

УДК 619:615.3+58:615.4+547.92

ББК 48+52.8

Р 24

Р 24 **Растения как источник фитобиотиков и фармпрепаратов для животных:** Монография. Киров: ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока, 2022. 136 с.

Рассмотрено и рекомендовано к изданию Ученым советом ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока имени Н. В. Рудницкого, протокол № 3 от 30 ноября 2021 г.

ISBN 978-5-7352-0164-9

Авторы: **А. А. Ивановский**, зав. лабораторией ветеринарной биотехнологии, доктор ветеринарных наук, **Н. А. Латушкина**, старший научный сотрудник, кандидат ветеринарных наук (Федеральный аграрный научный центр Северо-Востока имени Н.В. Рудницкого, г. Киров); **Н.П. Тимофеев**, кандидат биологических наук (Научно-производственное предприятие по интродукции и биосинтезу экдистероидов КХ «БИО», г. Коряжма).

Рецензенты:

А. Б. Панфилов – доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой морфологии, микробиологии, фармакологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФБГОУ ВО Вятский ГАТУ;

О. Н. Щуплецова – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии растений и микроорганизмов ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока имени Н. В. Рудницкого.

В монографии изложены материалы научных исследований по изучению экдистерон синтезирующих растений – продуцентов биологически активных веществ (экдистероидов, флавоноидов и др.), их применению в ветеринарной медицине.

Предназначена для научных сотрудников, практикующих ветеринарных врачей, студентов и преподавателей ветеринарно-биологического направления.

ISBN 978-5-7352-0164-9

ББК 48+52.8

Р 24

© Ивановский А. А., Тимофеев Н. П.,
Латушкина Н. А., 2022

© ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока, 2022

© НПФ КХ «БИО», 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ (Ивановский А. А.).....	5
ГЛАВА 1. СТИМУЛЯТОРЫ РОСТА И ПРОДУКТИВНОСТИ ЖИВОТНЫХ (Тимофеев Н. П.)	7
1.1 Проблема безопасности продуктов животноводства.....	7
1.2. Применение антибиотиков (AGP) в животноводстве.....	8
1.3. Фитобиотики и основные аспекты их применения	12
1.4. Ограничения и недостатки при использовании фитогенных средств.....	25
1.5 Токсичность и безопасность.....	27
Литература к главе 1.....	30
ГЛАВА 2. ФИТОЭКДИСТЕРОИДЫ (ФЭС) И ИХ ПОТЕНЦИАЛ В КАЧЕСТВЕ ФИТОГЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ (Тимофеев Н.П.).....	32
2.1. Экдистероиды и основные их свойства.....	32
2.2. Общие сведения по экдистероидам.....	34
2.3. Механизм действия на организм	37
2.4. Фармакотерапевтическое использование	38
2.5. Анаболический эффект экдистерон содержащих субстанций.....	43
2.6. Фармакокинетика (биодоступность и метаболизм) ФЭС.....	45
2.7. Токсичность и безопасность ФЭС.....	47
2.8. Промышленные источники фитоэкдистероидов.....	49
2.8.1. Требования к источникам производства ФЭС.....	49
2.8.2. Перспективные виды для производства ФЭС-субстанций.....	50
2.8.3. Левзея сафлоровидная (<i>Rhaponticum carthamoides</i>) – главный компонент фитокомпозиций.....	53
2.8.4. Серпуха венценосная (<i>Serratula coronata</i>) – дополнительный компонент ФЭС-субстанций.....	65
2.8.5. Лабазник вязолистный (<i>Filipendula ulmaria</i>) – усилитель активности ФЭС-субстанций.....	71
Литература к главе 2.....	74
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ФИТОГЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ (Ивановский А. А., Латушкина Н. А.).....	80
3.1. Фармпрепараты и фитобиотики с экдистероидами.....	80
3.2. Биоинфузин – препарат из левзеи сафлоровидной.....	81
3.3. Фармакотоксикологическая оценка биоинфузина.....	83
3.4. Применение биоинфузина в животноводстве.....	85
3.5. Фармакотоксикологическая оценка экстракта из серпухи венценосной.....	92
3.6. Применение фитобиотической добавки с серпухой венценосной телятам.....	98
3.7. Применение фитобиотической добавки с серпухой венценосной лактирующим коровам.....	102
3.8. Экспериментальная оценка фитобиотического комплекса с экдистероидами.....	107
3.8.1. Фармакотоксикологическая оценка фитокомплекса (<i>R. carthamoides</i> , <i>S. coronata</i> , <i>F. ulmaria</i>).....	107
3.8.2. Действие на поросят-отъемышей.....	111
3.8.3. Влияние на клинико-физиологический статус супоросных свиноматок и новорожденных поросят.....	118
3.8.4. Влияние на подсосных свиноматок и поросят-сосунов.....	123
Литература к главе 3.....	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ (Ивановский А. А.).....	133

ГЛАВА 1

СТИМУЛЯТОРЫ РОСТА И ПРОДУКТИВНОСТИ ЖИВОТНЫХ

1.1. Проблема безопасности продуктов в животноводстве

Наука о кормлении сельскохозяйственных животных постоянно развивается и пополняется новыми теоретическими изысканиями и экспериментальными данными. В основе высокой продуктивности животных лежит полноценное кормление на фоне благополучия санитарно-гигиенических условий содержания – прежде всего это сбалансированное нормированное кормление, наилучшим образом удовлетворяющее потребность животных в элементах питания (белки, жиры, углеводы, аминокислоты, витамины, макро и микроэлементы). В детализированных нормах кормления сегодня дифференцированно отражены потребности разных видов животных на поддержание жизни, на образование продукции и репродукцию, исходя из протеиновой ценности и энергетической обеспеченности.

Однако на практике наступают ограничения для живых систем, которыми являются иные трудноучитываемые и непредсказуемые биотические факторы внешней и внутренней среды, стрессовые состояния и гормональные изменения, загрязненность микрофлоры желудка патогенными микроорганизмами, а корма токсическими веществами (синтетическими и природными). Все они комплексно влияют на здоровье животного, его иммунитет и сильно ограничивают реализацию генетического потенциала в практическом животноводстве.

К примеру, в таких высокоразвитых странах, как Англия и Шотландия, в недавнем прошлом около 6 % телят (иногда до 12 %) не доживали до 6 месяцев. Кроме того, 2,1 % были абортированы, а 3,3 % приходилось на мертворожденных (Рой, 1982). При этом на первом месяце жизни происходило 64-75 % падежа. В структуре падежа 41-46 % приходится на гибель от бактериального поражения колибацеллезом *Escheria coli*, поражающего в основном в первые 10 дней жизни, 11-24 % – от заражения сальмонеллезом *Salmonella spp.*, 7 % – от вирусов, 10 % – от отравлений различными токсикантами, 13 % падежа происходят от респираторных болезней, из которых 11 % приходится на вирусную пневмонию. Наибольший падеж во времени фиксируется в период с начала осеннего сезона отела до весеннего. Среди купленных телят частота падежа выше на 60 % в сравнении с домарощенными, что является прямым негативным последствием стресса при отборе, транспортировке и обживании молодняка в новых условиях.

В такой развитой стране, как Республика Беларусь (РБ), по данным Научно-практического центра Национальной академии наук по животноводству РБ, уровень падежа в сегодняшних условиях на свинокомплексах составляет в среднем 23-25 %, с колебаниями от 2-5 до 37-57 %. По общему правилу, низкие

среднесуточные приросты, отмечаемые на свинокомплексах, «встречаются» не столько по причине плохих условий содержания, сколько из-за проблемы качества кормов и различных заболеваний животных, особенно молодняка (поросят-сосунов, поросят-отъёмышей). Основной падёж молодняка свиней происходит от рождения до достижения им возраста 4 месяцев, а в более старшем возрасте, при зооигиенически оптимальных уровнях кормления и содержания, падёж, как правило, минимальный (Соляник, 2017).

1.2. Применение антибиотиков (AGP) в животноводстве

Для борьбы с бактериальными инфекциями в животноводстве с начала 1950-х годов были внедрены антибиотики; изначально к качеству препаратов для лечения под надзором ветеринарных врачей, а потом началось всемирное и бесконтрольное их использование в составе кормовых добавок.

Антибиотики в качестве лекарственных препаратов (терапевтические дозы) применяются преимущественно для лечения респираторных и кишечных инфекций в группах интенсивно вскармливаемых животных. Особенно широко они используются для лечения молодых животных, например бройлерных цыплят, а также поросят и телят, а также для лечения маститов у дойных коров с высокими надоями молока. Глобальное увеличение промышленного разведения рыб в аквакультуре также сопровождается распространением бактериальных инфекций, которые обычно лечат антибиотиками.

