

ПРОБИОТИЦИТЕ, КАТО АЛТЕРНАТИВА НА АНТИБИОТИЦИТЕ



ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ

Темата разглежда **пробиотиците като алтернатива на антибиотиците**, но не бива да остава впечатление, че единствено те са обект на проучвания като заместващи антибиотичното лечение.

Надежди се възлагат също на пребиотиците (вещества, които създават по-благоприятна среда за полезните – пробиотиците – и по-малко благоприятна среда за вредните бактерии), на комбинации между пробиотици и пребиотици: симбиотици, бактериофаги, растителни екстракти и етерични масла, имуномодулатори, органични киселини, бактериоцини – рибозомно синтезирани антимицробни пептиди, които се продуцират от бактерии и археи¹. Необясним е фактът, че независимо от обнадеждаващите резултати от прилагането им, конвенционалната медицина, няма особено доверие в тях.

Търсят се и други възможности. В търсене на алтернативи учените попадат на изключително находчиви идеи. Екип от университета в Берн, оглавен от Едуард Бабийчук и Анете Дрегер, през 2015 г. е публикувал интересно откритие²: по изкуствен път са били създадени наночастици от липиди (липозоми), които според тях може да заместят антибиотиците – те не действат на причинителите, а на продуктите на тяхната жизнена дейност (екзотоксини), като ги извеждат от организма. Грам-положителни патогенни бактерии, като *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* отделят

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2670069/> - публикация в 'Springer Nature'.

² <https://www.nature.com/articles/nbt.3037>

цитотоксини, което придава значителна тежест на причинените от тях заболявания. Създадените изкуствени липозоми действат конкурентно на липидите на клетките на организма, като ефективно свързват токсините. Свързаните с липозоми токсини не лизират клетките на бозайници *in vitro*. Не се образуват цитокини и като резултат се предотвратява неконтролираната възпалителна реакция, с което се намалява рискът от летален изход. Експериментално, изкуствените липозоми са се оказали ефективни по време на активна инфекция *in vivo*: в рамките на 10 часа след инфектиране прилагането им не е позволило опитните животни (мишки) да развият септицемия, докато нетретирани мишки умират до 24-33 часа. Липозомите предпазват мишки от инвазивна пневмококова пневмония; съставени са от естествено срещащи се липиди; не оказват бактерицидно действие; може да се използват терапевтично самостоятелно или с антибиотици за борба с бактериални инфекции и за намаляване до минимум на тъканно увреждане, причинявано от токсини. Употребата на антибиотици може да доведе до лизис на бактериални клетки, което да се окаже по-сериозен патологичен ефект, отколкото самата инфекция³. Екипът е доказал, че най-добър ефект се получава при едновременното прилагане на антибиотици и наночастиците съставени от липозоми. Това означава, че отново не става дума за пълен отказ от употреба на антибиотици.

Наскоро, в 'Independence', беше публикувано любопитно съобщение: научен екип е създал молекула, която деактивира един от ензимите, отговорни за експресиране на ген за резистентност при устойчива на антибиотици бактерия. Това постижение е интересно, но не представлява различна по същество алтернатива – отново е временно решение, като се има предвид, че бактериите имат хилядолетен опит и най-вероятно ще намерят решение и срещу този трик, независимо кога.

Какви са причините, толкова настойчиво да се търсят всякакви алтернативи на антибиотиците?

Един от отговорите е, че те освен патогенната или условно патогенната микрофлора, унищожават и полезната. Това води до **дисбактериоза**: състояние, при което полезната микрофлора липсва: в научната литература това явление се посочва като причина за богатата патология, която включва незаразни и заразни болести (причинени от бактерии, вируси, гъбички, други микроорганизми и паразити).

Другият отговор е свързан със застрашителните размери, които придобива **антимикробната резистентност** – липса на очаквано действие на антибактериални субстанции срещу патогенни бактерии, които са били чувствителни към тях – според дефиницията на Европейска агенция по лекарствата (EMA). Резистентността представлява сериозен риск за живота и здравето на хора и животни. Статистически данни показват, че само в Европа, около 25 000 души годишно губят живота си поради инфекции, причинени от моно- или полирезистентни бактериални щамове.

