрный вестник Урала. – 2012. – № 5. – С. 23-24.
8. Арбузова, А.А. Острые кишечные расстройства новорожденных телят (этиопатогенез, манифестация, меры борьбы): автореферат дис. ...

канд. вет. наук: 16.00.03 / Арбузова Анна Александровна. – Нижний Новгород, 2006. – 22 с.

9. Арбузова, А.А. Этиологические аспекты возникновения желудочно-кишечных заболеваний телят раннего постнатального периода / А.А. Арбузова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2010. – Т. 200. – С. 11-18.

10. Арушанян, А. Я. Профилактика острых кишечных заболеваний новорожденных телят бактериальной этиологии с использованием метаболитных пребиотиков: автореферат дис. ... канд. вет. наук: 06.02.02 / Арушанян Артавазд Ягорович. – Краснодар, 2013. – 22 с.

11. Асташкин, Е.И. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Е.И. Асташкин и др. // Альтернативы Биомедицины. – Москва, 2010. – 344 с.

12. Асташкина, А.П. Современные взгляды на биологическую роль бифидо- и лактобактерий / А.П. Асташкина // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.– 2010. – № 1. – С. 133-139.

13. Ахметсадыков, Н.Н. Изучение факторов патогенности эпизоотических штаммов эшерихий, выделенных от телят / Н.Н. Ахметсадыков // Эпизоотология, диагностика, профилактика и меры борьбы с болезнями животных. – 1997. – С. 168-169.

14. Багдасарян, А.С. Антибиотикоустойчивость пробиотических культур, входящих в состав синбиотиков / А.С. Багдасарян, Э.С. Токаев, Е.А. Некрасов, Е.А. Олейник // Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. – 2011. – № 2-3 (320-321). – С. 102-104.

15. Белоусов, В. И. Каврук Л. С, Малахов Ю. А. и др. Методические указания по бактериологической диагностике колибактериоза (эшерихиоза) животных / В. И. Белоусов, Л. С. Каврук, Ю. А. Малахов. – М., 2000. – 28 с.

16. Белых, Г.В. Динамика показателей содержания сывороточного белка крови у телят в ранний постнатальный период / Г.В. Белых // Вестник Новосибирского государственного аграрного университета. – 2009. – № 10. – С. 37-39.
17. Березина, Г. Ю. Совершенствование лечебно-профилактических мероприятий при болезнях новорожденных телят в условиях Европейского Севера России (эпизоотологический надзор, получение и применение комплексного бактериального препарата «Бифицин»): дисс. ... канд. вет. наук: 16.00.03 / Березина Галина Юрьевна. – Вологда, 2001. – 168 с.
18. Березняков, В.И. Прокариотические и эукариотические пробиотики / В. И. Березняков // Болезни и антибиотики. – 2012. № 2 (7). – С. 19 - 26.
19. Бехтерева, М.К. Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта / М.К. Бехтерева, В.В. Иванова // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2014. – № 2. – С. 35-40.
20. Бондаренко, В.М. Инфекции, вызываемые энтерогеморрагическими эшерихиями / В.М. Бондаренко, Н.А. Шабанова // Ветеринарная патология. – 2004. – № 4. – С. 60-68.
21. Бондаренко, В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции / В.М. Бондаренко // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2013. – № 3. – С. 3.
22. Бондаренко, В.М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов / В.М. Бондаренко // Фарматека. – 2010. – № 2. – С. 26-32.
23. Бондаренко, В.М. Терапевтический эффект пробиотиков / В.М. Бондаренко, О.В. Рыбальченко // Гастрорэнтерология Санкт-Петербурга. – 2009. – № 1. – С. 2-3.

24. Броневец, И.Н. Микрофлора желудочно-кишечного тракта / И.Н. Броневец // Здоровохранение. – 2010. – № 11. – С. 34-39.
25. Брюсова, М.Б. Идентификация и дифференциация энтерогеморрагических *E. coli* методом ПЦР / М.Б. Брюсова, И.Л. Обухов, О.А. Тугаринов, М.К. Пирожков, А.Н. Панин // Ветеринария. – 2008. – № 12. – С. 45-48.
26. Булатова, Е.М. Кишечная микробиота: современные представления / Е.М. Булатова, Н.М. Богданова, Е.А. Лобанова, Т.В. Габруская // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 88. – № 3. – С. 104-110.
27. Булгаков, С.А. Дисбактериоз кишечника как следствие антибиотикотерапии и его коррекция пробиотиками / С.А. Булгаков // Фарматека. – 2013. – № 2. – С.36-41.
28. Бурлаков, С.В. Биологические свойства эшерихий, эпизоотологический процесс в республике Адыгея / С.В. Бурлаков, Л.А. Малышева // Ветеринарная патология. – 2010. – № 3. – С. 102-105.
29. Бурлаков, С.В. Эпизоотологические данные, источники инфекции, профилактика и меры борьбы с эшерихиозом в республике Адыгея / С.В. Бурлаков, Л.А. Малышева // Ветеринарная патология. – 2010. – № 3. – С. 106-108.
30. Бурлаков, В.А. Иммунологические аспекты возникновения заболеваний желудочно-кишечного тракта у молодняка крупного рогатого скота / В.А. Бурлаков, Д.А. Рябов, Г.В. Чувило // Ветеринария сельскохозяйственных животных – 2005. – № 3. – С. 58-61.
31. Бурова, О.А. Профилактика желудочно-кишечных болезней телят с применением биологически активных веществ / О.А. Бурова, А.А. Блохин, В.В. Исаев // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2014. – № 3 (40). – С. 36-39.

32. Быков, В.А. Микробиологическое производство биологически активных веществ и препаратов / В.А. Быков, И.А. Крылов, М.Н. Манаков и др. – Москва.: Высшая школа, 1984. – 143 с.

33. Вальшев, А.В., Факторы патогенности энтерококков кишечной микрофлоры человека / А.В. Вальшев, Н.В. Герцен // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 4. – С. 41-44.

34. Васильев, Д.А. Биосенсорная детекция бактерий рода *Bacillus* в молоке и молочных продуктах для предупреждения их порчи / Д.А. Васильев, С.Н. Золотухин, Н.А. Феоктистова, А.В. Алешкин // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – № 4 (24). – С. 36-43.

35. Васильев, Н.В. Роль *E.coli* в этиологии кишечных инфекций сельскохозяйственных животных / Н.В. Васильев // Современные тенденции в образовании и науке. – Тамбов. – 2013. – Ч.12. – С. 33-34.

36. Васильев, Н. В. Перспективы использования пробиотических препаратов при колибактериозе / Н. В. Васильев, Н. А. Ожередова // Диагностика, лечение и профилактика заболеваний сельскохозяйственных животных. сб. науч. тр. по материалам 78 науч.-практ. конф. – Ставрополь, 2014. – С. 13-15.

37. Васильев, Н. В. Энтеропатогенные инфекции в нозологическом профиле болезней крупного рогатого скота в Ставропольском крае / Н. В. Васильев, Н. А. Ожередова // Вестник АПК Ставрополья. – 2015. – № 1. – С. 66-69.

38. Васильев, Н. В. Пробиотические бактерии, их роль и влияние на макроорганизм / Н. В. Васильев, Н. А. Ожередова // Актуальные вопросы ветеринарной и зоотехнической науки и практики: Международная научно-практическая Интернет-конференция. – Ставрополь, 2015. – С. 173-177.

39. Волков, М. Ю. Комбинированный пробиотический препарат Бактистатин и его эффективность при желудочно-кишечных болезнях сельскохозяйственных животных: автореф. ... док. биол. наук.: 03.00.23 / Волков Михаил Юрьевич. – М., 2006. – 39 с.

40. Волкова, М.В. Применение экспериментальной вакцины против эшерихиоза сельскохозяйственных животных / М.В. Волкова, М.Л. Малинин // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2014. – № 4 (28). – С. 70-72.

41. Воробьева, З.Г. Методы изучения антагонистической активности бифидобактерий / З.Г. Воробьева, М.А. Кульчицкая, К.Н. Слина, А.Л. Лазовская // Вестник ветеринарии. – 2009. – № 1. – С. 32-36.

42. Ворошилова, Л.Н. Влияние пробиотической добавки к корму «Бацелл» на рост и развитие бычков / Л.Н. Ворошилова, Ю.Ю. Петрунина, В.И. Левахин // Вестник мясного скотоводства. – 2013. – Т. 2. – № 80. – С. 71-75.

43. Гагарина, М.Н. Пробиотик «Бацелл» и его воздействие на организм телят на откорме / М.Н. Гагарина, Л.И. Дроздова // Аграрный вестник Урала. – 2012. – № 1. – С. 31-32.

44. Гайдеров, А. А. Изучение свойств штаммов *Escherichia coli* M-17 и *Bacillus subtilis* 1719 на модели экспериментального дисбиоза: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 03.00.07 // Гайдеров Андрей Александрович. – М., 2007. – 18 с.

45. Гамзякова, И. В. Разработка технологии бактериальных концентратов на основе бифидобактерий *B. longum* DK-100, *B. bifidum* 83: автореф. ... канд. тех. наук: 05.18.04 / Гамзякова Ильяна Вячеславовна. – Улан-Удэ, 2013. – 17 с.

46. Герасименко, В. В. Влияние штамма *Escherichia coli* S5/98, входящего в состав пробиотика микроцикола, на антилизоцимную активность энтеробактерий / В. В. Герасименко, В. Н. Никулин, А. Г. Гудков, О. Л. Карташова, Б. В. Тараканов // Известия Оренбургского

государственного аграрного университета. – 2006. –Т. 1. – № 9-1. – С. 98-100.

47. Гласкович, М.А. Влияние кормовых антибиотиков на кишечный микробиоценоз сельскохозяйственных животных: краткий аналитический обзор / М.А. Гласкович, Е.А., Капитонова Е.А. // Ученые записки учреждения образования "Витебская ордена "Знак почета" государственная академия ветеринарной медицины". – 2010. – Т. 46. – № 1-1. – С. 194-197.

48. Глущенко, Е. Е. Препарат Смектовет для лечения желудочно-кишечных болезней телят, вызываемых условно-патогенной микрофлорой: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.03 / Глущенко Екатерина Евгеньевна. – Новосибирск, 2013. – 137 с.

49. Гомбоев, Д.Д. Стимуляция резистентности телят католитом эхар после интенсивной антибиотикотерапии / Д.Д. Гомбоев, В.А. Солошенко, В.А. Рогачев, О.В. Распутина // Ветеринария. – 2007. – № 6. – С. 43-45.

50. Горбунова, И. А. Эпизоотическая ситуация и этиологическая структура колибактериоза крупного рогатого скота в республике Беларусь / И. А. Горбунова // Ученые Записки УО ВГАВМ. – 2012. – Т. 48. – Вып. 1. – С. 11-14.

51. Горковенко, Н.Е. Кишечные инфекции новорожденных телят бактериальной этиологии / Н.Е. Горковенко, Ю.А. Макаров // Вестник ветеринарии. – 2009. – № 1. – С. 22-27.

52. ГОСТ 10444.11–2013 Микробиология пищевых продуктов и кормов для животных. Методы выявления и подсчета количества мезофильных молочнокислых микроорганизмов. – М. Стандартинформ, 2014. – 23 с.

53. Григорьева, Г.И. Роль микроорганизмов (бактерий и вирусов) в возникновении желудочно-кишечных заболеваний новорожденных телят / Г.И. Григорьева, А.А. Арбузова, М.А. Кульчицкая, М.А. Панитков // Ветеринарная патология. – 2005. – № 4. – С. 108-113.