Антибиотики, как стимуляторы роста массы тела (AGP – Antibiotic Growth Stimulants), в рационы сельскохозяйственных животных добавляют в субтерапевтических концентрациях (в дозах, которые меньше тех доз, что используются для лечения инфекционных заболеваний). AGP были внедрены в глобальных масштабах, независимо от состояния здоровья животных или риска бактериальных инфекций. Во многих странах это привело к «взрывному» увеличению случаев применения антибиотиков. Например, в США использование антибиотиков в качестве стимуляторов роста в период с 1951 по 1978 год возросло в 50 раз (со 110 до 5580 тонн), при том, что частота применения антибиотиков для лечения заболеваний у людей и животных увеличилась только в 10 раз. Нагрузка антибиотиков (в расчете на 1 кг массы тела животных) составляла в экономически развитых странах Европы на 2007 год от 180-190 мг/кг (Франция, Нидерланды) до 90-100 мг/кг (Англия, Чехия, Германия, Швейцария) (Борьба, 2011).

Антимикробные средства – это химические соединения, которые убивают бактерии (но не вирусы) или угнетают их рост. Они могут продуцироваться в естественных условиях такими микроорганизмами, как грибы (например, пенициллин) и бактерии (например, тетрациклин) или могут быть синтетическими, или полусинтетическими веществами (например, фторхинолоны и

амоксициллин). Важнейшие антибиотики – тетрациклиновые производные (биомицин, бацитрацин, гризин и т.д.), обладающие широким антибактериальным действием (Кормовые добавки, 1992).

Получают антибиотики наиболее массово на культуральной питательной среде с использованием мицелия грибов-ферментаторов. Добавление кормовых антибиотиков в рационы питания животных было внедрено для профилактики размножения потенциально опасных патогенов, с целью увеличения потребления корма и улучшения обмена веществ, повышения коэффициента использования кормов.

Антибиотики бактерицидные (пенициллин и их аналоги) убивают бактерии в стадии их размножения, а бактериостатические (тетрациклиновые) прекращают размножение бактерий. Если у однокамерных животных они подавляют патогенную микрофлору кишечника и способствуют лучшему усвоению питательных веществ, то у многокамерных эффект объясняется замедлением скорости ферментации и газообразования в рубце, и в результате большая часть рациона переваривается в сычуге и кишечнике. Другими словами, АГР в малых дозах косвенно, за счет влияния на микрофлору желудка, подавляют вредную микрофлору и тем самым увеличивают прирост животных и сокращают расход кормов.

Действие антибиотиков наиболее отчетливо проявляется у молодняка, когда защитная система иммунитета недостаточно сформирована. Наибольший эффект получен у моногастричных животных (в свиноводстве и птицеводстве). В плохих санитарных условиях использование их может улучшить прирост животных и сократить расход кормов до 5-7 %, а иногда и до 11-15 %. В справочных материалах по антибиотикам приводятся следующие коммерчески положительные данные – на фермах систематическое применение антибиотиков приводит к ускорению роста животных в среднем на 6,7 %. В опытах ВИЖ (Всесоюзного института животноводства) на откорме свиней добавление в рацион антибиотика гризин в дозе 100-400 мг на 1 кг живой массы повышало прирост на 10-16 %. В хозяйствах Московской области кормогризин в дозе 400 мг/т увеличивал среднеуточный прирост на 10-11 % (Кормовые добавки, 1992).

У цыплят в возрасте 10-80 суток ежедневное скармливание гризина в дозе 3-5 г на 1 кг корма привело к увеличению прироста на 9 %, тетрациклин в дозе 15 г – на 10 %, витамицина в дозе 0,5-2 мл – на 15 %. При включении тетрациклина в дозе 15-80 мг/сутки у взрослых особей КРС повышалось потребление корма. В Англии применение пенициллина на КРС против болезни сальмонеллеза (*Salmonella dublin*) в дозе 50-200 мг/сутки в течение 2 недель предупреждало развитие диареи и увеличивало прирост массы тела у телят (Рой, 1982).

Однако при строгом соблюдении санитарных условий, в странах Европы эффект антибиотиков не превышал 4 % (Franz et al., 2010). Еще в 1980-х годах в

животноводстве Англии пришли к выводу, что при идеальной организации содержания животных антибиотики нерегулярны и необязательны (Рой, 1982).

Проблема использования противомикробных препаратов для животных, используемых в пищу, вызывает глобальную озабоченность. Исследования ВОЗ показали, что применение антибиотиков представляет опасность для здоровья людей из-за формирования и распространения через пищевую цепь перекрестной устойчивости к ним. Частота инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями, ускоренно увеличивается среди населения и в медицинских учреждениях. Другими словами, в результате чрезмерного и глобального применения антибиотиков у бактерий, находящихся в организме людей и животных, развилась устойчивость к этим препаратам, вследствие чего инфекции, которые в обычных условиях хорошо поддаются лечению антибиотиками, становятся трудно, а иногда и невозможно излечить. Неудачи лечения приводят к росту заболеваемости и смертности от инфекций, а также к необходимости разрабатывать все новые антибиотики. Ежегодно в странах Европейского Союза более 25 000 человек умирают от инфекций, обусловленных антибиотикорезистентными бактериями (Борьба, 2011).

Согласно докладу ВОЗ «Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов», особую тревогу вызывает устойчивость к так называемым «критически важным антибиотикам», используемым в медицине. Применение антибиотика одного типа может приводить к развитию устойчивости не только к данному антибиотику, но также и к другим того же класса (перекрестная резистентность) или к препаратам других классов (корезистентность). Когда бактерии становятся резистентными к антибиотикам в результате произошедшей мутации в их ДНК, ведущим способом является распространение мутировавшего штамма бактерий. Гены резистентности могут легко передаваться от одних бактерий к другим у микроорганизмов, обитающих у наземных животных, рыб и людей.

Когда устойчивость сформировалась, бактерии могут сохранять ее в течение длительного времени даже при отсутствии контакта с антибиотиками. Ситуация усугубляется еще тем, что иногда может происходить одновременная передача генов резистентности и вирулентности, что приводит к появлению резистентных бактерий с более высокой вирулентностью и патогенностью по сравнению с предыдущими поколениями микроорганизмов, так называемых «супербактерий».

Другая проблема – антибиотики в организме животных имеют свойство аккумулироваться в отдельных органах и тканях, при кулинарной обработке такой продукции некоторые антибиотики не разрушаются. Третья проблема – дача антибиотиков может ослабить организм животного по отношению к неблагоприятным факторам внешней среды, поэтому племенным животным их применение не рекомендуется.

Из негативных эффектов антибиотиков – большее отложение подкожного жира вместо пищевого белка (ухудшение качества мяса); при постоянном применении возникает резистентность и приходится увеличивать дозы, которые снижают продуктивность животных. Антибиотики – сильнодействующие вещества, отпускаются по списку Б. Запрещено принимать их не по назначению, смешивать два или более видов.

Животным применяют антибиотики тех же классов, что и людям с медицинскими целями. К сожалению, вскоре после появления каждого нового типа антибиотиков бактерии эволюционируют, приобретая способность не только противостоять действию и присутствию антибиотика, который ранее убивал их, но даже размножаться – другими словами, бактерии становятся устойчивыми к ним. Это самый важный и непреодолимый негативный эффект – микроорганизмы приобретают высокую устойчивость к антибиотикам (у телят от 44-65 до 84-91 %), а затем мутантные штаммы мигрируют к другим животным и человеку.

С 1953 года антибиотики в Англии нельзя было включать в состав корма, но затем с 1971 года была разрешена продажа кормов с 6 антибиотиками (виргинамицин, флавомицин, сульфоквиноксалин, сульфаниран, сульфаниламид, бацитрацин) (Рой, 1982). Глобальное применение кормовых АГР продолжалось до 1986 г., когда Швеция запретила их использование. В 1995 году Дания и Норвегия запретили применение авопарцина.

В период 1997-1999 годов было прекращено применение в странах ЕС таких противомикробных препаратов, как авопарцин, ардацин, бацитрацин цинка, виргиниамицин, тилозин, спирамицин, карбадокс и олаквиндокс. Четыре других (монензин натрия, салиномицин натрия, авиламицин и флавофосфолипид) все еще были разрешены для использования в качестве стимуляторов роста в кормах для животных, продаваемых в Европейском Союзе (Samanidou and Evaggelopoulou, 2008).

С 1 января 2006 г. все виды кормовых антибиотиков в странах ЕС были полностью запрещены, кроме как рецептурно предписанных ветеринарными врачами. Перед запретом был предоставлен 2-летний период (2004-2005 гг.) для перехода на альтернативные источники стимуляторы роста и продуктивности животных, таких как фитобиотики и другие зоотехнические добавки – пробиотики и пребиотики (Регламент ЕС, 2003).