Резистентност се наблюдава и в природата, но там действат неумолими закони, които регулират екосистемите, благодарение на което естественото равновесие не се

³ Rittirsch, D., Flierl, M.A. & Ward, P.A. Harmful molecular mechanisms in sepsis. Nat. Rev. Immunol. 8, 776–787 (2008); Moore, C.L. et al. Prediction of failure in vancomycin-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a clinically useful risk stratification tool. Antimicrob. Agents Chemother. 55, 4581–4588 (2011).

нарушава: хищникът еволюира заедно с плячката. След като ние се намесваме с „непозволени“ средства, несъществуващи в природната среда – синтетични или полусинтетични антибиотици и биоциди (ксенобиотици), играта не се води по правилата: от това има съответни последици, чиито резултати изпитваме постоянно.

С разширяване на познанията ни за пробиотиците⁴, механизмът им на действие става все по-разбираем, а в положителния ефект от прилагането им, вече надали някой се съмнява. Научните експерименти разширяват и практическия опит в тази област.

Материалът има за цел да „преведе“ научните открития на езика на практиката, така че разширяването на разбирането за ефектите от прилагането им да послужи не само при употребата им като алтернатива на антибиотиците при отглеждане на бройлери, който пример ще бъде подробно разгледан с оглед изясняване на механизмите на действие на пробиотиците, но и да позволи тези изводи да бъдат разширени в други случаи.

ПОЛЕЗНА МИКРОФЛОРА

Значително по-проучен е човешкият микробиом⁵, както и микробиомът на полезната микрофлора при хора, в сравнение с животни. Това не се дължи на липса на интерес, а по-скоро на високата цена на проучванията.

Поради тази причина и с цел да се онагледят недвусмислено положителният ефект от употребата на пробиотици, тук са приведени показателни примери от опита, който учените имат при хора. Принципите на въздействие на различни фактори при хора и животни е един и същ или поне твърде подобен. Този извод е широко използван в токсикологията и други области на науката: екстраполират се резултати от едни животни към други, но и от лабораторни животни към хора, което е достатъчен аргумент, че обратното екстраполиране не би следвало да е проблем.

Полезната микрофлора съществува върху всички гранични повърхности, както и във вътрешността на тялото. Такива микроорганизми създават биофилм, а той не позволява или поне ограничава до възможната степен преминаването и развитието на вредни (условно патогенни и патогенни) микроорганизми и паразити.

Резултати от научни изследвания показват, че полезната микрофлора има отношение към възникването, развитието и дори прогнозата на заболявания както от инфекциозен, така и от неизфекциозен характер, остри и хронични.

Изследователи и клиницисти в областта на хуманната медицина намират доказателства, че **хронични състояния** като депресия, автоимунни заболявания, есенциално високо кръвно налягане, диабет, множествена склероза⁶, себорея, астма, исхемична болест на сърцето, Алцхаймер, Паркинсон⁷ при възрастни пациенти, но и аутизъм, алергии, чести тежкопротичащи инфекции при деца, имат връзка със

⁴ Пробиотиците са полезни микроорганизми, които се намират вътре и по повърхността на организмите; за тях се твърди, че имат важно значение за здравето. Терминът е станал популярен след 1980 г., а концепцията е възприета от трудовете на Иля Мечников, който е получил Нобелова награда за работата си по тази тема. Мечников твърди, че причината за големия брой дълголетници в България е киселото мляко и е защитил тезата си че: "зависимостта на чревната микрофлора от храната прави възможна промяната в микрофлората, което прави възможно изместването на патогенната микрофлора от полезни микроорганизми."

⁵ Микробиом: гените или генетичният състав на микробиота (микрофлората).

⁶ <http://www.pnas.org/content/early/2017/09/05/1711235114.long>

⁷ <https://authors.library.caltech.edu/72032/>

смущения в чревната микрофлора или в развитието на полезните микроорганизми по граничните повърхности на тялото.