54. Гришель, А.И. Пробиотики и их роль в современной медицине / А.И. Гришель, Е.П. Кишкурно // Вестник фармации. – 2009. – № 1-43. – С. 90-93.
55. Грязнова, Т.Н. Биологические средства коррекции микробиоценоза кишечника телят / Т.Н. Грязнова, И.Б. Павлова, Е.С. Воронин, М.А. Паничков // Ветеринария. – 1991. – № 7. – С.23-24.
56. Грязнева, Т. Н. Технология производства пробиотика Биод-5 и его лечебно-профилактическая эффективность для разных видов животных: автореф. ... докт. биол. наук: 03.00.23, 16.00.03 / Грязнева Татьяна Николаевна. – М., 2005. – 43 с.
57. Гужвинская, С.А. Поиск перспективных штаммов бифидобактерий и лактобактерий для разработки биопрепаратов / С.А. Гужвинская // «Ветеринария сегодня». – 2013. – № 4. – С. 40-44.
58. Данилевская, Н. В. Лекарственные дисбактериозы: причины и последствия. // Н. В. Данилевская, В. В. Субботин // Журнал «Ветеринар». – 2003. – № 1. С. 1-12.
59. Данилевская, Н.В. Особенности применения антибиотиков в ветеринарной практике / Н.В Данилевская // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2010. – № 3. – С. 37-41.
60. Джупина, С.И. Этиология и профилактика массовых желудочно-кишечных болезней телят / С.И. Джупина // Ветеринарная патология. – 2003. – № 2. – С. 28-30.
61. Доронин, Е.А. Лечебно-профилактические аспекты применения пробиотиков в ранний постнатальный период у телят: дис. ... канд. вет. наук.: 16.00.01 / Доронин Евгений Александрович. – Пермь, 2004. – 167 с.
62. Дубовец, К.Н. Инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*: обзор рекомендаций по антибактериальной терапии / К.Н. Дубовец // Клиническая инфектология и паразитология. – 2012. – № 2 (02). – С. 46-61.

63. Дубская, Е.И. Эффективность использования пробиотиков при выращивании уток на мясо / Е.И. Дубская // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2007. – Т. 1. – № 13-1. – С. 145-147.
64. Жаров, А.В. Роль иммунодефицитов в патологии животных / А.В. Жаров // Ветеринарная патология. – 2003. – № 3. – С. 7-12.
65. Забровская, А.В. Чувствительность к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных от сельскохозяйственных животных и из продукции животноводства / А.В. Забровская // VetPharma. – 2012. – № 5 (10). – С. 20-24.
66. Заздравных, М. И. Закономерности распространения колибактериоза телят, его рациональная профилактика и терапия с учетом экологических особенностей региона : автореф. ... канд. вет. наук: 16.00.03 / Заздравных, Михаил Ильич. – Новосибирск, 2004. – 18 с.
67. Золотухин, С.Н. Бактериофаги малоизученных энтеробактерий и перспективы их применения в ветеринарии / С.Н. Золотухин, Д.А. Васильев, А.С. Мелехин, Е.А. Бульканова, Н.А. Феоктистова, Е.Н. Пожарникова // Ветеринарная патология. – 2006. – № 3. – С. 79-84.
68. Евглевский, Д.А. Потенцирование лечебного действия модифицированных энрофлоксацина и линко-спектина при колисальмонеллезе телят / Д.А. Евглевский, Л.В. Коваленко, А.В. Бледнова, С.Н. Кретьова, К.В. Татарников // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – № 1. – С. 70-71.
69. Емельяненко, П.А. Энтеротоксины кишечных бактерий / П.А. Емельяненко // Ветеринария. – 2000. – № 2. – С. 25-27.
70. Ерина, Т. А. Микробиоценоз кишечника и иммунный статус новорожденных телят с разным морфофункциональным развитием и их коррекция.: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.02 / Ерина Татьяна Анатольевна. – Воронеж, 2015. – 156 с.

71. Иванова, Е.В. Антагонистическая активность бифидофлоры кишечного биотопа в норме и при дисбиозах / Е.В. Иванова, С.В. Гордеева, С.В. Андрищенко, Н.Б. Перунова, О.В. Бухарин // Медицинская наука и образование Урала. – 2009. – Т. 10. – № 3. – С. 12-13.

72. Иванов, А.В. Методические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению желудочно-кишечных болезней новорожденных телят / А.В. Иванов, К.Х. Папуниди, М.Я. Трemasов, Х.Н. Макаев, Г.Ш. Закирова, В.И. Степанов, Н.Н. Хазипов, С.И. Чурин, Б.В. Камалов, Ф.Г. Ахметов, Р.Н. Аглямков. – Казань, 2011. – 39 с.

73. Иванов, А.И. Мониторинг эпизоотической ситуации, диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при колибактериозе (эшерихиозе) телят / А.И. Иванов, Б.Б. Баймурзин // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2010. – № 4. – С. 24-31.

74. Иванов, А.И. Профилактика колибактериоза телят путем коррекции биохимического статуса / А.И. Иванов, И.Б. Баймурзин // Аграрный вестник Урала. – 2010. – № 3 (69). – С. 71-72.

75. Ивановский, А.А. Новый пробиотик для борьбы с диарейным синдромом у телят / А.А. Ивановский, О.Н. Лагунова, В.В. Зимирева, О.В. Белорыбкина // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2005. – № 7. – С. 131-133.

76. Илиеш, В.Д. Пробиотики – путь к качеству и безопасности продуктов питания / В.Д. Илиеш, М.М. Горячева // Свиноводство. – 2012. – № 6. – С. 25-27.

77. Ионичев, Д. С. Применение пробиотика Лактобифадол® в схемах лечения и профилактики желудочно-кишечных заболеваний телят: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.01, 06.02.02 / Ионичев Дмитрий Сергеевич. – М., 2014. – 198 с.

78. Исаев, В.В. Коррекция иммунодефицитов для профилактики желудочно-кишечных болезней новорожденных телят / В.В. Исаев, З.Я.

Косорлукова, Т.Д. Хрисанфова, О.В. Коробова, Г.И. Григорьева, А.А. Кузьминых, М.А. Кревский, Е.С. Зинина, В.Г. Малый // Ветеринарная патология. – 2005. – № 4. – С. 113-116.

79. Исаев, В.В. Способ профилактики желудочно-кишечных болезней телят с применением биологически активных веществ / В.В. Исаев, З.Я. Косорлукова, О.А. Бурова, О.В. Коробова, Т.Д. Хрисанфова // Ветеринарная патология. – 2008. – № 2. – С. 65-67

80. Инфекционные болезни животных / Б. Ф. Бессарабов, А. А. Вашутин, Е. С. Воронин и др.; Под ред. А. А. Сидорчука: Учебники и учеб.пособия для студентов высш. учеб. заведений. – М.: КолосС, 2007. – 671 с.

81. Казаков, В. И. Фармако-токсикологические свойства и применение левотила при колибактериозе телят: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.03, 16.00.04 / Казаков Владимир Иванович. – Краснодар, 2010. – 145 с.

82. Калимуллина, В.Р. Применение препарата «Хитозан» с ионами бора в животноводстве / В.Р. Калимуллина, Д.В. Нестеров, О.Г. Петрова // Аграрный вестник Урала. – 2013. – № 6 (112). – С. 9-11.

83. Каримов, М. М. Профилактическая эффективность пробиотика лаксубтил при колибактериозе телят: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.02 / Каримов Мунирджон Мухторович. – Душанбе, 2012. – 115 с.

84. Кашперова, Т.А. Конструирование пробиотиков на основе генетически модифицированных штаммов *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis*: автореф. ... канд. биол. наук: 16.00.03, 03.00.23 / Кашперова Тамара Артуровна. – Кольцово, 2005. – 25 с.

85. Кван, О.В. Влияние пробиотических препаратов на содержание токсичных элементов в теле лабораторных животных / О.В. Кван, Е.А. Русакова, А.Н. Сизенцов, В.Я. Катаев // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2014. – № 6 (167). – С. 64-66.

86. Климентова, Е.Г. Характеристика бактерий *Escherichia coli*, выделенных от животных с экспериментальным дисбактериозом / Е.Г. Климентова, Т.Г. Юдина, Г.М. Кулагина // Вестник ветеринарии. – 2013. – № 2 (65). – С. 9-12.

87. Ковалева, Е.Н. Создание биопрепарата на основе выделенных и изученных бактериофагов *Enterococcus Faecalis*: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.23, 03.00.06 / Ковалева Елена Николаевна. – Саратов, 2009. – 154 с.

88. Когденко, Н. В. Распространение и клиническое проявление колибактериоза телят в Краснодарском крае: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.03 / Когденко, Наталья Владимировна. – Краснодар, 2001. – 140 с.

89. Козловский, Ю.Е. Нормальная микрофлора желудочнокишечного тракта и ее роль в поддержании гомеостаза / Ю.Е. Козловский, А.Н. Овчарова, М.М. Кузнецова, В.А. Петрова, С.А. Пустовалов, О.С. Полевская, С.Н. Серебряков // Кролиководство и звероводство. – 2013. – № 2. – С. 27-30.

90. Козловский, Ю.Е. Сравнительная оценка эффективности действия пробиотических штаммов *E.coli* при экспериментальном дисбактериозе и токсикоинфекции / Ю.Е. Козловский, А.Н. Овчарова, В.А. Петрова, И.В. Плугина, С.А. Пустовалов, А.Ю. Петников, А.Д. Магомедова, Н.Ф. Чертович, Т.И. Хомякова // Достижения науки и техники АПК. – 2012. – № 4. – С. 64-66.

91. Компанченко, А.С. Колибактериоз (эшерихиоз) телят в Ростовской области: эпизоотология, диагностика, профилактика, меры борьбы: автореферат дис. ... канд. вет. наук: 16.00.03 / Компанченко Алексей Сергеевич. – Ставрополь, 2005. – 21 с.

92. Компанченко, А.С. Нозологический профиль, экологическая ниша и годовая динамика заболевания телят колибактериозом в Ростовской области / А.С. Компанченко, Л.А. Малышева // Вестник ветеринарии. – 2003. – № 2. – С. 3-7.

93. Конопаткин, А.А. Эпизоотология и инфекционные болезни сельскохозяйственных животных / А.А. Конопаткин, И.А. Бакулов, Я.В. Нуйкин, Б.Т. Артемов, Б.Ф. Бессарабов, Р.А. Кадымов, Э.М. Нымм, В.К. Паракин, В.И. Полтев, М.А. Сидоров, В.С. Слугин, В.А. Бусол, И.С. Бычков, В.А. Ведерников, А.А. Глушков, А.Н. Куриленко, А.К. Лихотин, П.П. Рахманин, Н.И. Рудиков: под редакцией проф. А.А. Конопаткина, рецензенты: Е.И. Буткин, профессор, Д.Д. Бутьянов, профессор. М.: Колос, 1984. – 544 с.

94. Коптев, В. Ю. Экспериментальное изучение энтеросорбента ЭСТ-1 при терапии и профилактике колибактериоза телят: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.03 / Коптев Вячеслав Юрьевич. – Новосибирск, 2001. –120 с.

95. Коткова, Н.В. Экспериментальная колиэнтеротоксемия, обусловленная шигаподобным токсином *Escherichia coli*: автореферат дис. ... канд. вет. наук: 16.00.03 / Коткова Наталья Валерьевна. – Краснодар, 2007. – 20 с.

96. Кочкаров, Р. Р. Бактерия *E.coli* – объект для трансформации плазмидной ДНК / Р. Р. Кочкаров, М. Г. Барсукова, Н. В. Васильев // *Young Science*. – 2014. – № 1. – С. 7-9.