В США использование антибиотиков запрещено с 1 января 2017 года в результате принятия новой Директивы Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) по ветеринарным кормам (Caroprese et al., 2020). Аналогичным образом ограничения на использование антибиотиков также были введены в странах Азии – Корея, Вьетнам и Китай, в Австралии и в странах Латинской Америки (Feed Additives, 2020). Антибиотики

сейчас должны применяться только с терапевтическими целями и в максимально ограниченных масштабах по ветеринарным показаниям.

В других странах применение AGP пока еще не запрещено, но собираются это сделать в ближайшем будущем, в том числе с 2023 года в России, странах СНГ и Таможенного Союза.

Таким образом, в настоящее время устойчивость к антибиотикам представляет серьезную и усугубляющуюся международную проблему общественного здравоохранения. Позиция ВОЗ и Европейского Совета – применение антибиотиков в кормах в качестве стимуляторов роста продукции животноводства должно быть прекращено, они должны применяться только для лечения животных и только в терапевтических дозах. Страны обязаны стремиться к ограничению масштабов применения антибиотиков в животноводстве, улучшая состояние здоровья животных путем осуществления мероприятий по биобезопасности и предупреждения болезней, а также создания хороших санитарно-гигиенических условий и надлежащего управления процессом (Регламент ЕС, 2003; Борьба, 2011).

Риск для здоровья людей после отмены антибиотиков может быть ликвидирован без какого-либо вреда для сельскохозяйственных животных или ущерба для экономики производства пищевых продуктов. Чтобы свести к минимуму количество инфекций у сельскохозяйственных животных и сократить объемы применения антибиотиков, необходимо прилагать усилия для улучшения состояния здоровья животных. Предупреждать заболевания благодаря применению профилактических мер, переходя на использование фитобиотиков (альтернативные растительные противомикробные средства), пробиотиков (полезные бактерии, находящиеся в различных кормовых добавках), пребиотиков (неперевариваемые корма, которые способствуют росту и размножению пробиотических бактерий в кишечнике животных).

1.3. Фитобиотики и основные аспекты их применения

Прошедший опыт 15 лет после запрета антибиотиков (с 2006 года) в развитых странах показывает, что пробиотики, пребиотики и фитобиотики могут быть успешным решением в качестве замены кормовых антибиотиков в рационе питания животных, в первую очередь, для моногастричных (свиньи, цыплята-бройлеры, куры, индейки), а также телят и молочных животных, рыб в аквакультуре.

Пробиотики определяются как монокультуры или смешанные культуры живых микроорганизмов; при употреблении они оказывают благотворное влияние на здоровье животных за счет количественного и качественного воздействия на микрофлору кишечника, предотвращая рост потенциально патогенных бактерий.

Продукты на их основе содержат разновидности микроорганизмов (*бацилл, дрожжей, бактерий*), обладающих полезными для организма свойствами. Основная цель применения – уменьшение местного воспаления, улучшение состояния здоровья и метаболизма. Пробиотики действуют путем конкурентного воздействия на патогенные бактерии, обволакивая слизистую оболочку кишечного эпителия, и тем самым прерывая колонизацию патогенов в желудочно-кишечном тракте (Kiczorowska et al., 2017)

Пробиотики могут способствовать здоровью кишечника, стимулируя развитие здоровой микробиоты (в которой преобладают полезные бактерии), увеличивая пищеварительную способность, предотвращая колонизацию кишечных патогенов в кишечнике, снижая pH и способствуя некоторым иммуномодулирующим эффектам.

Пребиотики – это неперевариваемые кормовые ингредиенты, которые оказывают благотворное влияние на хозяина за счет избирательной стимуляции роста и активности одной или ограниченного числа бактерий в толстой кишке. Добавка может быть классифицирована как пребиотик, если она не может гидролизаться или всасываться в желудке или тонком кишечнике, она должна быть полезной для деятельности бифидобактерий, а ее ферментация оказывать благотворное влияние на желудочно-кишечный тракт

Пребиотики представляют собой в основном полисахариды и олигосахариды, снижающие pH в кишечнике, и таким образом ингибирующие колонизацию патогенных микроорганизмов, а также частично стимулирующие иммунитет и нейтрализующие токсины. Группа пребиотиков включает такие группы нерастворимых растительных углеводов, как маннанолигосахариды, глюканы, фруктоолигосахариды, агароолигосахариды, а также стенки дрожжевых клеток и хитоолигосахариды. Пребиотические соединения представлены инулином, изомальтозой, лактозой (для птицы), лактулозой, циклодекстринами, рафинозой и стахиозой, ксилоолигосахаридами и т. д. (Feed Additives, 2020).

Чаще всего наилучших показателей удается достичь при совместном использовании разных источников – появляется синергический эффект пробиотиков и пребиотиков с фитобиотиками. Активность этих соединений в первую очередь направлена на предотвращение инфекций патогенными микроорганизмами и, как следствие, создание благополучных условий для реализации продуктивности сельскохозяйственных животных. Предполагается также, что эффект может быть связан взаимодействием последних с иммунными клетками кишечника после преимущественной его колонизации полезными микробами и их метаболитами.

Фитогенные кормовые добавки (называемых фитобиотиками или растительными веществами) обычно определяются как субстанции растительного происхождения, включенные в рационы для стимулирования прироста

и повышения продуктивности скота за счет улучшения кормовых свойств, повышения продуктивности животных и улучшения качества продуктов питания, полученных из этих животных.

Фитобиотики (фитогеники) – это природные биоактивные соединения растительного происхождения, используемые в питании животных в качестве альтернативы антибиотикам, поскольку бактерии, паразиты, простейшие и грибы вырабатывают устойчивость к последним. Некоторые из этих действующих веществ имеют питательную ценность, но другие не имеют и могут даже быть антипитательными.

Фитогенные кормовые добавки включают широкий спектр трав, специй и растительных продуктов, таких как ароматические и лекарственные растения в цельном виде или их части, их экстракты, специи и эфирные масла. Эти кормовые добавки на растительной основе могут улучшить вкусовые качества кормов, что может привести к повышению производительности; проявляют антиоксидантную, противомикробную, а также противопаразитарную активность. Ряд исследований *in vivo* показывают, что фитогенные кормовые добавки могут усиливать активность пищеварительных ферментов и усвоение питательных веществ (Feed Additives, 2020).

Многочисленные экспериментальные исследования указывают на примерно одинаковое действие фитогенных кормовых добавок и антибиотиков в кишечнике – уменьшение количества колоний патогенных бактерий, меньшее количество продуктов ферментации (включая белки, амиды, аммиак, биогенные амины) и снижение иммунных воспалительных ответов тканей кишечника, тем самым отражая общее улучшение кишечного равновесия. Кроме того, определенные соединения ароматических лекарственных растений и их экстракты могут поддерживать производство кишечной слизи и функциональность кишечных клеток.

Благоприятное воздействие трав или растительных веществ на сельскохозяйственных животных может быть связано с активизацией приема корма и секрецией пищеварительных ферментов, иммуностимуляции, антибактериальной, кокцидиостатической, глистогонной, противовирусной или противовоспалительной активностью и антиоксидантными свойствами. Применение фитобиотиков может способствовать у животных морфологическим и гистологическим изменениям желудочно-кишечного тракта – удлинению ворсинок слизистой оболочки, стимуляции эпителиальных клеток, высвобождению противовоспалительных цитокинов.

Общий положительный эффект улучшения пищеварения можно резюмировать как благоприятное воздействие на микробиоту кишечника с меньшей микробной активностью в тонком кишечнике и, как следствие,

меньшим воздействием микробных токсинов, снижением врожденной иммунной защиты и, следовательно, лучшим пищеварением.

Добавление фитогеников с антиоксидантными свойствами свиньям на предубойном откорме считается эффективным средством улучшения качества откорма свинины из-за снижения транспортного стресса. Помимо окислительного стресса, повышенная кишечная проницаемость свиней на откорме во время транспортировки тесно связана с качеством мяса и характеристиками туши. Следовательно, защитный эффект на кишечный барьер свиней на откорме, испытывающих транспортный стресс, может быть местом действия, направленного на смягчение его негативных последствий.

Включение в рацион свиней витамина Е (200 мг/кг) и эфирного масла орегано (0,025 % рациона) за 28 дней до убоя снизило рН туши через 45 минут после забоя на 3,6 и 4,0 % соответственно. Аналогичным образом, 200 мг/кг тимьяна, скармливаемого бройлерам, улучшили пищевое поведение (и продуктивность) при одновременном снижении реакции страха, что позволило увеличить время кормления. Диетические добавки с душицей были более эффективны, чем витамин Е, в смягчении последствий транспортного стресса у откормочных свиней (Tsiplakou et al., 2021).