За никого не е тайна, че независимо от несъмненото си развитие през годините, конвенционалната медицина, по-скоро не се справя с хроничната патология – в най-добрия случай се постига известно облекчаване на симптоматиката, евентуално забавяне на хронични процеси, но не и оздравяване. В литературата не липсват данни, че смущения в развитието на полезната микрофлора може да повлияе върху процесите в организма и напоследък това все по-често се прилага в полза на здравето.

Влиянието на средата също е в известна степен пренебрегнато като определящ фактор за здравето. Биолози и медици все по-често се обединяват в мнението, че причината за хронични болести не се състои толкова в генетичното предразположение, което най-често конвенционалната медицина изтъква като причина за хронични състояния, а по-скоро факторите на средата в която е поставен организъмът са тези, които водят до експресия на различни гени, при което определят здравето или болестта.

Науката, която изследва темата се нарича **епигенетика**⁸. Един от водещите учени в областта на епигенетиката *Bruce Lipton*, професор в MIT (Масачузетския технологичен институт), твърди че много малка част от болестите се дължат на генетични увреждания – като например Синдром на Даун или на Тарнър, а като причина за възникване и развитие на останалите, посочва средата като решаващ фактор. Под термина „среда“ се имат предвид условията на живот в най-общ смисъл: хранене, стресори, а при хората според него се намесва обкръжението, дори мисленето. Възпроизвеждането на едни и същи хронични болести в семействата, според него се дължи на възпроизвеждането на модели на поведение, хранене, въобще реакция на средата. Много важно негово заключение е, че при неоспоримите доказателства за действието на фактори, които стоят „над генетиката“, хората нямат причина да гледат на себе си като на „жертви“ на генома, който са наследили. Когато човек се определя като жертва, това го прави безотговорен, тъй като едва ли не, каквото и да прави, все ще го покоси инфаркта, както това се е случило с баща му или ще страда от ревматизъм, от който е била болна баба му... Твърде обнадеждаващ е фактът, че изследванията показват правилността на изводите, направени от учените в полето на епигенетиката.

Този принцип е в основата на **стратегия**, която предвижда ограничаване на приема на антибиотици да ограничи антимикробната резистентност: намаляването на действието, би трябвало да намали и противодействието – когато бактериите не са подложени на селекционен натиск поради употреба на антибиотици, гените за резистентност не би трябвало да се експресират. Тази стратегия има известен смисъл, но проблемно в нея е това, че отново предполага употребата на антибиотици, макар и намалена до възможния минимум.

Другият аспект, за който вече стана дума и който се свързва с условията на **средата** в която се развива организъмът на животни или хора – употребата на антибиотици променя микробиота и микробиома на макроорганизма. В комбинация със стресори от различно естество, некачествена или небезопасна храна поради наличие на

⁸ Опростена дефиниция на епигенетика: наука, която изучава биологичните механизми, които „включват“ (активират) и „изключват“ (деактивират) гените: влиянието на фактори на средата, които стоят над генома и определят кои гени да бъдат експресирани. Тук разбира се не се разбират гени, които определят цвета на очите или косата, или други постоянни характеристики на вида.

микотоксини, пестициди, тежки метали, антибиотици или други замърсители, би довело до токсични явления и имunosупресия, и най-общо казано, до редица негативни последици за здравето.

Оказва се, че човешкият организъм е „колонизиран“ от милиарди микроорганизми, чийто брой е 10 пъти по-голям от броя на „собствените“ клетки на индивида. Отделно, геномът на микроорганизми, с които човек се е срещал в индивидуалното или филогенетичното си развитие е „запаметен“ в генома на човека като буквално е „инкрустиран“ върху човешката ДНК. Генетиците се шегуват, че не е ясно дали ние сме част от бактериалния микробиот или микроорганизмите са част от нас.

Вече е известно, че всеки индивид притежава уникална комбинация от полезни микроорганизми, поради което микробиотът е сравняван по специфичност с пръстов отпечатък. Учените свързват полезната микрофлора и с индивидуалните особености в „отговора“ на прилагана лекарствена терапия. Във връзка с това, изследователите прогнозираят, че когато определянето на специфичната индивидуална микрофлора се превърне в рутинно изследване, то ще послужи за персонализиране на лечението на всеки отделен индивид.