97. Красная, Ю.В. Значение бактерий рода *Enterococcus* в жизнедеятельности человека / Ю.В. Красная, А.С. Нестеров, Н.И. Потатуркина-Нестерова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014.– № 6. – С. 1169.

98. Крапивина, Е.В. Иммунный статус телят под влиянием пробиотика провагена / Е.В.Крапивина, Д.В. Иванов, А.И. Феськов, Ю.Н. Федоров Ю.Н, А.И. Албулов, О.В. Буханцев, О.А. Богомолова // *Сельскохозяйственная биология*. – 2012 – № 4. – С. 78-82.

99. Крыжановская, Е.В. Биологически активные вещества в ветеринарии: автореф. ... докт. биол. наук: 03.00.23 / Крыжановская Елена Викторовна. – Щёлково, 2008. – 44 с.

100. Крысенко, Ю.Г., Изучение эффективности гипериммунной сыворотки при смешанных инфекциях крупного рогатого скота / Ю.Г. Крысенко, Н.А. Капачинских // Вестник Ижевской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – № 2 (35). – С. 33-35.

101. Кузьменко, А. М. Микробиоценоз кишечника и его коррекция при желудочно-кишечных заболеваниях новорожденных телят: автореф. ... канд. вет. наук: 06.02.02 / Кузьменко Александр Михайлович. – Благовещенск, 2011. – 20 с.

102. Латышев, С.Н. Особенности эпизоотического процесса сальмонеллеза и эшерихиоза ягнят: автореферат дис. ... канд. вет. наук: 16.00.03 / Латышев Сергей Николаевич. – Ставрополь, 2009. – 22 с.

103. Левахин, В. И. Пробиотики в животноводстве / В.И. Левахин, Ю.А. Ласыгина, А.В.Харламов, Л.Н.Ворошилова // Вестник мясного скотоводства. – 2013. – Т. 1. – № 79.– С. 7-10.

104. Ленченко, Е.М. Антигенная структура и патогенные свойства штаммов *E. coli*, выделенных при желудочно-кишечных болезнях животных / Е.М. Ленченко, А.Н. Моторыгин, Е.М. Плотникова // Ветеринария. – 2013. – № 2. – С. 21-25 с.

105. Леонтьев, Л.Б. Способ профилактики диарейных болезней новорожденных телят / Л.Б. Леонтьев, Г.П. Тихонова // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2012. – № 5. – С. 47-51.

106. Лукин, О.А. Морфологические особенности культуры колибактериоза / О.А. Лукин, М.О. Мартысюк // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2011.– № 2. – С. 31-35.

107. Луконина, Н. В. Применение препаратов лекарственных растений для лечения и профилактики колибактериоза новорожденных телят: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.03 / Луконина Наталья Викторовна. – Новосибирск, 2001. – 116 с.

108. Максимович, В.В. Эпизоотическая ситуация по инфекционным болезням молодняка крупного рогатого скота в республике Беларусь / В.В.

Максимович, С.Л. Гайсенко, Ю.А. Шашкова // Ученые записки учреждения образования "Витебская ордена "Знак почета" государственная академия ветеринарной медицины". – 2013. – Т. 49. – № 1-1. – С. 37-41.

109. Малахов, Ю.А. Специфическая профилактика эшерихиоза животных/Ю.А. Малахов, О.А. Тугаринов, М.К. Пирожков, Т.И. Исхакова// Ветеринария. – 1993. – № 8. – С. 5-7.

110. Малик, Н. И. Новые пробиотические препараты ветеринарного назначения: дис. ... докт. биол. наук: 16.00.03 / Малик Нина Ивановна. – М., 2002. – 402 с.

111. Манжурина, О.А. Совершенствование специфической профилактики желудочно-кишечных болезней у телят / О.А. Манжурина, А.А. Некрылов // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2009. – № 3. – С. 29-33.

112. Маннапова, Р.Т. Молочная сыворотка и пробиотик для коррекции биологических и повышения продуктивных показателей животных / Р.Т. Маннапова, И.М. Файзуллин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2010. – Т. 202. – С. 127-130.

113. Маркелова, Ю. Е. Эшерихиоз молодняка сельскохозяйственных животных: новые средства терапии / Ю. Е. Маркелова, Н. В. Васильев // В сборнике: Актуальные вопросы ветеринарной и зоотехнической науки и практики: Международная научно-практическая Интернет-конференция. – Ставрополь, 2015. – С. 30-33.

114. Мелихов, С.В. Применение комплексных антибактериальных репаратов в птицеводстве и животноводстве / С.В. Мелихов, В.Н. Родионов // Ветеринария Кубани. – 2012. – № 6. – С. 6-8.

115. Миронова, А.А. Состояние кислотно-основного равновесия плазмы крови у телят при колибактериозе / А.А. Миронова, С.Н.

Карташов, Ю.В. Нешумаева // Ветеринарная патология. – 2011. – № 1-2. – С. 47-49.

116. Митин, А.Н. Обмен веществ и энергии у молодняка чернопестрого голштинизированного скота при включении в их рацион пробиотика: автореф. дис. ... канд. биол. наук.: 03.03.01 / Митин, Александр Николаевич. – Орел, 2010. – 19 с.

117. Михайлова, Н.М. Биологические свойства новых изолятов *Bacillus subtilis* / Н.М. Михайлова, Л.П. Блинкова, А.Г. Гатауллин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 4. – С. 41-46.

118. Михайлова, О. Н. Теоретические и практические аспекты профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний телят раннего постнатального периода: автореф. ... канд. вет. наук: 06.02.02 / Михайлова Олеся Николаевна. – Курск, 2013. – 19 с.

119. Мищенко, В.А. Структура заболеваний пищеварительной системы новорожденных телят / В.А. Мищенко, Д.К. Павлов, В.В. Думова, Т.Б. Никешина, А.П. Пономарев, А.В. Кононов, С.В. Левченко // Ветеринария Кубани. – 2008. – № 5. – С. 22-23.

120. Моторыгин, А.В. Характеристика методов биологического тестирования токсинов *Escherichia coli* / А.В. Моторыгин // Ветеринария. – 2011. – № 5. – С. 30-32.

121. Моторыгин, А.В. Этиологическая структура, морфофункциональная характеристика эшерихиоза телят: автореферат дис. ... канд. вет. наук: 06.02.02 / Моторыгин Антон Валерьевич. – М., 2011. – 23 с.

122. Мусаева, М.Н. Этиология гастроэнтеритов новорожденных телят в республике Дагестан / М.Н. Мусаева, Н.Р. Будулов, С.А. Жидков // Ветеринарная патология. – 2008. – № 3. – С. 64-67.

123. Неустроев, М.П. Бактерицидное действие штаммов бактерий *Bacillus subtilis* к возбудителям лептоспироза / М.П. Неустроев, Н.П.

Тарабукина, А.М. Степанова, С.И. Парникова, С.Г. Петрова, А.Д. Жирков, У.Н. Романова, Л.И. Иванова // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2015. – № 4. – С. 63-65.

124. Неустроев, М.П. Изучение токсичности пробиотика из штаммов *Vacillus subtilis* на белых мышах / М.П. Неустроев, Н.П. Тарабукина, А.М. Степанова, А.Н. Мурашев // В книге: Новые материалы и технологии в условиях Арктики. Материалы международного симпозиума. Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова. – 2014. – С. 118-123.

125. Нешумаева, Ю.В. Патогенез и совершенствование лечебных мероприятий при колибактериозе телят: автореферат дис. ... канд. вет. наук: 06.02.02 / Нешумаева Юлия Викторовна. – Новочеркасск, 2013. – 23 с.

126. Нижегородов, М. Ю. Фармако-токсикологическая оценка и эффективность тилоколина при лечении колибактериоза телят: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.04 / Нижегородов Максим Юрьевич. – Воронеж, 2009. – 140 с.

127. Николаева, О.Н. Эффективность применения фитопробиотиков и полисоли микроэлементов для профилактики желудочно-кишечных заболеваний молодняка сельскохозяйственных животных / О.Н. Николаева, М.Л. Мюристая, А.В. Андреева // Успехи современного естествознания. – 2007.– № 12. – С. 227-228.

128. Ноздрин, А. Г. Фармакологические аспекты применения пробиотиков новорожденным телятам.: автореф. ... канд. вет. наук: 16.00.04 / Ноздрин Александр Григорьевич. – Троицк. – 2000. – 18 с

129. Носова, Е.С. Энтерогемморагические штаммы *Escherichia coli*: биологические свойства, эпидемиологическая характеристика, методы лабораторной диагностики / Е.С. Носова, Л.П. Титов // Здоровохранение. – 2011. – № 12. – С. 41– 46.

130. Нуржанов, Б. С. Роль и эффективность использования сорбирующих препаратов в кормлении мясного скота / Б. С. Нуржанов, К. Г. Логачев, Н. Н. Сутягин // Вестник мясного скотоводства. – 2010. – Т. 4. – № 63. – С. 125-130.

131. Овод, А.С. Направленное формирование бактериоценоза кишечника / А.С. Овод // Ветеринария. – 2003. – № 2. – С. 23-26.

132. Ожередова, Н.А. Влияние ассоциаций пробиотических бактерий на гематологические и биохимические показатели крови у телят / Н.А. Ожередова, Н.В. Васильев // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета [Электронный ресурс]. – 2017. – № 126(02). Режим доступа: <http://ej.kubagro.ru/2017/02/pdf/16.pdf>

133. Ожередова, Н.А. Этиология ассоциативных острых кишечных инфекций / Н.А. Ожередова, А.Н. Кононов, В.И. Заерко, А.Н. Гюнтер // Вестник Ветеринарии. – 2012. – № 63. – С.66-68.

134. Оптимизация микробиоценозов среды обитания животных путем направленного изменения микробных экосистем с использованием пробиотиков: Рекомендации / Г.А. Ноздрин, А.Б. Иванова, А.Г. Ноздрин. – Новосибирск, 2003. – 52 с.

135. Оришак, Е.А. Сравнительная характеристика антибиотикорезистентности некоторых представителей микробиоты кишечника и пробиотических штаммов / Е.А. Оришак, В.С. Щеглов, Л.Ю. Нилова // Проблемы медицинской микологии. – 2013. – Т. 15. – № 4. – С. 74-80.

136. Оробец, В.А. Терапевтическая эффективность дитрима / В.А. Оробец // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. – 2004. – Т. 2. – № 2-2. – С. 89-92.

137. Осипова, И. Г. К вопросу разработки стандартов качества на иммунологические лекарственные средства – пробиотики / И. Г. Осипова,

В. Ф. Евлашкина, И. В. Сакаева, Е. И. Саканян // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения . – 2013. – № 3.– С. 55-59.

138. Острикова, Э.Е. Влияние пробиотиков на становление кишечного биоценоза у поросят-сосунов / Э.Е. Острикова // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2011. – № 74. – С. 695-707.

139. Панин, А.Н., Пробиотики – неотъемлемый компонент рационального кормления животных / А.Н. Панин, Н.И. Малик // Ветеринария. – 2006. – № 7. – С. 3-6.

140. Панин, А.Н. Пробиотики в животноводстве - состояние и перспективы / А.Н. Панин, Н.И. Малик, О.С. Илаев // Ветеринария. – 2012. – № 3. – С. 3-8.

141. Панин, А.Н. Современный подход к регуляции безопасности пробиотиков / А.Н. Панин, Н.И. Малик, О.С. Илаев, Е.В. Малик, И.А. Гулейчик, Н.А. Чупахина // Ветеринария. – 2011. – № 1. – С. 41-43.