Считается, что антимикробный механизм действия возникает в основном из-за способности гидрофобных эфирных масел проникать в мембрану бактериальной клетки, разрушать мембранные структуры и вызывать утечку ионов. Это изменение приводит к нарушению основных клеточных процессов, таких как транспорт электронов, транслокация белков, окислительное фосфорилирование и другие фермент-зависимые реакции, приводящие к нарушению осмотического давления клеток и, как следствие, бактериальной гибели.

Другое действие может быть связано с ингибированием всасывания питательных веществ, ферментативным ингибированием синтеза ДНК и РНК, жизненно важных белков у бактериальных клеток, приводящего к быстрому истощению внутриклеточного пула АТФ и одновременного увеличения его гидролиза. Третьим проявлением антимикробного действия фитогенных кормовых добавок может быть улучшение микробиологической гигиены туш за счет благотворного влияния эфирных масел, например орегано (душицы) на микробную нагрузку всех жизнеспособных бактерий, в том числе патогенов.

Фитогенные кормовые добавки и их отличие от лекарственных препаратов. Исходя из большого разнообразия сырья, общей чертой фитобиотиков являются сложные комбинации биологически активных соединений, а не одно конкретное вещество, как в случае лекарственного препарата. Многие эфиромасличные растения и специи, применяемые сегодня как фитобиотики, на протяжении всей истории использовались в этноветеринарной практике для

управлении здоровьем животных (в гигиенических и лечебных целях). Видовой состав трав и эфирных масел, наиболее часто используемых в традиционной ветеринарии стран Европы, в большинстве случаев тот же самый, что используется сегодня в качестве фитобиотиков, но в гораздо меньших концентрациях и без стандартизации действующих веществ. Это: тмина семя (*Carum carvi*), цитрусовое масло (*Citrus spp.*), фенхеля семя (*Foeniculum vulgare*), ромашки соцветия (*Matricaria recutita*), мяты трава (*Mentha spp.*), аниса плоды (семена *Pimpinella anisum*), хвойных скипидар (*Pinus spp.*), шалфея лист (*Salvia officinalis*), гвоздики почки и плоды (*Syzygium aromaticum*), тысячелистника экстракт (*Achillea millefolium*); арники экстракт (*Arnica montana*); ладана смола (ладанного дерева *Boswellia sacra*); имбиря корнеплод (*Zingiber officinale*), куркумы корень (*Curcuma longa*) (Franz et al., 2010).

По этой причине необходимо проводить различие между лекарствами (фармацевтическими препаратами), продуктами здравоохранения и гигиены и кормовыми добавками с точки зрения повышения продуктивности животных (табл. 1). Применение ветеринарных фармпрепаратов отличается от использования кормовых добавок и часто связано с периодом ожидания после употребления.

Таблица 1

Принципы использования фитобиотиков в сравнении с ветеринарными препаратами (Franz et al., 2010)

Показатель	Кормовые добавки	Ветеринарные препараты
Пользователь	Фермер, производитель кормов	Только ветеринар
Животные	Здоровые животные	Больные животные
Цель использования	Повысить продуктивность	Восстановить здоровье
Длительность применения	Постоянно	Временно
Безопасность	Рисков нет, тщательная проверка перед регистрацией	Риски ухудшения; периоды ожидания

Фитобиотическое применение в кормовых добавках регулируется ограничительными правилами:

1. Фитобиотики являются продуктами, применяемыми без ограничений фермерами или другими пользователями в отношении к здоровым животным в рационах питания на постоянной основе (т. е. в течение всего периода производства соответствующего вида и категории).

2. Кормовые добавки должны демонстрировать идентичность и эффективность заявленных питательных свойств.

3. Фитобиотики и их действующие вещества должны быть безопасными для животных и работников комбикормового завода, потребителей продуктов животного происхождения, окружающей среде.

Видовой ассортимент используемых растений и действующие вещества.

Существует огромное разнообразие фитогенных продуктов, источником которых являются: деревья (хвоя и древесная зелень); травы (цветущие недревесные растения); специи (травы с интенсивным запахом или вкусом, обычно добавляемые в пищу человека); эфирные масла (летучие липофильные соединения, полученные холодным отжимом, паровой или спиртовой дистилляцией); экстракты, полученные с помощью водных и неводных растворителей (спирты и другие органические растворители).

В составе фитогенных кормовых добавок содержание активных веществ в продуктах может широко варьироваться в зависимости от используемой части растения (например – соцветия, лист, плоды-семена, корень или кора), сезона сбора урожая (фенологической фазы развития) и факторов окружающей среды (климат и условия среды обитания). Технология послеуборочной переработки приводит к модификации активных веществ и связанных с ними соединений (конъюгатов) в конечном продукте (например, методы сушки, измельчения или экстракции водными или органическими растворителями, паровая дистилляция и т. д.) (Windisch et al., 2008).

Видовой ассортимент действующих веществ фитобиотиков в странах Европы и Азии, прежде всего – это широкий спектр трав, специй и продуктов с эфирными маслами, полученных из растений, обладающих запахом и другими характерными свойствами, используемые в производстве пищи, парфюмерии, ароматизаторов и фармацевтических препаратов. Ряд эфирных масел обладает различной степенью антимикробной активности и, как полагают, обладают противовирусными, нематоцидными, противогрибковыми, инсектицидными и антиоксидантными свойствами (Kumar et al., 2014; Hashemi and Davoodi, 2011).

Фитогенные соединения эфиромасличных трав, по аналогии использования их в пище человека, способствуют усилению аппетита и выработке кишечной слизи, обладают способностью влиять на микрофлору. Обычно используют травы и специи, богатых флавоноидами, витамином С, каротиноидами; терпеноиды и полифенолы представляют собой наиболее биологически активные классы их химических компонентов.

Выявлено преимущество синергического действия неочищенных экстрактов в сравнении с очищенными веществами эфирных масел, изолированных из тех же растений. В отношении домашней птицы большинство исследований не показало значительных изменений в потреблении корма с добавками из чисто эфирных масел, хотя рост часто увеличивался, а коэффициент конверсии корма улучшался. В эксперименте, когда бройлеров кормили веществом карвакролом или тимолом из душицы в дозе 200 мг/кг корма, то карвакрол снижал потребление корма, прирост массы и коэффициент конверсии корма, тогда как

тимол не оказывал никакого эффекта, γ -терпинен также в чистом виде не показал значимых эффектов. При изучении действия тимола в четырех концентрациях от 0,1 до 1,0 % в качестве кормовой добавки у бройлеров существенной разницы в продуктивности за весь вегетационный период 35 дней не наблюдалось. Индейки, которым добавляли в рацион 1,25-3,75 г/кг цельные сушеные листья орегано (душицы), напротив, показали явно улучшенный коэффициент конверсии корма (Franz et al., 2010). Еще больше положительных результатов в отношении продуктивности животных сообщается при использовании смесей из нескольких трав. Уровень включения ароматических растений в рацион, необходимый для значимой стимуляции положительного влияния на антиоксидантный статус, к примеру, на продуктивность кур-несушек, достаточно большой – 0,9-1,0 (0,5-2,5) % (Harrington et al., 2020), и может создать проблемы с безопасностью.

Наибольший антимикробный эффект из действующих веществ показывают фенолы, которые в основном присутствуют в наибольшем процентном соотношении, за ними следуют спирты, альдегиды, кетоны и простые эфиры, в то время как антибактериальный эффект углеводов низкий. Несмотря на то, что антимикробный эффект в основном объясняется фенолами, не следует игнорировать влияние компонентов, присутствующих в следовых количествах, из-за их потенциального взаимодействия, которое может повлиять на комплексную антимикробную активность. Ряд исследований показали, что смесь компонентов может иметь больший антимикробный эффект по сравнению с отдельно взятыми веществами. Эти исследования предполагают, что антимикробная активность эфирных масел является результатом взаимодействий между различными классами соединений, присутствующих в них (Sabarkara et al., 2020).

Действующие вещества фитобиотиков. Фитобиотики обычно вырабатываются из отходов производства фармацевтической промышленности, консервной, пищевой, пряно-вкусовой и парфюмерной, а также предприятий по производству БАДов. Активными соединениями фитобиотиков являются терпеноиды (моно- и сесквитерпены), стероиды, алкалоиды, спирты, альдегиды, кетоны, сложные эфиры, простые эфиры, лактоны, гликозиды и полифенольные соединения (дубильные вещества). Состав фитобиотиков варьируется в широких пределах в зависимости от вида растений, места произрастания и условия сбора урожая, технологии производства (методы экстракции), условий и времени хранения (свет, температура, влажность, доступ кислорода).

Большинство активных вторичных метаболитов фитобиотиков относятся к классу производных фенолов, терпеноидов, флавоноидов и глюкозинолатов, а также стероидов и сапонинов, обладающих противомикробным, противовоспалительным, антиоксидантным, антипаразитарным и противовирусным действием, повышают усвояемость питательных веществ корма.