Микроорганизмите, които индивидите получават в самото начало на независимия си живот, са първите „учители“ на имунната система. Благодарение на едни микроорганизми си набавяме вещества, които не се синтезират в макроорганизма, други вземат участие в усвояването на хранителните вещества, но това свършено не са единствените аспекти, в които може да бъде разглеждан въпросът за микробиота⁹.

В резултат на проведен изключително интересен експеримент са направени изводи за връзката на **микробиома и храненето на майката** с общото състояние и развитието на бебета и малки деца. Обработването на статистически данни, свързани със здравословното състояние и развитието на бебета и малки деца, родени чрез Цезарово сечение¹⁰, показват разлики в сравнение с деца, родени през нормалния родилен път. Оказва се, че при Цезарово сечение, бебето се ражда без да е имало контакт с родилния път на майката, т.е. било е лишено от възможност да развие върху повърхността на тялото си „защитна покривка“ / биофилм от полезни микроорганизми. Това го прави по-застрашено от аутизъм, от нарушения в растежа, по-предразположено е към колики, по-чести са и по-тежко протичат инфекциите. Намерени са основания да се приеме, че това води и до други здравословни проблеми от различно естество, включително изоставане в развитието. За да бъде доказано предположението, са били създадени условия за преодоляване на посочените негативни ефекти при Цезарово сечение: взет е бил секрет от родилния път на майката, който е приложен върху новороденото бебе така че то да получи микрофлора от майката върху тялото си.

⁹ Микробиота (микрофлора) – включва бактерии, вируси, гъбички, археи и протозои; представлява екосистема от комменсални, симбиотични и патогенни микроорганизми, които заемат определена площ (примерно, по повърхността и вътре в организма на хора и животни); двата термина са подробно разгледани на посочения линк:

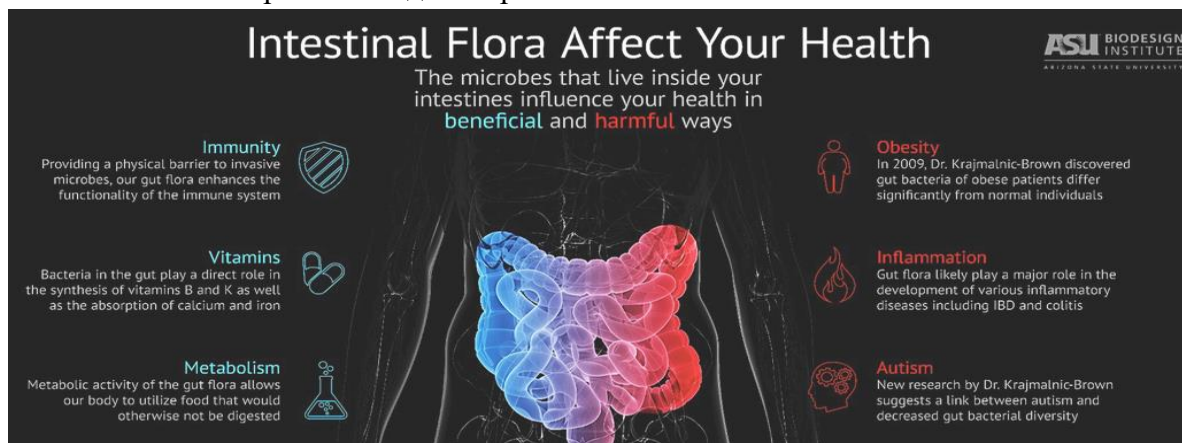
<https://www.differencebetween.com/difference-between-microbiome-and-vs-microbiota/#Microbiota>

¹⁰ Библиография: Prince AL, Antony KM, Ma J, Aagaard KM. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin Reprod Med* 2014;32(1):14–22.; Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe* 2015;17(6):852.; Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015;7(307):307ra152.; Hu J, Nomura Y, Bashir A, et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS ONE* 2013;8(11):e78257.