142. Панин, В. А. Применение препарата «Бифидогенная добавка «Ветелакт» для лечения и профилактики дисбактериозов у телят: дисс. ... канд. вет. наук:16.00.02, 16.00.03 / Панин Владислав Александрович. – М., 2003. – 162 с.

143. Падейская, Е. Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5нитрофурана: значение для клинической практики / Е. Н. Падейская // Инфекции и антимикробная терапия. – 2005. – № 6(1). – С. 24-31.

144. Петраков, Е. С. Становление микробиоценоза кишечника, показатели крови и неспецифическая резистентность у телят при использовании новых пробиотических штаммов лактобацилл: автореф. дис. ... канд. биол. наук. : 03.03.01 / Петраков Евгений Сергеевич. – Боровск, 2010. – 29 с.

145. Петрунина, Ю.Ю. Мясная продуктивность и качество продукции бычков при скармливании пробиотиков / Ю.Ю. Петрунина, И.А. Бабичева, Л.Н. Ворошилова // Вестник мясного скотоводства. – 2013. – Т. 1. – № 79. – С. 113-116.

146. Петрухин, М. А. Колибактериоз телят в верхнем Приамурье / М.А. Петрухин, Н.Н. Шульга, Д.А. Желябовская // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2012. – № 12. – С. 113-117.

147. Пирожков, М.К. Диагностика, специфическая профилактика и лечение при бактериальных болезнях животных / М.К. Пирожков, С.В. Ленев, Е.В. Викторова, С.А. Стрельченко, Л.И. Тихонов, О.Д. Скляр // Ветеринария. – 2011. – № 1. – С. 24-27.

148. Раицкая, В.И. Диагностика и оптимизация лечебно-профилактических мероприятий при колибактериозе молодняка животных / В.И. Раицкая, В.М. Севастьянова, Н.А. Шкиль, Н.Н. Шкиль, О.В. Распутина. – Абакан, 2008. – 127 с.

149. Ратнер, В.А. Что содержит полный геном *Escherichia coli*? / В.А. Ратнер // Информационный Вестник ВОГиС. – 2002. – № 18. – С. 1-9.

150. Рогожина, Т.Н. Пробиотические культуры и биологически активные белки молока: новый функциональный комплексный компонент / Т.Н. Рогожина, В.И. Ганина, Г.С. Комолова // Молочная промышленность. – 2012. – № 5. – С. 30-31.

151. Ряпис, Л.А. Характеристика штаммов *Escherichia coli* O157:H7, изолированных на территориях Центрального Федерального округа / Л.А. Ряпис, Н.Н. Филатов, Н.Я. Салова, Е. В. Сизых, А.Н. Герасимов, Э.А. Светоч, Ю.Г. Степаншин, В.А. Баннов, Б.В. Ерусланов, В.Н. Борзенков, М.В. Храмов, В.В. Гусев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 1. – С. 7-11.

152. Самбуров, Н.В. Молозиво коров его состав и биологические свойства / Н.В. Самбуров, И.Л. Палаус // Вестник Курской

государственной сельскохозяйственной академии. – 2014. – № 4. – С. 59-61.

153. Сатторов, Н. Р. Разработка технологии производства пробиотиков на основе *Bacillus subtilis* и их эффективность при инфекционных энтеритах телят: дисс. ... докт. биол. наук: 06.02.02 / Сатторов Носирчон Расулович. – Казань, 2013. – 261 с.

154. Сафонов, Г.А., Пробиотики как фактор, стабилизирующий здоровье животных / Г.А. Сафонов, Т.А. Калинина, В.П. Романов // Ветеринария. – 1992. – № 7-8. – С. 3-4.

155. Сафонова Н.А. Чувствительность и резистентность *Escherichia coli*, выделенных от животных, к антимикробным препаратам / Н.А. Сафонова, А.А. Балбуцкая, В.Н. Скворцов, Д.В. Юрин, В.В. Маханев // Ветеринарная патология. – 2010. – № 2. – С. 45-47.

156. Сашнина, Л.Ю. Формирование резистентности и восстановление чувствительности бактерий к комплексному антимикробному препарату диоксинон / Л.Ю. Сашнина // Достижения науки и техники АПК. – 2012. – № 1. – С. 54-56.

157. Светоч, Э.А. Антимикробная активность бактериоцина S760, продуцируемого штаммом *Enterococcus faecium* LWP760 / Э.А. Светоч, Б.В. Ерусланов, В.П. Левчук, Е.В. Мицевич, И.П. Мицевич, Ю.Н. Ковалев, Н.К. Фурсова, М.Г. Теймуразов, Ю.Г. Степаншин, Л.И. Володина, И.А. Дятлов // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – Т. 56. – № 1-2. – С. 3-9.

158. Севастьянова, В.М. Комплексный подход в лечении новорожденного молодняка крупного рогатого скота / В.М. Севастьянова, В.И. Раицкая // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2009. – № 9. – С. 126-128.

159. Сеин, О. Б. Нанокapsулированные пробиотики, практические аспекты применения в животноводстве и ветеринарной медицине / О.Б. Сеин, Д.В. Трубников, А.А. Кролевец, В.А. Челноков, К.А. Толмачев, А.Г.

Николаенко // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – № 3. – С. 57-59.

160. Селизарова, Н.О. Антибиотики, нарушающие синтез макромолекул / Н.О. Селизарова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2. – № 1. – С. 70-78.

161. Семёнов, А. В. Характеристика антагонистической активности бактерий при межмикробных взаимодействиях: дисс. ... канд. биол. наук: 03.00.07 / Семёнов Александр Васильевич. – Оренбург, 2009. – 21 с.

162. Сетдеков, Р.А. Иммунологические показатели новорожденных телят в неблагополучных по факторным инфекциям хозяйствах / Р.А. Сетдеков, Р.Х. Юсупов, Г.Р. Юсупова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2013. – Т. 213. – С. 251-256.

163. Сетдеков, Р.А. Испытание иммуногенной активности субъединичной вакцины против колибактериоза телят и поросят в производственных условиях / Р.А. Сетдеков // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2015. – Т. 221. – № 1. – С. 199-201.

164. Скопичев, В.Г. Минеральный состав фракций молозива высокопродуктивных коров / В.Г. Скопичев, А.А. Карпенко // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2011. – № 2. – С. 48-49.

165. Скориков, А.В. Распространение и этиологическая структура эшерихиоза в Краснодарском крае / А.В. Скориков, В.Н. Шевкопляс, В.И. Терехов, А.Ф. Дмитриев // Вестник ветеринарии. – 2004. – № 2 (29). – С. 14-17.

166. Скориков, А.В. Эффективность использования пребиотического средства в профилактике острых кишечных заболеваний у телят и поросят / А.В. Скориков, В.Н. Псиола, В.И. Терехов // Ветеринария Кубани. – 2015. – № 2. – С. 8-11.

167. Смирнов, А.В. Место нитрофуранов в современной терапии инфекций мочевых путей / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2006. – Т. 10. – № 4. – С. 103-113.
168. Смоленцев, С. Влияние иммуностимуляторов в сочетании с минеральными элементами на молочную продуктивность коров и сохранность молодняка / С. Смоленцев // Молочное и мясное скотоводство. – 2011. – № 8. – С. 24-25.
169. Соколенко, Г.Г. Пробиотики в рациональном кормлении животных / Г.Г. Соколенко, Б.П. Лазарев, С.В. Миньченко // Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК – продукты здорового питания. – 2015. – № 1 (5). – С. 72-78.
170. Старовойтова, С.А. Пробиотики на основе трансгенных микроорганизмов / С.А. Старовойтова, О.И. Скроцкая // *Biotechnologia Acta*. – 2013. – Т. 6. – № 1. – С. 34-45.
171. Страздиньш, В. Опыт применения производных нитрофурана / В. Страздиньш // Рецепт. – 2006. – № 3 (47). – С. 100-104.
172. Субботин, В.В. Основные элементы профилактики желудочно-кишечной патологии новорожденных животных / В.В. Субботин, М.А. Сидоров // Ветеринария. – 2004. – №1. – С. 3-6.
173. Субботин, В.В. Становление нормального микробиоценоза в постнатальном периоде у домашних животных / В.В. Субботин // Материалы первого съезда фармакологов России. – 2007. – С. 570-575.
174. Сухарев, Ю. С. Идентификация термостабильного энтеротоксина *Escherichia coli* при колибактериозе телят / Ю. С. Сухарев // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Медицина. – 2011. – Вип. 2, т. 1. – С. 114–119.
175. Тараканов, Б.В. Влияние продуцента микроцина типа В на телят / Б.В. Тараканов, Т.А. Николичева, В.В. Алёшин, Н.М. Комкова // Ветеринария. – 2005. – № 6. – С. 20-23.

176. Тараканов, Б. В. Механизмы действия пробиотиков на микрофлору пищеварительного тракта и организм животных / Б.В. Тараканов // Ветеринария. – 2000. – № 1. – С. 42-54.
177. Тармакова, С. С. Антагонистическая активность бифидобактерий и фитобактериальных средств / С.С. Тармакова, Л.А. Цыбикова, Э.С. Николаева // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – № 4. – С. 198-200.
178. Терехов, В. И. Этиопатогенетическая фармакотерапия смешанной кишечной инфекции у новорожденных телят: дис. ... доктора биол. наук: 16.00.04 / Терехов Владимир Иванович. – Краснодар, 2000. – 304 с.
179. Тищенко, А. С. Влияние адьювантов на иммуногенные свойства эшерихиозного анатоксина: автореферат дис. ... канд. вет. наук: 06.02.02 / Тищенко Александр Сергеевич. – Краснодар, 2011. – 26 с.
180. Томчук, В.А. Энтеросорбенты, их свойства и применение / В.А. Томчук // Биология животных. – 2014. – Т. 16. – № 1. – С. 148-159.
181. Топурия, Л.Ю. Профилактика болезней новорожденных телят / Л.Ю. Топурия, Г.М. Топурия // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2007. – № 16-1. – С. 82-84.
182. Тугаринов, О. А. Средства и методы специфической профилактики, лечения и диагностики эшерихиоза животных: дис. ... докт. биол. наук: 16.00.03 / Тугаринов Олег Алексеевич. – М., 1998. – 416 с.
183. Туребаева, Г.О. Дисбактериоз кишечника у больных шигеллезами / Г.О. Туребаева, С.В. Булова, Р.Б. Такоева, В.И. Лучшев // Лечебное дело. – 2005. – № 3. – С. 16-21., Хурай, Р.Я. Дисбактериоз животных / Р.Я. Хурай, Т.В. Марченко // Ветеринария Кубани. – 2010. – № 6. – С. 10-11.
184. Ушакова, Н.А. Новое поколение пробиотических препаратов кормового назначения / Н.А. Ушакова, Р.В. Некрасов, В.Г. Правдин, Л.З. Кравцова, О.И. Бобровская, Д.С. Павлов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1-1. – С. 184-192.

185. Файзуллин, И.М. Пробиотик и прополис для повышения уровня витаминов в молоке коров / И.М. Файзуллин, Р.Т. Маннапова // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2011. – № 3. – С. 40-45.

186. Хайруллов, Р. Г. Применение пробиотика «Спас» для профилактики и лечения желудочно-кишечных болезней: автореф. дис. ... канд. биол. наук. : 16.00.04 / Хайруллов Руслан Гакилевич. – Казань, 2007. – 23 с.

187. Хамаганова, И.В. Витаминсинтезирующая способность бифидобактерий / И.В. Хамаганова, Н.А. Замбалова, Н.Ю. Потапчук // Вестник ВСГУТУ. – 2014. – № 4. С. – 62-66.