Поликонденсированные фенолы (танины) связывают белки, полисахариды и другие биополимеры и предохраняют их от разложения микрофлорой желудка, имеют терпкий вяжущий вкус и подавляют рост патогенных микроорганизмов. Некоторые полифенольные соединения метаболизируются в желудочно-кишечном тракте при посредничестве бактериальных ферментов, что играет важную роль в биодоступности фенольных гликозидов (Bravo, 1998).

Полифенолы (флавоноиды, фенольные кислоты, лигнаны и стильбены) играют значительную роль в борьбе с патологиями, связанными с воспалением и дегенерацией тканей. Они оказывают стимулирующее действие на кишечник и предотвращают хронические дегенеративные заболевания, влияют на функционирование скелетной системы и процесс обновления костей через физиологическое равновесие между прооксидантами и антиоксидантами в организме, препятствуя потере костной массы (Skiba et al, 2021).

Многие полифенольные соединения (прежде всего изофлавоны) могут защищать скелетную систему от потери костной массы посредством: 1) снижения выработки активированных форм кислорода и повышения уровня антиоксидантных факторов организма и ферментов; 2) взаимодействия с биологическими мембранами клеток (как липидного, так и белкового характера) и изменением их свойств; 3) связывания с рецептором бета-эстрогена (ER- β), что создает возможность имитировать роль эстрогена, 4) ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов и других провоспалительных молекул.

Антиоксидантный потенциал лекарственных, пряных и эфиромасличных растений прежде всего связан с концентрацией следующих веществ: флавоноидов (кверцетин, мирицетин, морин, катехин, эпигаллокатехина галлат, цианидин, мальвидин, дигидрокверцетин, рутин и т. д.); гидролизуемых дубильных веществ, проантоцианидинов, фенольных кислот (бензойные, коричные, производные кумарина); фенольных терпенов (различные эфирные масла); витаминов (А, С и Е) и каротиноидов.

Наиболее важными и сильными антиоксидантами являются биофлавоноиды и терпеноиды. Сравнительное суммарное количество антиоксидантов в разных специях (по влиянию на степень окисления стандартного вещества кверцетина) составляет от 1-3 % (корица, куркума, базилик, перец красный, зелень петрушки, пажитник, гвоздика) до 0,2-0,3 % (кориандр, фенхель, тмин) (Яшин и др., 2009).

Такие вещества способствуют защите кормовых липидов от пагубного воздействия реакций автоокисления, частично заменяя использование синтетического α -токоферилацетата и родственных соединений в качестве кормовых добавок или консервантов. Также могут влиять на метаболизм липидов у животных: положительное влияние на антиоксидантные ферменты супероксиддисмутазу

и глутатионпероксидазу, а также на более высокий уровень полиненасыщенных жирных кислот у животных в различных тканях. Немаловажное значение имеет улучшение характеристик продуктов животного происхождения – улучшенная окислительная стабильность туши, мяса, жира и яичного желтка, вызванная антиоксидантными полифенольными соединениями (флавоноидов, каротиноидов, антоцианов) или терпеноидов эфирных масел из соответствующих растений в составе фитобиотиков (Kumar et al., 2014; Franz et al., 2010; Tsiplakou et al., 2021).

Ассортимент. Используемые на практике виды растений обычно принадлежат к 4-5 ботаническим семействам. По степени использования они – яснотковые или губоцветные (*Labiatae*); зонтичные или сельдерейные (*Umbelliferae, Apiaceae*); сложноцветные (*Asteraceae, Compositae*); паслёновые (*Solanaceae*), имбирные (*Zingiberaceae*); капустные (*Brassicaceae*). Среди множества растений, содержащих антиоксидантные компоненты, наибольший интерес вызывают летучие масла семейства губоцветных *Labiatae*, особенно продукты из розмарина. Их антиоксидантная активность обусловлена фенольными терпенами, такими как розмариновая кислота и розмарол. Другими видами сем. *Labiatae*, обладающими значительными антиоксидантными свойствами, являются тимьян и орегано, которые содержат большое количество монотерпенов, тимола и карвакрола.

На втором месте растения из семейства зонтичных *Umbelliferae* (например, анис и кориандр). Кроме того, используемые в составе фитобиотиков представители семейства паслёновых (*Solanaceae*) – перец черный (*Piper nigrum*), перец красный (*Capsicum annuum*) и чили (*Capsicum frutescens*) – содержат повышенное количество антиоксидантных и противомикробных компонентов. Растения, богатые флавоноидами (зеленый чай) и антоцианами (жом и мезга фруктов и ягод после переработки на сок), имбирь и куркума (*Zingiberaceae*) также описаны, как обладающие антиоксидантными свойствами.

Из известных в общей сложности около 1500 видов ароматических растений примерно 50 видов находят использование в качестве коммерческого источника эфирных масел, а общее количество тех, которые регулярно и широко используются в составе фитодобавок, едва превышает два десятка видов (Pandey et al., 2020).

Видовой состав важнейших растений в составе фитобиотиков стран Европы (в алфавитном порядке): анис (*Pimpinella anisum*); базилик душистый (*Ocimum basilicum*); гвоздика (*Syzygium aromaticum*); горчица (*Brassica nigra*); имбирь (*Zingiber officinalis*), кориандр (*Coriandrum sativum*); корица (*Cinnamomum zeylanicum*); майоран (*Origanum majorana*); мята перечная (*Mentha piperita*); пажитник (*Trigonella foenumgraecum*); перец стручковый (*Capsicum annuum*); перец черный (*Piper nigrum*); петрушка (*Petroselinum crispum*); розмарин лекарственный (*Rosmarinus officinalis*); сельдерей (*Apium graveolens*);

тмин (*Thymus vulgaris*); тимьян обыкновенный (*Thymus vulgaris*); хрен (*Armoracia rusticana*); чеснок (*Allium sativum*) и т. д. (Kumar et al., 2014; Kiczorowska et al., 2017; Pandey et al., 2020).

В ассортименте сырьевых источников для фитобиотиков в Европе присутствуют также лекарственные растения иммуно-стимулирующего и противовирусного характера (в частности, против вируса гриппа и вируса эпидемической диареи свиней), такие как эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea*), солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*) (Yasmin et al., 2020). Рассматривается возможность использования сапонинсодержащих растений: люцерны посевной (*Medicago sativa*) и маклеи сердцевидной (*Macleaya cordata*), исходя из предположения, что сапонины могут стимулировать иммунную систему слизистых оболочек кишечника к формированию неспецифических иммунных ответов, в частности для снижения уровня продуцирования противовоспалительных цитокинов (Artuso-Ponte et al., 2020).

Специфические виды растений, используемых в России как фитогеники: хвойная мука (пихта, ель, сосна), топинамбур, свекла, морковь, тыква, люцерна, облепиха (Багно и др., 2018). Следует заметить, что большинство видов из списка применялось в качестве кормовых добавок еще во времена СССР – витаминно-травяная мука из люцерны, хвойная мука, топинамбур, свекла и морковь, различные жомы и жмыхи (из облепихи, фруктово-ягодных, пряно-ароматических и эфиромасличных растений в виде отходов консервной и иной перерабатывающей промышленности) (Кормовые добавки, 1992; Ивашов и др., 1991).

Влияние на эффективность стимуляции роста и продуктивности животных. Первичный механизм действия фитобиотиков, способствующих увеличению роста, состоит из стабилизации гигиены корма и благотворного воздействия на экосистему желудочно-кишечной микробиоты путем контроля потенциальных патогенов. Это особенно важно для критических фаз в производственном цикле животного, характеризующегося высокой восприимчивостью к расстройствам пищеварения, например фаза отъема у поросят или ранний период жизни у домашней птицы.

Стабилизирующее действие фитогенных кормовых добавок на экосистему желудочно-кишечной микробиоты прежде всего важно для свиней и домашней птицы. Эти эффекты сравнимы с действием антибиотиков AGP. Из-за более стабильного состояния кишечника животные меньше подвергаются воздействию микробных токсинов и других нежелательных микробных метаболитов, таких как аммиак и метан. Образование в кишечнике биогенных аминов микробиотой нежелательно не только из-за токсичности, но также из-за того, что биогенные амины продуцируются в основном в ходе декарбоксилирования жизненно важных, лимитирующих незаменимых аминокислот (Windisch et al., 2008).

Литература по биологической эффективности кормовых добавок растительного происхождения представляет разрозненную картину. Тем не менее, большинство экспериментальных результатов указывают на снижение потребления корма при практически неизменном приросте и конечной живой массе, что приводит к улучшенному соотношению корм/продукция при скармливании фитогенных соединений. Увеличение среднесуточного прироста в птицеводстве от фитобиотиков обычно составляет +1...+3 %, в ряде случаев был получен нулевой результат или уменьшение прироста на -2...-3 %. Аналогичные данные были получены и в свиноводстве. У свиней улучшение продуктивности выразилось в среднем на 2 % по показателю среднесуточного прироста и на 3 % по эффективности преобразования корма; в диапазоне от -5 до +9 % по изменению массы тела. Эти цифры сопоставимы с потенциалом «обычных» стимуляторов роста (антибиотики, органические кислоты, пробиотики), где преимущества примерно до 4 % описаны в соответствующей литературе (Feeds Additives, 2020).