Направени са сравнения със случаи на Цезарово сечение, при което тези мерки не са били предприети. Резултатите са доказали правилността на тезата.

Освен в този случай, същият ефект се наблюдава и в случай че майката не кърми детето си, при което то не само не получава антитела, които пасивно да го защитават чрез млякото, но не получава и микроорганизмите, които са част от микробиота на майката.

Учени изказват мнение, че някои нервни и психични заболявания се повлияват от т. нар. 'brain-gut axis' („ос мозък – храносмилателна система“) и не липсват доказателства, че именно чревната микрофлора има потенциал да ги обуславя и на базата на него се правят изводи за прогнозата от съответното състояние.



При животните, условията на средата и другите посочени обстоятелства може да бъдат обединени като принцип в **хуманното отношение** към тях, в поддържането на микроклимата в помещенията за отглеждане, хранене с качествен, пълноценен и безопасен фураж, избягване на транспортен, топлинен и други видове стрес, който винаги е съпроводен и от физиологичен стрес.

Както стана дума, антимикробната **резистентност** е друг важен аспект, свързан с антибиотиците. На следващата фигура са посочени възможните пътища за пренасяне на резистентни бактерии или гени между хора и животни. Тук не трябва да се забравят домашните любимци като рисков фактор, тъй като при тях не са въведени **редица забрани** за употреба на антибактериални субстанции, които се прилагат при животни за добив на храни. За всички видове животни за производство на храни е въведена забрана за употреба на някои широкоспектърни антибиотици, като хлорамфеникол – той е оставен **само за хуманномедицинска употреба, като стратегически**: за да може да се прилага в случай на необходимост при инфекции с устойчиви на други субстанции бактериални причинители. По същата причина са въведени и други забрани – на нитрофурани и нитроимидазоли.

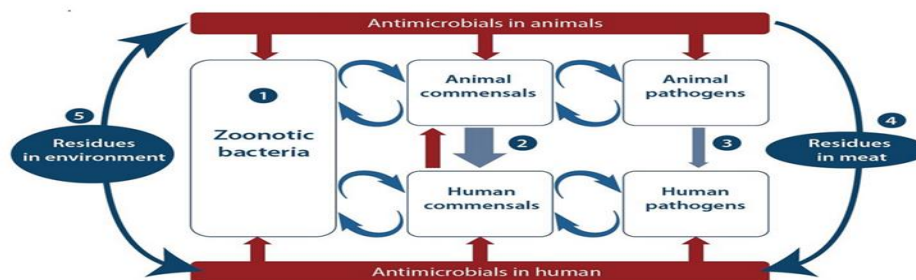


Fig. 4: Different routes for exchange of resistant bacteria or genes from animals to humans and vice versa

ЕВРОПЕЙСКА СТРАТЕГИЯ ЗА ОГРАНИЧАВАНЕ НА АНТИМИКРОБНАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ

В настоящия материал е събрана информация, която показва, че съществува корелация между прилагането на подходящи пробиотици, като алтернатива на употребата на антибиотици при куцота при бройлери. Това има отношение към влязлата в сила през 2015 г. стратегия за преодоляване на заплахата от разрастващата се антимикробна резистентност (AMR). Стратегията се прилага на територията на Европейския съюз, но подобни стратегии са разработени и от много други институции в световен мащаб. Разработването на европейската стратегия е било възложено от Европейската комисия, а изготвянето ѝ е съвместна работа на ЕОБХ¹¹ и ЕМА¹².

Мерките, предвидени в стратегията са: ограничаване на употребата на антибактериални средства само в случаи на доказана необходимост (което включва и антибиограма), препоръчана е „разумна“ употреба. В стратегията са предвидени мерки, които да ограничат самолечението, което се смята за една от важните предпоставки за разпространение на резистентността. В резултат на наблюдения и статистическа обработка на данните се е стигнало до заключение, че поддържането на проблема в човешката популация е свързано главно с **вътреболнични инфекции**. В сравнение с тях, пренасянето чрез храни, макар и да е широко разпространено, не е толкова рисково, колкото **предаването чрез директен контакт** на резистентните щамове между хора, между животни и между хора и животни.