188. Хамагаева, И.С. Перспективы использования пробиотических микроорганизмов в современной биотехнологии / И.С. Хамагаева // Вестник ВСГУТУ. – 2014. – № 5. – С. 111-116.

189. Хурай, Р.Я. Дисбактериоз животных / Р.Я. Хурай, Т.В. Марченко // Ветеринария Кубани. – 2010. – № 6. – С. 10-11.

190. Циркунов, В. М. Эшерихиозы в современных условиях / В.М. Циркунов, Н.В. Пронько, Т.В. Якусевич // Здоровоохранение. – 2012. – № 5. – С. 36-40.

191. Челноков, В. А. Физиологический статус молодняка крупного рогатого скота после применения микрокапсулированного препарата, включающего пробиотик и селен: автореф. дис. ... канд. биол. наук.: 03.03.01 / Челноков Виктор Анатольевич. – Курск, 2013. – 18 с.

192. Черновская, А. А. Фармако -токсикологические свойства салура и его применение при эшерихиозах и гастроэнтеритах телят и поросят: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.04 / Черновская, Анна Александровна. – Краснодар, 2009. – 27 с.

193. Чулков А. К. Химотерапия и химиопрофилактика колибактериоза новорожденных телят: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.04 / Чулков Алексей Константинович. – М., 1984. – 138 с.

194. Чулков, Н. В. Совершенствование специфической профилактики колибактериоза телят с использованием бивалентных вакцины и гипериммунной сыворотки, изготовленных на основе аттенуированных адгезивных штаммов E.coli: автореферат дис. ... канд. вет. наук: 16.00.03 / Чулков Николай Владимирович. – Новосибирск, 2004. – 26 с.

195. Шабунин, С.В. Фармако-токсикологическая оценка и эффективность тилоколина при колибактериозе и сальмонеллезе телят / С.В. Шабунин, Г.А. Востроилова, В.И. Беляев, Ю.Н. Алёхин, Л.Ю. Сашнина, С.Н. Кабицкий, М.Ю. Нижегородов // Ветеринария. – 2010. – № 1. – С. 48-52.

196. Шайбел, А.Я. Антимикробная активность пробиотика на основе бацилл / А.Я. Шайбел, Ш. Минх, Т.Н. Грязнева, А.Н. Руденко // Прикладная микробиология. – 2013. – № 1 (1). – С. 46-51.

197. Шапошников, А.А. Микро и наноструктурные природные энтеросорбенты: строение, свойства и действие на живые системы / А.А. Шапошников, Ю.В. Фурман, Н.Г. Габрук, А.М. Бронникова, А.И. Везенцев, Н.А. Воловичева // Социальная политика и социология. – 2011. – № 10 (76). – С. 294-303.

198. Шахов, А.Г. Иммунный статус телят при диарейном синдроме инфекционной этиологии / А.Г. Шахов, Ю.Н., Масьянов, Л.Ю. Сашнина, А.И. Золотарёв // Ветеринарная патология. – 2010. – № 1. – С. 35-39.

199. Шахов, А.Г. Методические рекомендации по оценке и коррекции иммунного статуса животных: методические рекомендации / А.Г. Шахов, Ю.Н. Масьянов, Рецкий М.И., Бригадиров Ю.Н., А.И. Ануфриев, В.И. Беляев, А.И. Золотарев, Г.Н. Близнецова, В.С. Бузлама, С.М. Сулейманов, Ю.Н. Федоров, Е.В. Борзенко, А.Ю. Ханис, Т.В. Борзенко, Б.Т. Артемов, Л.И. Ефанова, О.А. Манжурина, А.Н. Панин, Ю.А. Макаров, И.М. Донник и др. – М.: Издательство Истоки, 2005. – 115 с.

200. Шевченко, А.А. Диагностика эшерихиоза животных / А.А. Шевченко, О. Ю. Черных, Л.В. Шевченко, Г.А. Джаилиди, Д.Ю. Зеркалев,

А.Р. Литвинова, Т.В. Левченко, А.В. Скориков, Е.В. Якубенко // Краснодар. – 2013. – 23 с.

201. Шевченко, А. И. Влияние скармливания содержимого рубца коров, пробиотиков и их комплекса с адсорбентом, на углеводно-жировой обмен и физиологический статус телят-молочников: автореф. дис. ... канд. биол. наук. : 03.03.01 / Шевченко Александр Иванович. – Белгород, 2006.– 18 с.

202. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. т.3. Пробиотики и функциональное питание. / Б. А. Шендеров. – М.: Грант, 2001. – 288 с.

203. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. – М.: Делипринт, 2008. – 320 с.

204. Шкиль, Н.Н. Комплексная оценка препарата Энтеровис при желудочно-кишечных болезнях телят / Н.Н. Шкиль // Достижения науки и техники АПК. – 2011. – № 7. – С. 60-62.

205. Шульга, Н.Н. Некоторые аспекты формирования колострального иммунитета у новорожденных животных / Н.Н. Шульга, М.А. Петрухин, Д.А. Желябовская // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2012. – № 8. – С. 136-139.

206. Шульпекова, Ю.О. Кишечные бактерии, пробиотики и перспективы их применения для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта / Ю.О. Шульпекова // Фарматека. –2008. – № 2. – С. 46-52.

207. Шпонько, Ю. Б. Этиологические факторы, профилактика и терапия диарей телят и поросят в Краснодарском крае: автореферат дис. ...канд. вет. наук: 16.00.01, 16.00.03 / Шпонько Юрий Борисович. – Воронеж, 2007. – 24 с.

208. Юринова, Г.В. Нарушения симбиотических взаимоотношений макроорганизм - микробиота и методы их коррекции (обзор) / Г.В. Юринова, С.М. Попкова, С.И. Лещук // Известия Иркутского

государственного университета. Серия: Биология. Экология. – 2008. – Т. 1. – № 2. – С. 97-101.

209. Яшин, А.В. Комплексный метод лечения диареи телят с использованием средств фитотерапии / А.В. Яшин, П.С. Киселенко // Международный вестник ветеринарии. – 2014. – № 1. – С. 12-15.

210. Aarestrup, F. M. Veterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin / F. M. Aarestrup // Basic Clin Pharmacol Toxicol. – 2005. – Vol. 96. – № 4. – P. 271-281.

211. Aheiev, V.O. Influence of probiotic drugs BPS-44 and BPS-L on the acid-base balance in the calf blood / V.O. Aheiev, H.M. Diachenko, S.V. Derev'ianko, L.V. Bozhok // Mikrobiol Z. – 2010. – Vol. 72. – № 1. – P. 24-28.

212. Aktan, I. Characterisation of attaching-effacing Escherichia coli isolated from animals at slaughter in England and Wales / I. Aktan, K. A. Sprigings, R. M. La Ragione, L. M. Faulkner, G. A. Paiba, M. J. Woodward // Vet Microbiol. – 2004. – V. 19. – Is. 102. – P. 43-53.

213. Al-Saiady, M.Y. Effect of Probiotic Bacteria on Immunoglobulin G Concentration and Other Blood Components of Newborn Calves / M.Y. Al-Saiady // Journal of Animal and Veterinary Advances. – 2010. – Vol. 9. – № 3. – P. 604-609.

214. Alexa, P. Faecal shedding of verotoxigenic Escherichia coli in cattle in the Czech Republic / P. Alexa, L. Konstantinova, Z. Sramkova-Zajacova // Veter. Med. – 2011. – Vol. 56. – № 4. – P. 149-155.

215. Ashraf, R. Immune system stimulation by probiotic microorganisms / R. Ashraf, N.P. Shah // Crit Rev Food Sci Nutr. – 2014. – Vol. 54. – № 7. – P. 938-956.

216. Bailey, M. The postnatal development of the mucosal immune system and mucosal tolerance in domestic animals / M. Bailey, K. Haverson // Vet. Res. – 2006. – № 37. – P. 443-453.

217. Baines, D. Aflatoxin, fumonisin and shiga toxin-producing Escherichia coli infections in calves and the effectiveness of

Celmanax®/Dairyman's Choice™ applications to eliminate morbidity and mortality losses / D. Baines, M. Sumarah, G. Kuldau, J. Juba, A. Mazza, L. Masson // *Toxins*. – 2013. – Vol. 5. – P. 1872-1895.

218. Baird-Parker, A.C. The staphylococci: an introduction / A.C. Baird-Parker // *Journal of Applied Bacteriology*. – 1990. – P. 1–8.

219. Baffoni, L. Identification of species belonging to the Bifidobacterium genus by PCR-RFLP analysis of a hsp60 gene fragment / L. Baffoni, V. Stenico, E. Strahsburger, F. Gaggia, D. Di Gioia, M. Modesto, P. Mattarelli, B. Biavati // *BMC Microbiology*. – 2013. – Vol. 13. – P.149.

220. Bayatkouhsar, J. Effects of supplementation of lactic acid bacteria on growth performance, blood metabolites and fecal coliform and lactobacilli of young dairy calves / J. Bayatkouhsar, A.M. Tahmasebi, A. A. Naserian, R. R. Mokarram, R. Valizadeh // *Anim Feed Sci Technol*. – 2013. – Vol. 186. – P. 1-11.

221. Berdy, J. Bioactive Microbial Metabolites: A Personal View / J. Bérdy // *J. Antibiot*. –2005. – Vol. 58. – №1. – P. 1–26.

222. Berg, H. C. E. coli in motion / H. C. Berg. – New York: Springer-Verlag, 2004. – 133 p.

223. Berg, R.D. The indigenous gastrointestinal microflora / R.D. Berg // *Trends Microbiol*. – 1996. – Vol. 4. – № 11. – P. 430-435.

224. Brashears, M.M. Prevalence of Escherichia coli O157:H7 and performance by beef feedlot cattle given lactobacillus direct-fed microbials / M.M. Brashears, M.L. Galyean, G.H. Loneragan, J.E. Mann, K. Killinger-Mann // *J Food Prot*. – 2003. – Vol. 66. – P. 748-754.

225. Britton, R. A. Probiotics and Gastrointestinal Infections / R. A. Britton, J. Versalovic // *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 2008. – 10 p.

226. Bunesova, V. Bifidobacteria from the gastrointestinal tract of animals: differences and similarities / V. Bunesova, E. Vlkova, V. Rada, J. Killer, S. Musilova // *Benef Microbes*. – 2014. – Vol. 5. – № 4. – P. 377-388.