Данные таблицы 2 показывают сравнительную эффективность фитобиотиков и антибиотиков в случае применения их при инфекционной болезни – пролиферативной энтеропатии свиней. Энтеропатия (илеит) свиней – речь идёт о группе патологических изменений, происходящих в тонком кишечнике. Причиной данных изменений являются бактерии *Lawsonia intracellularis*, штаммы *Escherichia coli*. Заболевание распространено во всём мире, а инфекционный организм присутствует практически на всех фермах и внутри клеток оболочки толстого и тонкого кишечника.

Таблица 2

Сравнительные данные с контролем пролиферативной энтеропатии свиней (ПЭ) путем введения в рацион кормления антибиотиков и эфиромасличных добавок в возрасте 25-161 сут (по Franz et al., 2010)

Показатель	Группа				
	контроль	введение в рацион кормления			
		антибиотик авиламицин	душица	гвоздика	корица
Среднесуточный прирост, г	398	437	407	392	407
Потребление корма, г/сут	596	636	614	602	625
Конверсия корма, кг/кг	1,50	1.46	1.51	1.54	1.54

Таким образом, первичный механизм действия кормовых добавок, способствующих росту, по-видимому, является результатом стабилизации гигиены корма и благотворного воздействия на экосистему желудочно-кишечной микрофлоры путем контроля потенциальных патогенов. Это особенно относится к тем критическим фазам развития животных, на которых может присутствовать

более высокая восприимчивость к расстройствам пищеварения, например фаза отъема поросят, ранняя продолжительность жизни птицы или пополнение поголовья при откорме молодняка. В условиях интенсивных технологий животноводства фитобиотики нивелируют такие явления, как снижение иммунного и антиоксидантного статуса животных, обеспечивают повышение всех видов продуктивности примерно на 2-4 % в условиях отсутствия сильных стрессов (что значимо с таким же эффектом антибиотиков).

В целом имеющиеся данные указывают на то, что растительные кормовые добавки могут сочетаться с неантибиотическими стимуляторами роста, используемыми в животноводстве, такими как пробиотики и пребиотики, и имеют потенциал для улучшения производственных показателей продуктивности.

Однако существующие фитобиотики, как и ранее антибиотики, перестают работать в условиях сильного стресса и не имеют прямого анаболического эффекта. Кроме того, возникают проблемы по их безопасности.

Регламент ЕС по использованию фитобиотиков вместо антибиотиков. Официальный Регламент применения фитобиотиков в кормах опубликован еще в 2003 году, с последующими тремя поправками в 2005 и 2009 годах (Регламент ЕС, 2003). Действие документа не распространяется на: (а) технологические добавки; (б) ветеринарные лекарственные препараты, за исключением кокцидиостатов и гистомоностатов, применяемых в составе кормовых добавок.

Даны следующие определения: «Противомикробные средства» – означает вещества, произведенные синтетическим или естественным образом, предназначенные для борьбы или замедления роста микроорганизмов, в том числе бактерий, вирусов или грибков, или паразитов, в частности, протозоа (кокцидиостаты и гистомоностаты). «Антибиотик» – противомикробное средство, произведенное или производное от микроорганизма, который уничтожает или замедляет рост других микроорганизмов. «Зоотехнические добавки» – любая добавка, используемая для оказания благоприятного эффекта на продуктивность здоровых животных.

Антибиотики – не разрешаются в качестве кормовых добавок (кроме кокцидиостатов и гистомоностатов) после 31 декабря 2005 года. Контроль их содержания в продуктах животноводства отслеживается методами высокоэффективной хроматографии (Samanidou and Evaggelopoulos, 2008).

Фитодобавки должны оцениваться с точки зрения их безопасности в соответствии с процедурой. По механизму действия фитодобавки могут быть отнесены к разным категориям, и включать по смыслу в себя различные функциональные группы (как единично, так и комплексно без ограничений на функциональность).

Категория «Зоотехнические добавки»:

а) усилители усвояемости – вещества, которые при кормлении ими животных увеличивают усвояемость диеты благодаря воздействию на целевые кормовые материалы;

б) стабилизаторы кишечной флоры – микроорганизмы или другие вещества с четкой химической структурой, которые при кормлении ими животных оказывают положительное воздействие на кишечную флору;

в) вещества, оказывающие положительное воздействие на окружающую среду;

г) другие зоотехнические добавки.

Категория «Вкусовые добавки»:

а) красители: (i) вещества, делающие ярче или восстанавливающие цвет кормопродуктов; (ii) вещества, которые при кормлении ими животных усиливают цвет продуктов питания животного происхождения; (iii) вещества, оказывающие благоприятное воздействие на цвет декоративных рыб или птиц;

б) ароматизирующие соединения – вещества, включение которых в кормопродукты увеличивает запах или вкусовые качества кормов.

Категория «Питательные добавки»:

а) витамины, провитамины и вещества с четкой химической структурой, имеющей аналогичное воздействие;

б) соединения микроэлементов;

в) аминокислоты, соли аминокислот и их аналоги;

г) мочевины и ее производные.

Группа «Технологические добавки»:

а) консерванты – вещества или, в случае необходимости, микроорганизмы, защищающие корма от порчи, вызываемой микроорганизмами или их метаболитами;

б) антиоксиданты – вещества, продлевающие срок хранения кормопродуктов и кормовых материалов, защищая их от порчи, вызванной окислением;

Кормовая добавка должна оказывать благоприятное воздействие:

а) на характеристики корма;

б) на характеристики животных продуктов;

в) на цвет декоративных рыб и птиц;

г) удовлетворять потребностям животных в корме;

д) на последствия животной продукции с точки зрения окружающей среды;

е) на животную продукцию, на рентабельность или благополучие животных, в частности, на желудочно-кишечную флору или перевариваемость кормопродуктов;

ж) оказывать коксидиостатическое или гистомоноостатическое воздействие (против паразитов).

Кормовая добавка не должна: оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье животного, здоровье человека или окружающую среду; причинять вред потребителю посредством приуменьшения отличительных особенностей животных продуктов или вводить потребителя в заблуждение относительно отличительных особенностей животных продуктов.

1.4. Ограничения и недостатки при использовании фитогенных средств

Фитогенные кормовые добавки – это продукты растительного происхождения с БАВ, используемые в кормлении животных для улучшения продуктивности сельскохозяйственных животных. Использование их в значительной степени обусловлено запретом на большинство антибиотиков в кормах из-за возникновения устойчивости у патогенной микробиоты – частичный запрет в Европейском Союзе с 1999 года и полный с 2006 года, в США и ряде других стран с 2017 года, и продолжающиеся обсуждения по ограничению их использования в России и странах Таможенного союза (Windisch et al., 2008; Feed Additives, 2020).

Возможные механизмы действия травы на животных для стимулирования роста включают – изменения в кишечной микробиоте; повышенная перевариваемость и всасывание питательных веществ; повышенное усвоение азота; морфологические и гистологические изменения желудочно-кишечного тракта и антиоксидантная активность; косвенное улучшение иммунного ответа.

Ограничения и недостатки заключаются в следующем.

Мало экспериментальных данных в условиях реального производства. В большинстве случаев сообщается про высокие показатели эффективности в условиях пробирочной культуры *in vitro*, но соответствующие экспериментальные данные в условиях практического животноводства (*in vivo*) ограничены (Feed Additives, 2020). Несмотря на ряд преимуществ клеточных анализов *in vitro*, эти испытания обладают серьезными ограничениями. Наиболее важно то, что системы клеточных культур могут дать только первое представление, поскольку они никогда полностью не моделируют сложную физиологию, присутствующую в интактном живом организме. Одностороннее использование пробирочных испытаний в ходе токсикологической оценки может привести к избыточной или недооценке токсикологических свойств. Поэтому существует необходимость окончательной оценки на живых системах, в условиях *in vivo*.

Фитогенные кормовые добавки на практике не всегда улучшают вкусовые качества кормов и производственные показатели. Часто получается зависимое от дозы снижение вкусовых качеств у свиней, получавших эфирные масла фенхеля и тмина, а также трав тимьяна и орегано. Еще одно заявление, которое часто делают в отношении фитогенных кормовых добавок – это стимуляция

иммунных функций; однако конкретные экспериментальные проверки на сельскохозяйственных животных с однокамерным желудком весьма ограничены. Например, использование *Echinacea purpurea* в кормлении свиней выявило усиление иммунной стимуляции после вакцинации, но это значительно снизило потребление корма у бройлеров и несушек (Windisch et al., 2008).