Стратегията предвижда прилагане на антибактериални лекарствени продукти само с терапевтична цел, но **не и профилактично**.

Поне засега, в проекта на регламент, с който ще бъде уредено производство, търговия и употреба на ветеринарномедицински продукти на територията на ЕС, по отношение на метафилактичното¹³ третиране на животни с антибактериални средства е поставено едно важно **условие**: прилагането в този случай се допуска **само индивидуално**, но не се разрешава групово третиране на застрашени животни.

Все още не е напълно ясно, доколко мерките, предвидени в стратегията ще доведат до преодоляване на проблема с AMR, тъй като бактериите разполагат с много устойчиви механизми за поддържане на изградена вече резистентност срещу антибактериални субстанции. Това се случва по два начина: **чрез спонтанни мутации и хоризонтален генен трансфер**: и в двата случая се касае за възможност за пренасяне на гени към поколението.

Потенциалът на бактериите за поддържане на резистентни гени или създаване на нови може да бъде илюстриран с едно просто изчисление: **за 10 дни, бактериите създават 500 генерации/поколения**. Само си представете кои сте били вие преди 500 поколения! Техният потенциал да развият и пренесат резистентност, без ние да можем да реагираме на това, е несравнимо по-голям.

Всъщност, съмненията в резултатността на мерките предвидени в стратегията са свързани с логиката, че както едно и също действие поражда един и същи резултат, не

¹¹ Европейски орган по безопасност на храните.

¹² European Medicines Agency – ЕМА (Европейска агенция по лекарствата).

¹³ Метафилаксия (тук, означава третиране, което е свързано с риск от пренасяне на бактериална инфекция, поради пряк контакт на здраво възприемчиво животно с болно животно).

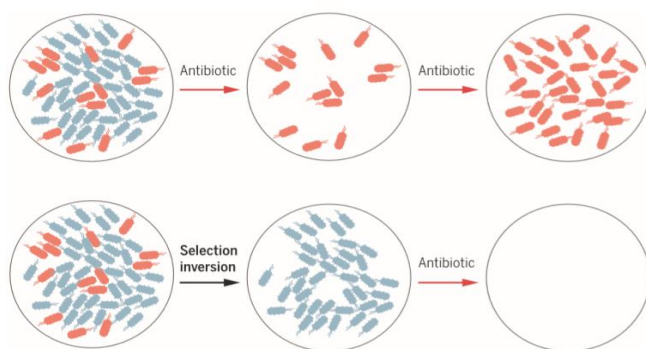
може да се очаква антимицробната резистентност да „отстъпи“ при условие, че макар и ограничена, употребата на антибиотици продължава.

Някои учени изказват мнение, че въпреки всичко има известна надежда, че при отсъствие на „натиск“ от прилагането на антибиотици, за бактериите, поддържането на резистентните гени ще коства **висока физиологична цена**, при което е възможно да бъде изгубен резистентният алел. Други научни екипи правят точно противоположно заключение: „с известни изключения¹⁴, поддържането на способност да преодолява реакциите на макроорганизма, коства **не чак толкова големи усилия** от страна на микроорганизма, което означава че след прекратяване употребата на лекарствената субстанция, популацията на устойчиви бактерии ще се задържи дълго време“⁽¹⁵⁾.

Учените приемат, че трудно биха се намерили фактори, които да доведат до „деволюция“ или „отказ“ на бактериите да експресират тези гени, когато са в средата на антимицробните субстанции, срещу които бактериите са ги „създали“.

Дори да бъде потисната експресията точно на тези гени, бактериите ще създадат нови гени срещу модификации на вече известни антибиотици, срещу нови техни поколения или съвършено нови молекули с антибактериално действие. Щом съществува стимул – антибактериална субстанция, веригата на причина и следствие ще бъде възпроизведена отново. Доказателство за възможностите на бактериите да се справят с подобни ситуации е съществуването на **мултирезистентни** бактерии – такива, които проявяват устойчивост към повече от една субстанция или група субстанции, което понякога се дължи и на **кръстосана резистентност**.