227. Callaway, T. R. Probiotics, prebiotics and competitive exclusion for prophylaxis against bacterial disease / T.R. Callaway , T.S. Edrington, R.C. Anderson, R.B. Harvey , K.J. Genovese, C.N. Kennedy, D.W. Venn, D.J. Nisbet // *Anim Health Res Rev.* – 2008. – № 9 (2):2. – P. 17-25.
228. Caprioli, A. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission / A. Caprioli, S. Morabito, H. Brugère, E. Oswald // *Vet. Res.* – 2005. – Vol. 36. – P. 289-311.
229. Carey, C.M. Lactic acid bacteria and bifidobacteria attenuate the proinflammatory response in intestinal epithelial cells induced by *Salmonella enterica* serovar Typhimurium / C.M. Carey, M. Kostrzynska // *Can J Microbiol.* – 2013. – Vol. 59. – № 1. P. 9-17.
230. Catry, B. Antimicrobial resistance in livestock / B. Catry, H. Laevens, L. A. Devriese, G. Opsomer, A. De Kruif // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 26. – № 2. – P. 81-93.
231. Chapman, C. M. C. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? / C. M. C. Chapman, G. R. Gibson, I. Rowland // *European Journal of Nutrition.* – 2011. – Vol. 50. – № 1. – P. 1-17.
232. Chart, H. Toxigenic *Escherichia coli* / H. Chart // *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement.* – 1998. – V. 84. – P. 77-86.
233. Chaucheyras-Durand, F. Probiotics in animal nutrition and health / F. Chaucheyras-Durand, H. Durand // *Benef Microbes.* – 2010. – Vol. 1. – P. 3-9.
234. Cho, S. Prevalence and characterization of *Escherichia Coli* O157 isolates from Minnesota dairy farms and county fairs / S. Cho, J.B. Bender, F. Diez-Gonzalez, C.P. Fossler, C.W. Hedberg, J.B. Kaneene, P.L. Ruegg, L.D. Warnick, S.J. Wells // *J Food Prot.* – 2006. – Vol. 69. – P. 252-259.
235. Clancy, R. Immunobiotics and the probiotic evolution / R. Clancy // *FEMS Immunology and Medical Microbiology.* – 2003. – Vol. 38. – P. 9-12.
236. Clark, J.R. Bacteriophages and biotechnology: vaccines, gene therapy and antibacterials / J.R. Clark, J.B. March // *Trends Biotechnol.* – 2006. – Vol. 24. – № 5. – P. 212-218.

237. Cleveland, J. Bacteriocins: safe, natural antimicrobials for food preservation / J. Cleveland, T.J. Montville, I.F. Nes, M.L. Chikindas // *Int. J. Food Microbiol.* – 2002. – Vol. 71. – № 1. – P. 1-20.
238. Constable, P.D. Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea. / P.D. Constable // *J Vet Intern Med.* – 2004. – Vol. 18. – P. 8-17.
239. Cray, JR. W. C. Experimental Infection of Calves and Adult Cattle with *Escherichia coli* O157:H7 / W. C. Cray, JR., H. W. Moon // *Applied and environmental microbiology.* – 1995. – Vol. 61. – № 4. – P. 1586-1590.
240. Cursino, L. Recent updated aspects of colicins of Enterobacteriaceae / L. Cursino, J. Šmarda, E. Chartone-Souza, A. M.A. Nascimento // *Brazilian Journal of Microbiology.* – 2002. – Vol. 33. – P. 185-195.
241. Davies, J. Bacterial resistance to aminoglycoside antibiotics / J. Davies, G. D. Wright // *Trends in Microbiology.* – 1997. – V. 5.– Is. 6. – P. 234-240.
242. Devriese, L.A. Enterococcal and streptococcal species isolated from faeces of calves, young cattle and dairy cows. / L.A. Devriese, L. Laurier, P. De Herdt, F. Haesebrouck // *J. Appl. Bacteriol.* – 1992. – Vol. 72. –№1. – P. 29-31.
243. Didari, T. A systematic review of the safety of probiotics / T. Didari, S. Solki, S. Mozaffari, S. Nikfar, M. Abdollahi // *Expert Opin Drug Saf.* – 2014. – Vol. 13. – № 2. – P. 227-239.
244. Dobrindt, U. Analysis of genome plasticity in pathogenic and commensal *Escherichia coli* isolates by use of DNA arrays / U. Dobrindt, F. Agerer, K. Michaelis, A. Janka, C. Buchrieser, M. Samuelson, C. Svanborg, G. Gottschalk, H. Karch, and J. Hacker // *Journal of bacteriology.* – 2003. – P. 1831-1840.
245. Donskey, C.J. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. / C.J. Donskey // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. –Vol. 39. – № 2. – P. 219-226.

246. Durso, M. L. Molecular serotyping of *Escherichia coli* O26:H11 /L. M. Durso, J. Bono, James E Keen // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2005. – Vol. 71. – № 8. – P. 4941-4944.
247. Duse, A. Risk factors for antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* from preweaned dairy calves / A. Duse, K.P. Waller, U. Emanuelson, H.E. Unnerstad, Y. Persson, B. Bengtsson // *J Dairy Sci*. – 2015. – Vol. 98. – №1. – P. 500-516.
248. Ellis-Iversen, J. Farm practices to control *E. coli* O157 in young cattle - A randomised controlled trial / J. Ellis-Iversen, R. P. Smith, S. Van Winden, G. A. Paiba, E. Watson, L. C. Snow, A. J.C. Cook // *Vet. Res*. – 2008. – Vol. 39. – P. 1-3.
249. Elsner, H.A. Virulence factors of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* blood culture isolates / H.A. Elsner, I. Sobottka, D. Mack, R. Laufs, M. Claussen, R. Wirth // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2000. – V. 19. – № 1. – P. 39-42.
250. Eriksson, E. Verotoxinogenic *Escherichia coli* O157:H7 in Swedish Cattle and Pigs: Doctoral Thesis / Erik Eriksson. – Uppsala, 2010. – 92 p.
251. Gaggia, F. Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production / F. Gaggia, P. Mattarelli, B. Biavati // *International Journal of Food Microbiology*. – 2010. – Vol. 141. – P. 15-28.
252. Gavrovic, M. Investigation of the sensitivity of *E. coli* strains isolated from domestic animals to antibiotics and hemiotherapeutics in Vitro / M. Gavrovic, R. Asanin, D. Misic, M. Jezdimirovic, M. Zutic // *Acta Veterinaria*. – 2011. – Vol. 61. – № 1. – P. 21-31.
253. Gebregiorgis, A. Characterization of *Escherichia coli* isolated from calf diarrhea in and around Kombolcha, South Wollo, Amhara Region, Ethiopia / A. Gebregiorgis, T. S. Tessema // *Trop Anim Health Prod*. – 2015. – P 1-9.
254. Gibson, G.R. Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections / G.R. Gibson, A.L. McCartney, R.A. Rastall // *British Journal of Nutrition*. – 2005. – Vol. 93. – P. 31-34.

255. Gilmore, M. S. Genetic structure of the *Enterococcus faecalis* plasmid pADi-encoded Cytolytic toxin system and its relationship to lantibiotic determinants / M. S. Gilmore, R. A. Segarra, M. C. Booth, CH. P. Bogie, L. R. Hall, D. B. Clewell // *Journal of Bacteriology*. – 1994. – P. 7335-7344.

256. González, G. E. A. Animal health and foodborne pathogens: enterohaemorrhagic O157:H7 strains and other pathogenic *Escherichia coli* virotypes (EPEC, ETEC, EIEC, EHEC) / G. E. A. González // *Pol J Vet Sci*. – 2002. – Vol. 5. – № 2. – P.103-15.

257. Fagan, P.K. Detection of shiga-like toxin (stx1 and stx2), intimin (eaeA), and enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) hemolysin (EHEC hlyA) genes in animal feces by multiplex PCR / P. K. Fagan, M. A. Hornitzky, K. A. Bettelheim, S. P. Djordjevic // *Applied and Environmental microbiology*. – 1999. – Vol. 65. – № 2. – P. 868–872.

258. Fairbrother, J.M. *Escherichia coli* : on-farm contamination of animals / J.M. Fairbrother, É. Nadeau // *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* – 2006. – Vol. 25. – № 2. – P. 555-569.

259. Fisher, K. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus* / K. Fisher, C. Phillips // *Microbiology*. – 2009. – V. 155. – P. 1749-1757.

260. Franz, C.M. Enterococci as probiotics and their implications in food safety / M. Huch, H. Abriouel, W. Holzapfel, A. Galvez // *Int. J. Food Microbiol.* – 2011. – Vol.151. – № 2. – P. 125-140.

261. Fuller, R. Probiotics in man and animals / Fuller R. // *J ApplBacteriol.* – 1989. – Vol. 66 – № 5. – P. 365-378.

262. Hall, G. A. Dysentery Caused by *Escherichia coli* (S102-9) in Calves: Natural and Experimental Disease / G. Hall, D. J. Reynolds, N. Chanter, J. H. Morgan, K. R. Parsons, T. G. Debney, A. P. Bland, J. C. Bridger // *Vet. Pathol.* – 1985. – Vol. 22. – P. 156-163.

263. Haq, I. U. Bacteriophages and their implications on future biotechnology: a review / I. U. Haq, W. N. Chaudhry, M. N. Akhtar, S. Andleeb, I. Qadri // *Virology Journal*. – 2012. – Vol. 9. – P. 9.

264. Harada, K. Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan / K. Harada, T. Asa, A. Kojima, C. Oda, K. Ishihara, T. Takahashi // *Journal of Veterinary Medical Science*. – 2005. – Vol. 67. – № 10. – P 999-1003.

265. Hemarajata, P. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation / P. Hemarajata, J. Versalovic // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 39-51.

266. Herbert, L. J. *E. coli* O157 on Scottish cattle farms: evidence of local spread and persistence using repeat cross-sectional data / L. J. Herbert, L. Vali, D. V. Hoyle, G. Innocent, I. J. McKendrick, M. I. C. Pearce, D. Mellor, T. Porphyre, M. Locking, L. Allison, M. Hanson, L. Matthews, G. J. Gunn, M. E. J. Woolhouse, M. E. Chase-Topping // *BMC Veterinary Research*. – 2014. – Vol. 10. – P. 95 -105.

267. Herrlich P. Nitrofurans, a group of synthetic antibiotics, with a new mode of action: discrimination of specific messenger RNA classes. / P. Herrlich, M. Schweiger // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1976. – V. 73(10). – P. 3386-3390.

268. Kara, C. Effects of Supplemental Mannan oligosaccharides on Growth Performance, Faecal Characteristics and Health in Dairy Calves / C. Kara, H. Cihan, M. Temizel, S. Catik, Y. Meral, A. Yibar, H. Gencoglu // *Asian-Australas J Anim Sci*. – 2015. – Vol. 28. – № 11. – P. 1599-1605.

269. Kaur, I.P. Probiotics: potential pharmaceutical applications / I.P. Kaur, K. Chopra, A. Saini // *Eur J Pharm Sci*. – 2002. – Vol. 15. – № 1. – P. 1-9.

270. Kolenda, R. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology of pathogenic *Escherichia coli* of calves and the role of calves as reservoirs for human pathogenic *E. coli* / R. Kolenda, M. Burdukiewicz, P. Schierack // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2015. – Vol. 5. – P 1-12.

271. Kramer, J. Purification and Characterization of two bacteriocins from *Streptococcus faecium* / J. Kramer, H. Brandis // *Journal of General Microbiology*. – 1975. – V. 88. – P. 93-100.

272. Kudva, I. T. Analysis of *Escherichia coli* O157:H7 survival in Ovine or bovine manure and manure slurry / I. T. Kudva, K. Blanch, C. J. Hovde // *Applied and environmental microbiology*. – 1998. – Vol. 64. – №. 9. – P. 3166–3174.

273. LeBlanc, J.G. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective / J.G. LeBlanc, C. Milani, G.S. de Giori, F. Sesma, D. van Sinderen, M. Ventura // *Curr Opin Biotechnol*. – 2013. – Vol. 24. – № 2. – P. 160-168.

274. Liebana, E. Genetic diversity among *Escherichia coli* O157:H7 isolates from bovines living on farms in England and Wales / E. Liebana, R. P. Smith, E. Lindsay, I. McLaren, C. Cassar, F. A. Clifton-Hadley, G. A. Paiba // *Journal of clinical microbiology*. – 2003. – Vol. 41. – №. 8. – P. 3857-3860.

275. Lim, J. Y. A Brief overview of *Escherichia coli* O157:H7 and its plasmid O157 / J. Y. Lim, J. W. Yoon, C. J. Hovde // *J Microbiol Biotechnol*. – 2010. – Vol. 20. – № 1. – P. 5-14.