Стимулирующий эффект эфирных масел (коэффициент конверсии корма, суточная прибавка веса) не так очевиден, поскольку большое количество публикаций ориентированы на коммерческий продукт, и где отсутствуют данные об исходном материале. Указывается на сокращение добровольного потребления корма поросятами за счет увеличения количества фенхеля, тимьяна и душицы соответственно. В рамках рандомизированного исследования на приемлемость их в качестве кормовых добавок для свиней значительное предпочтение было отдано стандартному корму без трав. В экспериментах животные могли свободно выбирать между стандартным кормом без трав, а также двумя концентрациями отдельных трав (приблизительно 0,12 и 1,2 % соответственно) или же смесями обеих трав (0,06 и 0,6 % каждой травы соответственно) (Franz et al., 2010).

Слабый анаболический эффект. В целом фитобиотики являются равноценной заменой антибиоткам. Фенольные соединения (флавоноиды и терпеноиды эфирных масел) являются основными биологически активными компонентами фитобиотиков. Наибольший интерес в Европе вызвало использование растений из семейства губоцветных *Labiatae*, среди которых наиболее популярными представителями являются тимьян, орегано (душица) и шалфей (Windisch et al., 2008).

Однако классические фитобиотики на основе полифенолов в качестве главных действующих веществ перестают работать в условиях стресса и не имеют прямого анаболического эффекта. Принято считать, что при использовании в рационах антибиотиков, стимулирующих рост, эффективность использования корма может быть повышена в среднем на 2-5 % (Jin et al., 2020). Эффект стимулирования фитобиотиками среднесуточного прироста животных ограничен теми же самыми 2-4 %.

Прямой анаболический эффект от применения фитобиотиков не наблюдается (масса тела в экспериментах значимо не превышает вариант контроля). Эффект среднесуточного прироста не постоянен, и зачастую, наблюдается обратный эффект. Негативные показатели обычно проявляются в условиях влияния сильнодействующих стрессовых ситуаций (Feed Additives, 2020).

Ограничения в условиях стресса. Неэффективными или слабоэффективными являются компоненты существующих фитобиотиков при температурном стрессе. У кур-несушек, выращенных в условиях низких температур (6-8 °C) и получавших комбинацию эфирного масла перечной мяты и тимьяна,

улучшились продуктивность (увеличение яйценоскости и массы яйца и снижение FCR) и качество яйца по сравнению с контрольными животными (Harrington et al., 2020). И наоборот, куры при умеренном тепловом стрессе (24 °C), получавшие смесь эфирных масел из орегано, лавра, шалфея, семян фенхеля, мирта и кожуры цитрусовых, не показали улучшения производственных показателей или качества яиц. Точно также включение эфирного масла фенхеля в рацион кур-несушек, находящихся в условиях высокого теплового стресса (34 °C), не повлияло на параметры продуктивности по сравнению с курами, содержащимися при температуре 24 °C.

Изменчивость и непостоянство состава. Дополнительные сложности возникают из-за того, что фитогенные кормовые добавки могут широко варьироваться в зависимости от ботанического происхождения, обработки и состава, поэтому:

1. Сложны для количественной оценки и стандартизации ввиду непостоянного и неидентифицированного ботанического и химического состава.

2. Местоположение, тип почвы, погодные условия, высота над уровнем моря, сезон выращивания растения, технология сбора и условия хранения могут влиять на химический состав наиболее важных компонентов растений.

3. Условия окружающей среды, время сбора урожая, метод и продолжительность консервации и хранения, способ экстракции растений, а также возможные синергические или антагонистические эффекты, примеси антипитательных веществ или микробное загрязнение являются факторами, которые могут существенно повлиять на эффективность фитогенных кормовых добавок.

1.5. Токсичность и безопасность

Все кормовые добавки, включая ароматические травы и эфирные масла, должны соответствовать правилам безопасности. Помимо эффективности, применение фитогенных кормовых добавок в животноводстве также должно быть безопасным для животного, пользователя, потребителя продукта животного происхождения и окружающей среды (Регламент ЕС, 2003). Что касается животных, подвергшихся воздействию в случае случайной передозировки, как правило, нельзя исключить неблагоприятное воздействие на здоровье. Для пользователя (например, производителя кормов, фермера, рабочего) обращение с чистыми составами таких кормовых добавок обычно требует защитных мер, поскольку они потенциально раздражают и могут вызвать аллергический контактный дерматит.

Уровень применения ароматических видов растений, необходимый для стимуляции положительного влияния при окислительном стрессе на продуктивность кур-несушек, очень высок и достигает критических значений безопасности: орегано (сухая трава) – 1 %; эфирное масло орегано – 100 мг/кг;

розмарин (сухая трава) – 1 %; порошок розмарина – 0,90 %; тимьян (сухая трава) – 1 %; порошок тимьяна – 0,90 %; куркума (сухая трава) – 1 %; фенхель (семена) – 20 г/кг, шалфей (листья сухие) – 2,50 % (Harrington et al., 2020). Однако такие высокие концентрации уже представляют опасность из-за токсичности основных компонентов действующих веществ эфирных масел, которая проявляется в виде раздражения слизистой оболочки кишечника и снижения репродуктивной функции (Lanzerstorfer et al., 2021).

Для доступных на рынке фитодобавок часто отсутствуют подробные данные о химическом составе главных действующих веществ. Эта недостающая информация затрудняет токсикологические прогнозы, поскольку некоторые компоненты эфирных масел могут быть токсичными даже в относительно небольших количествах и проявляться в виде расстройства дыхания, раздражения слизистых оболочек, острой токсичности, репродуктивной токсичности и токсичности отдельных органов, вследствие биоаккумуляции в их тканях определенных веществ.

Токсичность эфирных масел. В 2021 году опубликованы результаты детального исследования воздействия широко используемых эфирных масел розмарина, цитрусовых и эвкалипта на острую токсичность, влияние на репродуктивную функцию, развитие, а также на раздражение слизистой оболочки. Работа проведена Австрийским центром по качеству и безопасности кормов и пищевых продуктов *in vitro* (клеточные культуры) и *in vivo* (тесты на модельных организмах – нематоде *Caenorhabditis elegans*, курином яйце) (Lanzerstorfer et al., 2021).

В целом, все исследуемые объекты по результатам культивирования клеток *in vitro* показали зависимое от концентрации снижение жизнеспособности клеток со средними значениями полуметальной дозы ЛД₅₀ в диапазоне от 0,08 до 0,17 %. Значения ЛД₅₀ находились в десятикратном диапазоне от 0,03 % (клетки, обработанные розмариновым маслом) до 0,17 % (эвкалиптовое масло) и до 0,29 % (цитрусовое масло). Аналогичные результаты были получены для модели *C. elegans* со средним значением ЛД₅₀ 0,42 %. У нематод дикого типа чувствительность по ЛД₅₀ оказалась при концентрациях в десять раз ниже. Анализ экспрессии генов выявил значительную активацию генов ксенобиотического и окислительного стресса, таких как CYP-14A3, GST-4, GPX-6, SOD-3.

Таким образом, эфирные масла некоторых растений могут проявлять серьезные токсические свойства уже при низких концентрациях. Поэтому для каждого вещества отдельно и предполагаемого применения в смеси рекомендуется провести подробную токсикологическую оценку.

Токсичность сапонинов и алкалоидов. Растения с сапонинами и алкалоидами используются для модуляции иммунных реакций в составе фитобиотиков и при передозировке могут быть проблемы со здоровьем, среди них: люцерна посевная (*Medicago sativa*), эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea*), юкка (*Yucca spp.*),

солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*). Сапонины – вещества гликозидной природы, которые при гидролизе распадаются на углеводную часть и агликон, называемой сапогенином. Сапонины хорошо растворяются в воде и при взбалтывании образуют устойчивую пену, напоминающую мыло. При попадании в кровь сапонины вызывают гемолитическое отравление.

В 5-томном обзоре США по токсичным растениям указывается, что эхинацея (*Echinacea angustifolia* и другие виды), люцерна (*Medicago sativa*) могут привести к почечной недостаточности и почечному ацидозу. Эхинацея может также вызывать аллергические реакции, сыпь или усугублять астму (Brown, 2017a; Brown, 2017b). Солодка голая (*G. glabra*) – чрезмерное количество или длительное употребление солодки может вызвать высокое кровяное давление или низкий уровень калия, что связано с нерегулярным сердцебиением и/или мышечной слабостью. Солодка может усугубить последствия застойной сердечной недостаточности, цирроза печени или почечной недостаточности. Солодка содержит глицирризиновую кислоту, тритерпеновые сапонины, гидроксикумарины и может вызывать опасные для жизни сердечные аритмии из-за возникновения гипокалиемии (подобно алоэ и ягодам крушины), а также отек легких, электролитные и почечные аномалии (Brown, 2018a). Гинкго двулопастное (*G. biloba*) – имеет канцерогенную активность, экстракт листьев может вызвать рак печени, аденому щитовидной железы и лейкемию (Brown, 2018b).