276. Mack, D.R. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression / D.R. Mack, S. Michail, S. Wei, L. McDougall, M.A. Hollingsworth // *Am. J. Physiol*. – 1999. – V. 276. – P. 941-950.

277. Magdalena P.-B. The effect of cell surface components on adhesion ability of *Lactobacillus rhamnosus* / P.-B. Magdalena, A. Waśko, R. Paduch, T. Skrzypek, A. Sroka-Bartnicka // *Antonie van Leeuwenhoek*. – V. 106, Is. 4. – P. 751-762.

278. Makarova K. Comparative genomics of the lactic acid bacteria / K. Makarova, A. Slesarev, Y. Wolf, A. Sorokin, B. Mirkin, E. Koonina, A. Pavlov, N. Pavlova, V. Karamychev, N. Polouchine, V. Shakhova, I. Grigoriev, Y. Lou, D. Rohksar, S. Lucas, K. Huang, D. M. Goodstein, T. Hawkins, V.

Plengvidhyaf, D. Welker, J. Hughes, Y. Goh, A. Benson, K. Baldwin, J.-H. Lee, I. Di'az-Muniz, B. Dosti, V. Smeianov, W. Wechter, R. Barabote, G. Lorca, E. Altermann, R. Barrangou, B. Ganesan, Y. Xie, H. Rawsthorne, D. Tamir, C. Parker, F. Breidt, J. Broadbent, R. Hutkins, D. O'Sullivan, J. Steele, G. Unlu, M. Saier, T. Klaenhammer, P. Richardson, S. Kozyavkin, B. Weimer, D. Mills // PNAS. – Vol. 103. – №. 42. – P. 15611-15616.

279. Malmuthuge, N. Heat-treated colostrum feeding promotes beneficial bacteria colonization in the small intestine of neonatal calves / N. Malmuthuge, Y. Chen, G. Liang, L.A. Goonewardene, L. le Guan // J Dairy Sci. – 2015.– Vol. 98. – № 11. – P. 8044-8053.

280. Mantere-Alhonen, S. Propionibacteria used as probiotics - A review / S. Mantere-Alhonen // Lait. – 1995. – Vol. 75. – № 4-5. – P. 447-452.

281. Martel, J-L. New trends in regulatory rules and surveillance of antimicrobial resistance in bacteria of animal origin / J-L. Martel, F. Tardy, P. Sander, J. Boisseau // Vet. Res. – 2001. – № 32 . – P. 381-392.

282. Maini, J. Escherichia coli virulence factors / J. Maini // Vet Immunol Immunopathol. – 2013. – Vol. 152. – № 2. – P. 2-12.

283. Miko, A. Emerging types of shigatoxin producing E.coli (STEC) O178 present in cattle,deer,and humans from Argentina and Germany / A. Miko¹, M. Rivas, A. Bentancor, S. Delannoy, P.Fach, L. Beutin // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2014. – Vol. 4. – P. 1- 14.

284. Naidu, A. S. Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB) / A. S. Naidu, W. R. Bidlack, R. A. Clemens // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. – 1999. – Vol. 39. – P. 13-126.

285. Nataro, J. P. Diarrheagenic Escherichia coli / J. P. Nataro, J. B. Kaper // Clin. Microbiol. Rev. – 1998. – Vol. 11. – № 1. – P. 142-200.

286. Ng, S. C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances / S. C. Ng, A. L. Hart, M.A. Kamm, A.J. Stagg, S.C. Knight // Inflamm Bowel Dis. – 2009. – V. 15(2). – P. 300-310.

287. O'Hara, A. M. Mechanisms of action of probiotics in intestinal diseases/ A. M. O'Hara, F. Shanahan // *TheScientificWorldJOURNAL*. –2007. – Vol. 7. – P. 31-46.

288. Ozheredova, N. A. The influence of a complex of probiotic cultures on intensity of development the animals / N. A. Ozheredova, E. V. Svetlakova, M. N. Verevkina, A.N. Simonov, N. V. Vasiliev // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2016. – Vol. 7. – № 2. – P. 1638-1642.

289. Pyne, D. B. Probiotics and Immune Response to Exercise / D. B. Pyne, N. P. West, A. W. Cripps // *American Journal of Lifestyle Medicine*. – 2013. – Vol. 7. – № 1. – P. 51-59.

290. Pardon, B. Longitudinal study on morbidity and mortality in white veal calves in Belgium / B. Pardon, K. D. Bleecker, M. Hostens, J. Callens, J. Dewulf, P. Deprez // *BMC Veterinary Research* . – 2012. – Vol. 8. – P. 26.

291. Pokusaeva, K. Carbohydrate metabolism in Bifidobacteria / K. Pokusaeva, G. F. Fitzgerald, D. van Sinderen // *Genes & Nutrition*. – 2011. – Vol. 6. – № 3. – P. 285-306.

292. Qadis, A.Q. Immune-stimulatory effects of a bacteria-based probiotic on peripheral leukocyte subpopulations and cytokine mRNA expression levels in scouring holstein calves. / A.Q. Qadis, S. Goya, M. Yatsu, A. Kimura, T. Ichijo, S. Sato // *J Vet Med Sci*. – 2014. – Vol. 76. – № 5. – P. 677-684.

293. Rao, R. K. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications / R. K. Rao, G. Samak // *Curr Nutr Food Sci*. – 2013. – V. 9(2). – P. 99-107.

294. Reeves, D. S. Use of antibiotics. Sulphonamides, co-trimoxazole, and tetracyclines. / D. S. Reeves, A. J. Bint, D. W. Bullock // *Br Med J*. – 1978. – V. 2(6134). – P. 410-413.

295. Rolfe, R.D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health / R.D. Rolfe // *J Nutr*. – 2000. – Vol.130. – P. 396-402.

296. Roodposhti, P.M. Effects of probiotic and prebiotic on average daily gain, fecal shedding of *Escherichia coli*, and immune system status in newborn female calves / P.M. Roodposhti, N. Dabiri // *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* – 2012. – Vol. 25. – P. 1255-1261.
297. Round, J. L. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease / J. L. Round, S. K. Mazmanian// *Nature Reviews Immunology.* – 2009. – Vol. 9. – P. 313-323.
298. Ruiz, L. How do bifidobacteria counteract environmental challenges? Mechanisms involved and physiological consequences / L. Ruiz, P. Ruas-Madiedo, M. Gueimonde, C. G. de los Reyes-Gavilán, A. Margolles, B. Sánchez // *Genes & Nutrition.* – 2011. – Vol. 6. – P. 307-318.
299. Schwarz, S. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance / S. Schwarz, E. Chaslus-Dancla // *Vet. Res.* – 2001. – № 32. – P. 201-225.
300. Sekirov, I. Gut Microbiota in Health and Disease / I. Sekirov, SH. L. Russell, L. C. M. Antunes, B. BR. Finlay // *Physiol Rev.* – 2010. – V. 90. – P. 859–904.
301. Selim, S. A. Passive immunotherapy in neonatal calves – I. Safety and potency of a J5 *Escherichia coli* hyperimmune plasma in neonatal calves / S. A. Selim, J. S. Cullor, I. E. Oelsner // *Vaccine.* – 1995. – Vol. 13. – P. 1449–1453.
302. Sengupta, R. The role of cell surface architecture of lactobacilli in host-microbe interactions in the gastrointestinal tract / R. Sengupta, E. Altermann, R. C. Anderson, W. C. McNabb, P. J. Moughan, N. C. Roy. *Mediators Inflamm.* – 2013. – P. 1-16.
303. Seputiene, V. Antibiotic resistance genes and virulence factors in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* from diseased farm animals: pigs, cattle and poultry / V. Seputiene, A. Bogdaite, M. Ruzauskas, E. Suziedeliene // *Pol J Vet Sci.* – 2012. – Vol.15. –№ 3. – P. 431-438.

304. Seo, J. K. Direct-fed Microbials for Ruminant Animals /J. K. Seo, S.-W. Kim, M. H. Kim, S. D. Upadhaya, D. K. Kam, J. K. Ha / Asian-Aust. J. Anim. Sci. – 2010. – Vol. 23. – № 12. – P. 1657 - 1667.
305. Servin, A. L. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens / A. L. Servin // FEMS Microbiology Reviews. – 2004. – Vol. 28. – P. 405-440.
306. Shahrani, M. Characterization of Escherichia colivirulence genes, pathotypes and antibiotic resistance properties in diarrheic calves in Iran / M. Shahrani, F. S. Dehkordi, H. Momtaz // Biological Research. – 2014. – Vol. 47. – P. 28-41.
307. Sahagun-Ruiz, A. Reduction of enterotoxin induced fluid accumulation in ileal loops of neonatal calves with anti-F5 fimbriae recombinant antibody / A. Sahagun-Ruiz, L.V. Velazquez, S. Bhaskaran, C. M. Jay, E. Morales-Salinas, K. Rathore, S.D. Waghela // Vet Res Commun.– 2015. – Vol. 39. – № 4. – P. 229-236.
308. Shams, Z. Detection of enterotoxigenic K99 (F5) and F41 from fecal sample of calves by molecular and serological methods / Z. Shams, Y. Tahamtan, A. Pourbakhsh, M. H. Hosseiny, M. Kargar, M. Hayati // Comparative Clinical Pathology. – 2012. – Vol. 21. – Is. 4. – P. 475-478.
309. Sharma, M. Role of Lactic Acid Bacteria as Probiotics in Health and Disease / M. Sharma, D. R. Modi, M. Saxena // Prensa Med Argent. – 2014. – Vol. 101. Is. 2. – P. 1-9.
310. Shipp, G.M. A longitudinal study of the establishment and proliferation of Enterococcus on a dairy farm / G.M. Shipp, J.S. Dickson // Foodborne Pathog Dis. – 2012. –Vol. 9. – № 5. – P. 425-430.
311. Shu, Q. A dietary probiotic (Bifidobacterium lactis HN019) reduces the severity of Escherichia coli O157:H7 infection in mice / Q. Shu, H. S. Gill // Medical Microbiology and Immunology. – 2001. – Vol. 181.– № 3. – P. 147-152.

312. Smith, H.W. Successful treatment of experimental *Escherichia coli* infections in mice using phage: its general superiority over antibiotics / H.W. Smith, M.B. Huggins // *J Gen Microbiol.* – 1982. – Vol. 128. – № 2. – P. 307-318.

313. Smith, H.W. The control of experimental *Escherichia coli* diarrhea in calves by means of bacteriophages / H.W. Smith, M.B. Huggins, K.W. Shaw // *Journal of General Microbiology.* – 1987. – Vol. 133. – P. 1111-1126.

314. Sørum, H. Resistance to antibiotics in the normal flora of animals / H.Sørum, M. Sunde // *Vet. Res.* – 2001. – № 32. – P. 227-241.

315. Summers, W.C. Bacteriophage discovered / W.C. Summers // *Felix d'Herelle and the Origins of Molecular Biology* Yale University Press. – 1999. – P. 47-59.

316. Szmolka, A. Multidrug resistant commensal *Escherichia coli* in animals and its impact for public health / A. Szmolka, B. Nagy // *Front. Microbiol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 258.

317. Takanashi, N. Advanced application of bovine intestinal epithelial cell line for evaluating regulatory effect of lactobacilli against heat-killed enterotoxigenic *Escherichia coli*-mediated inflammation / N. Takanashi, Y. Tomosada, J. Villena, K. Murata, T. Takahashi, E. Chiba, M. Tohno, T. Shimazu, H. Aso, Y. Suda, S. Ikegami, H. Itoh, Y. Kawai, T. Saito, S. Alvarez, H. Kitazawa // *BMC Microbiology.* – 2013. – Vol. 13. – P. 54.

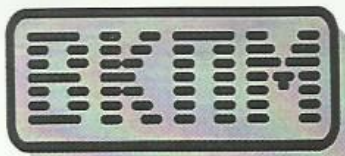
318. Tam, N. K. M. The Intestinal Life Cycle of *Bacillus subtilis* and Close Relatives / K. M. N. Tam, N. Q. Uyen, H.A. Hong, L. H. Duc, T. T. Hoa, C. R. Serra, A. O. Henriques, S. M. Cutting // *J. Bacteriol.* – 2006. – V. 188. – № 7. – P. 2692-2700.

319. Timmerman, H.M. Health and growth of veal calves fed milk replacers with or without probiotics / H.M. Timmerman, D.C. van Espen, E. van der Wal, G. Klaassen, S.M.G. Rouwers, R. Hartemink, R. Rombouts, A.C. Beynen // *J. Dairy Sci.* – 2011. – Vol. 88. – P. 2154-2165.

320. VanderZaag, A. C. Survival of *Escherichia coli* in agricultural soil and presence in tile drainage and shallow groundwater / A. C. VanderZaag, K. J. Campbell, R. C. Jamieson, A. C. Sinclair, L. G. Hynes // *Can. J. Soil. Sci.* – 2010. – P. 495-505.
321. Vass, M. Nitrofurantoin antibiotics: a review on the application, prohibition and residual analysis / M. Vass, K. Hruska, M. Franek // *Veterinarni Medicina.* – 2008. – Vol. 53. – № 9. – P. 469-500.
322. Verdier de, K. Antimicrobial resistance and virulence factors in *Escherichia coli* from Swedish dairy calves / K. de Verdier, A. Nyman, C. Greko, B. Bengtsson // *Acta Veterinaria Scandinavica.* – 2012. – Vol. 54. – P. 2-10.
323. Vibhute, V.M. Effect of probiotics supplementation on the performance of lactating crossbred cows / V.M. Vibhute, R.R. Shelke, S.D. Chavan, S.P. Nage // *Vet. World.* – 2011. – Vol. 4 – P. 557-561.
324. Vlková, E. Auto-aggregation and co-aggregation ability in bifidobacteria and clostridia / E. Vlková, V. Rada, M. Smehilová, J. Killer, // *Folia Microbiol (Praha).* – 2008. – Vol. 53. – № 3. – P. 263-269.
325. Vlková, E. Occurrence of bifidobacteria in faeces of calves fed milk or a combined diet / E. Vlková, V. Rada, I. Trojanová, J. Killer, M. Smehilová, Z. Molatová // *Arch Anim Nutr.* – 2008. – Vol. 62. – № 5. – P. 359-365.
326. Von Baum, H. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and therapeutic implications / H. Von Baum, R. Marre // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2005. – Vol. 295. – P. 503-511.
327. Wang, Z. Inhibitory influence of *Enterococcus faecium* on the propagation of swine influenza A virus in vitro / Z. Wang, W. Chai, M. Burwinkel, S. Twardziok, P. Wrede, C. Palissa, B. Esch, M.F. Schmidt // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – № 1. e53043. doi: 10.1371/journal.pone.0053043. Epub 2013 Jan 7.

328. Wu, H-J. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity / H-J. Wu, E. Wu // *Gut Microbes*. 2012. – V. 3. – 2012. – P. 4-14.
329. Yasui, H. Immunomodulatory function of lactic acid bacteria / H. Yasui, K. Shida, T. Matsuzaki, T. Yokokura // *Antonie Van Leeuwenhoek*. – 1999. Vol. 76. – P. 383-389.
330. Uyeno, Y. Effect of probiotics/prebiotics on cattle health and productivity / Y. Uyeno, S. Shigemori, T. Shimosato // *Microbes Environ.* – 2015. – Vol. 30. – № 2. – P. 126-132.
331. Zhang, X.S. Spread of *E. coli* O157 infection among Scottish cattle farms: stochastic models and model selection / X.S. Zhang, M.E. Chase-Topping, I.J. McKendrick, N.J. Savill, M.E.J. Woolhouse // *Epidemics*. – 2010. – Vol. 2. – № 1. – P. 11–20.

ПРИЛОЖЕНИЯ



Всероссийская Коллекция Промышленных Микроорганизмов ФГУП ГосНИИ Генетика

Россия, Москва, 117545, 1-ый Дорожный проезд, 1, ФГУП ГосНИИ Генетика - ВКПМ;
☎ (495) 315 12 10; факс (495) 315 07 74; Эл. почта: vkpm@genetika.ru;

02.06.15

ПАСПОРТ ШТАММА, ВЫДАВАЕМОГО ИЗ КОЛЛЕКЦИИ

Штамм выдан: ФГБОУ ВПО Ставропольский ГАУ

Регистрационный номер коллекции: ВКПМ АС-1782

Название штамма: Bifidobacterium bifidum DSM 20456, ATCC 29521

Происхождение штамма: выделен из кишечника грудного ребенка.

Область промышленного применения штамма: типовой штамм

Условия культивирования штамма: Бифидум-среда (ФГУП Гос. научн. центр прикладной микробиологии, г.Оболенск, Московская обл.) (г/л): панкреатический гидролизат казеина – 30, экстракт пекарских дрожжей - 5,0, глюкоза - 7,5, лактоза - 2,5, цистеин - 0,5, натрий хлористый - 2,5, магний серноокислый 7-вод. - 0,5, кислота аскорбиновая - 0,5, натрий уксуснокислый 3-вод. - 0,3, агар - 0,75. рН=6,8-7,3. Анаэроб, оптимальная температура роста 37⁰, время выращивания на плотной среде – 3-5 суток, в жидкой среде – 1-3 суток.

Сведения о безопасности использования штамма:

Штамм Bifidobacterium bifidum ВКПМ АС-1666 не является генетически модифицированным штаммом.

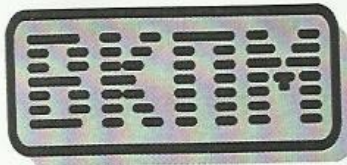
Штамм Bifidobacterium bifidum ВКПМ АС-1666 относится к микроорганизмам, непатогенным для человека, согласно классификации микроорганизмов, приведенной в Санитарных правилах СП 1.3.2322-08. Работа со штаммом Bifidobacterium bifidum ВКПМ АС-1666 не требует специальных мер предосторожности.

Директор ВКПМ
д.б.н., проф.

Синеокий С.П.

- Претензии по качеству штамма принимаются в письменном виде в течение двух месяцев, начиная с даты выдачи паспорта.
- Штамм предоставляется без права передачи третьим лицам.





**Всероссийская Коллекция
Промышленных Микроорганизмов
ФГУП ГосНИИ Генетика**

Россия, Москва, 117545, 1-ый Дорожный проезд, 1, ФГУП ГосНИИ Генетика - ВКПМ;
(495) 315 12 10; факс (495) 315 07 74; Эл. почта: vkpm@genetika.ru;

Форма ВКПМ-11

«02» 06 2015 г

ПАСПОРТ ШТАММА, ВЫДАВАЕМОГО ИЗ КОЛЛЕКЦИИ

Штамм выдан: ФГБОУ ВПО Ставропольский ГАУ
Регистрационный номер в коллекции ВКПМ: В-4053

Название штамма: Enterococcus faecalis H₂₂
(Таксономическая идентификация указывается в соответствии с данными, представленными депозитором без подтверждения молекулярно-генетическим анализом)

Происхождение штамма: выделен из кишечника человека

Культурально-морфологические признаки штамма: клетки – овальные крупные кокки, расположенные одиночно, попарно или в цепочках. Колонии белого цвета, округлой формы, полупрозрачные.

Область промышленного применения штамма:

Штамм перспективен для селекции

Условия культивирования штамма (состав среды, температура и т. д.): среда М 17 (фирма NIMEDIA) (г/л): папаиновый перевар соевой муки 5,00; пептический перевар животной ткани 5,00; дрожжевой экстракт 2,50; говяжий экстракт 5,00; лактоза 5,00; аскорбиновая кислота 0,50; сульфат магния 0,25; агар 10,00; pH 7,1; 37С.

Сведения о безопасности использования штамма:

Штамм Enterococcus faecalis ВКПМ В-4053 не является генетически модифицированным штаммом.

Штамм Enterococcus faecalis ВКПМ В-4053 относится к микроорганизмам, непатогенным для человека, согласно справки о не патогенности, выданной в 1987 году 2 МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова. Работа со штаммом Enterococcus faecalis ВКПМ В-4053 не требует специальных мер предосторожности.

Директор ВКПМ
Проф.

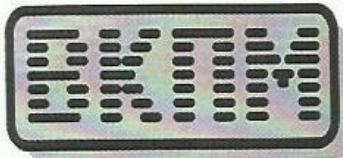


Синеокий С.П.

♦Претензии по качеству штамма принимаются в течение двух месяцев, начиная с даты выдачи паспорта.

♦Штамм предоставляется без права передачи третьим лицам.

Для подтверждения таксономической идентификации рекомендуется провести молекулярно-генетическую идентификацию штамма



**Всероссийская Коллекция
Промышленных Микроорганизмов
ФГУП ГосНИИ Генетика**

Россия, Москва, 117545, 1-ый Дорожный проезд, 1, ФГУП ГосНИИ Генетика - ВКПМ.
☎ (495) 315 12 10; факс (495) 315 07 74; Эл. почта: vkpm@genetika.ru;

р/ма ВКПМ-11

« 02 » 06 2015 г

ПАСПОРТ ШТАММА, ВЫДАВАЕМОГО ИЗ КОЛЛЕКЦИИ

Штамм выдан: ФГБОУ ВПО Ставропольский ГАУ

Регистрационный номер в коллекции ВКПМ: В-4054

Название штамма: Enterococcus faecium (Streptococcus faecium) УДС 86

(Таксономическая идентификация указывается в соответствии с данными, представленными депозитором без подтверждения молекулярно-генетическим анализом)

Происхождение штамма: выделен из кишечника человека

Культурально-морфологические признаки штамма: грамположительные овальные кокки, располагающиеся одиночно, попарно или короткими цепочками. Колонии на М17 округлой формы, мелкие, белого цвета.

Область промышленного применения штамма:

используется для борьбы с дисбактериозами сельскохозяйственных животных и для биологического консервирования кормов, продуцент витаминов группы В.

Условия культивирования штамма (состав среды, температура и т. д.): среда М 17 (фирма NIMEDIA) (г/л): папаиновый перевар соевой муки 5,00; пептический перевар животной ткани 5,00; дрожжевой экстракт 2,50; говяжий экстракт 5,00; лактоза 5,00; аскорбиновая кислота 0,50; сульфат магния 0,25; агар 10,00; рН 7,1; 37С.

Сведения о безопасности использования штамма:

Штамм Enterococcus faecium ВКПМ В-4054 не является генетически модифицированным штаммом.

Штамм Enterococcus faecium ВКПМ В-4054 относится к микроорганизмам, непатогенным для человека, согласно справки о непатогенности, выданной 2 МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова (1987г.). Работа со штаммом Enterococcus faecium ВКПМ В-4054 не требует специальных мер предосторожности.

Директор ВКПМ
Проф.

Синсокий С.П.



♦ *Претензии по качеству штамма принимаются в течение двух месяцев, начиная с даты выдачи паспорта.*

♦ *Штамм предоставляется без права передачи третьим лицам.*

Для подтверждения таксономической идентификации рекомендуется провести молекулярно-генетическую идентификацию штамма