В последнее время из-за слабой эффективности фитобиотиков в условиях стрессовых ситуаций в исследованиях начали привлекать растения, содержащие сильнодействующие вещества, например изохинолиновые алкалоиды. Результаты показали, что они могут регулировать стрессовую реакцию и уменьшать выделение бактерий, которые потенциально могут загрязнять тушки и повышать риск безопасности пищевых продуктов. Результаты такого рода исследований были получены на свиноматках (стресс опороса) и поросятах (стресс отъема) (Artuso-Ponte et al., 2020).

Это самая большая группа среди алкалоидов. В настоящее время известно около 2500 изохинолиновых алкалоидов, которые в основном образуются растениями семейств маковые (*Papaveraceae*), барбарисовые (*Berberidaceae*), лютиковые (*Ranunculaceae*), луносемянниковые из подрода лютиковых (*Menispermaceae*), дымянковые (*Fumariaceae*). Среди них маклея сердцевидная (*M. cordata*), содержит изохинолиновые алкалоиды 2-го класса опасности. Эти алкалоиды обладают седативными, психотропными, обезболивающими свойствами и проявляют противомикробное и противовоспалительное действие. Однако алкалоиды изохинолинового ряда и растения, их содержащие (любые части), отнесены к токсичным веществам естественного происхождения Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов, так как могут представлять серьезную опасность для здоровья человека и животных (Compendium, 2012).

Литература к главе I

Багно О. А., Прохоров О. Н., Шевченко С. А., Шевченко А.Н., Дядичкина Т. В. Фитобиотики в кормлении сельскохозяйственных животных (обзор) // Сельскохозяйственная биология. 2018. Т. 53. № 4. С. 687-697.

Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европе // Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро (Копенгаген, Дания). 2011. 106 с.

Ивашов В. И., Сницарь А. И., Чернуха И. М. М. Биотехнология и оценка качества животных кормов. М.: Агропромиздат, 1991. 192 с.

Кормовые добавки: Справочник (Венедиктов А. М., Дуборезова Т. А., Симонов Г. А., Козловский С.Б.). М.: Агропромиздат, 1992. 192 с.

Регламент Европейского Парламента и Совета (ЕС) № 1831/2003 от 22 сентября 2003 г. (с изменениями от 2005-2009 гг), о добавках, применяемых в кормлении животных // Официальный Журнал Европейского Союза (ОЖ), 2003. № L 268/58. С. 1-30.

Рой Дж.Х.Б. Выращивание телят (пер с англ.). М.: Колос, 1982. 470 с.

Соляник С.В., Соляник В.В. Мониторинг статистической отчётности работы свинокомплекса и методика расчёта уровня падежа животных на предприятии // Зоотехническая наука Беларуси. 2017. Т. 52. № 2. С. 184-198.

Яшин Я.И., Рыжнев В.Ю., Яшин А.Я., Черноусова Н.И. Природные антиоксиданты. Содержание в пищевых продуктах и их влияние на здоровье и старение человека. М.: ТрансЛит, 2009. 212 с.

Artuso-Ponte V., Pastor A., Andratsch M. The effects of plant extracts on the immune system of livestock: The isoquinoline alkaloids model // Feed Additives, Academic Press, 2020. P. 295-310.

Bravo L. Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance // Nutrition Reviews. 1998. V. 56. № 11. P. 317-333.

Brown A. C. An overview of herb and dietary supplement efficacy, safety, and government regulation in the United States with suggested improvements. Part 1 of 5 series // Food and Chemical Toxicology, 2017a. V. 107 (Pt A). P. 449-471.

Brown A. C. Kidney toxicity related to herb and dietary supplements: online table of medical case reports. Part 3 of 5 series // Food and Chemical Toxicology, 2017b. V. 107 (Pt A). P. 502-519.

Brown A. C. Heart toxicity related to herb and dietary supplements: Online Table of Case Reports. Part 4 of 5 // Journal of Dietary Supplements, 2018a. V. 15. № 4. P. 516-555.

Brown A. C. Cancer Related to Herbs and Dietary Supplements: Online Table of Case Reports. Part 5 of 5 // Journal of Dietary Supplements, 2018b. V. 15. № 4. P. 556-581.

Čabarkapa I., Puvača N., Popović S., Čolović D., Kostadinović L., Tatham E.K., Lević J. Aromatic plants and their extracts pharmacokinetics and in vitro/in vivo mechanisms of action // Feed Additives. Academic Press, 2020. P. 75-88.

Caroprese M., Ciliberti M.G., Albenzio M. Application of aromatic plants and their extracts in dairy animals // Feed Additives, Academic Press. 2020. P. 261-277.

Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements // EFSA Journal, 2012. V. 10. № 5:2663. 60 p.

Feed Additives. Editors: Florou-Paneri P., Christaki E., Giannenas I. Academic Press (Book). London, 2020. 368 p.

Franz C., Baser K.H.C., Windisch W. Essential oils and aromatic plants in animal feeding – a European perspective. A review // *Flavour and Fragrance Journal*, 2010. V. 25. № 5. P. 327-340.

Harrington D., Hall H., Wilde D., Wakeman W. Application of aromatic plants and their extracts in the diets of laying hens // *Feed Additives*, Academic Press. 2020. P. 187-203.

Hashemi S.R., Davoodi H. Herbal plants and their derivatives as growth and health promoters in animal nutrition // *Veterinary Research Communications*. 2011. V. 35. P. 169-180.

Jin L-Z., Dersjant-Li Y., Giannenas I. Application of aromatic plants and their extracts in diets of broiler chickens // *Feed Additives*, Academic Press. 2020. P. 159-185.

Kiczorowska B., Samolińska W., Al-Yasiry A.R.M., Kiczorowski P., Winiarska-Mieczan A. The natural feed additives as immunostimulants in monogastric animal nutrition – a review // *Annals of Animal Science*. 2017. V. 17. № 3. P. 605-625.

Kumar M., Kumar K., Roy D., Kushwaha R., Vaiswani S. Application of Herbal Feed Additives in Animal Nutrition - A Review // *International Journal of Livestock Research*. 2014, Vol 4. № 9. P. 1-8.

Lanzerstorfer P., Sandner G., Pitsch J., Pitsch J., Mascher B., Aumiller T., Weghuber J. Acute, reproductive, and developmental toxicity of essential oils assessed with alternative in vitro and in vivo systems // *Archives of Toxicology*, 2021. N 95. P. 673-691.

Pandey A.K., Kumar P., Saxena M.J., Maurya P. Distribution of aromatic plants in the world and their properties // *Feed Additives*, Academic Press, 2020. P. 89-114.

Samanidou V.F., Evaggelopoulos E.N. Chromatographic analysis of banned antibacterial growth promoters in animal feed // *Journal of Separation Science*, 2008. V. 31. № 11. P. 2091-112.

Skiba G., Raj S., Sobol M., Kowalczyk P., Grela E.R. Role of polyphenols in the metabolism of the skeletal system in humans and animals – a review // *Annals of Animal Science*, 2021, vol. 0, no. 0, 2021, 36 p.

Tsiplakou E., Pitino R, Manuelian C.L., Simoni M., Mitsiopoulou C., De Marchi M., Righi F. Plant Feed Additives as Natural Alternatives to the Use of Synthetic Antioxidant Vitamins in Livestock Animal Products Yield, Quality, and Oxidative Status: A Review // *Antioxidants (Basel)*, 2021. V. 10. № 5. P. 1-12.

Windisch W., Schedle K., Plitzner C., Kroismayr A. Use of phytogetic products as feed additives for swine and poultry // *American Society of Animal Science*, 2008; Vol. 86 (14 Suppl). P. 140-148.

Yasmin A.R., Chia S.L., Looi Q.H., Omar A.R., Noordin M.M., Ideris A. Herbal extracts as antiviral agents // *Feed Additives*, Academic Press. 2020. P. 115-132.

**А. А. Ивановский, Н. П. Тимофеев,
Н. А. Латушкина**

**РАСТЕНИЯ КАК ИСТОЧНИК
ФИТОБИОТИКОВ И ФАРМПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ЖИВОТНЫХ**



**Александр Александрович Ивановский,
Николай Петрович Тимофеев,
Наталья Александровна Латушкина**

**РАСТЕНИЯ КАК ИСТОЧНИК ФИТОБИОТИКОВ
И ФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ**

Подписано к печати 25 марта 2022 г.
Формат 60x84^{1/16}. Бумага офсетная.
Усл. печ. 7,90.
Тираж 100 экз. Заказ 3.

Отпечатано с оригинал-макета
Типография ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока
610007, г. Киров, ул. Ленина, 166а