Обзорна статия, публикувана в ‘*The Science*’, посочва някои възможности за преодоляване на антимицробната резистентност.



Фиг. 2 Противодействие на антибиотичната резистентност чрез инверсия на процеса на селекция.

¹⁴ B. M. Vincent, A. K. Lancaster, R. Scherz-Shouval, L. Whitesell, S. Lindquist, Fitness trade-offs restrict the evolution of resistance to amphotericin B. *PLOS Biol.* 11, e1001692–e17 (2013). doi: 10.1371/journal.pbio.1001692; pmid: 24204207

¹⁵ M. Sjölund, K. Wreiber, D. I. Andersson, M. J. Blaser, L. Engstrand, Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*. *Ann. Intern. Med.* 139, 483–487 (2003). doi: 10.7326/0003-4819-139-6-200309160-00011; pmid: 13679325; M. Sjölund, E. Tano, M. J. Blaser, D. I. Andersson, L. Engstrand, Persistence of resistant *Staphylococcus epidermidis* after single course of clarithromycin. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 1389–1393 (2005). doi: 10.3201/eid1109.050124; pmid: 16229767; L. De Gelder et al., Combining mathematical models and statistical methods to understand and predict the dynamics of antibiotic-sensitive mutants in a population of resistant bacteria during experimental evolution. *Genetics* 168, 1131–1144 (2004). doi: 10.1534/genetics.104.033431 pmid: 15579675; D. I. Andersson, D. Hughes, Antibiotic resistance and its cost: Is it possible to reverse resistance? *Nat. Rev. Microbiol.* 8, 260–271 (2010). pmid: 20208551.

Резистентността към антибиотици се развива като пряк резултат от употребата им. Оказало се е, че досега прилагана стратегия има основен недостатък: разработването на нови антибактериални субстанции, в дългосрочен план, винаги води до появата на резистентност срещу тях – това е очакван и неизбежен процес. Тук въпросът е не „дали“, а „кога“ ще възникне резистентност.

На фиг. 2 са илюстрирани нови, обещаващи стратегии за управление на възникване или предизвикване на **обратно развитие на резистентността**, което може да доведе до удължаване на полезното действие на вече съществуващи антибиотици и дори до възстановяване на активността на стари антибактериални субстанции. Използват се **антагонистични** взаимоотношения между субстанции, като в резултат причинителят остава чувствителен към една от двете субстанции. Друг вариант е използването на **синергично действие** между две субстанции, което води до потискане растежа на микроорганизми. Всички методи, за които стана дума изискват доразвиване и валидиране, за да се стигне до практическото им прилагане, и може да бъдат разширени чрез възможностите за геномната диагностика.

Все пак, учените не се отказват от опити да открият съвършено нови подходи, чрез които да се постигне в най-добрия случай дори обрат на еволюцията на резистентността.

Разбира се, най-добре би било да се попадне на подход, който напълно да обезсмисли прилагането на антибиотици.

Все пак, в природата не липсват примери за преустановяване на експресия на гени, за което във филогенетичната история на видовете, не липсват примери.

В свое интервю, *Jeroen Dewulf*, професор в университета в Гент, Белгия, твърди, че **резистентността е обратима**. Неговите заключения, направени на база на проучвания в продължение на 15 години, показват че най-често срещаните начини за преминаване на резистентни бактерии от хора към животни и обратно не е резултат толкова от пренасяне чрез храни, а поради **директен контакт**. Друго важно негово заключение е свързано с погрешно разбиране от страна на фермерите, че намаляването на употребата на антибиотици би довело до увеличаване на разходите им за поддържане на състоянието на стадата. Той подчертава, че вместо това има вероятност, **при установяване на устойчиви добри практики**, като подобряване на управлението на обектите, в които се отглеждат животни, храненето и биосигурността, генетиката на животните и намаляването до приемлив минимум на стреса, биха довели до подобряване на ситуацията с инфекциите в обектите.

Пример за подход, съвършено различен от прилагането на антибактериални средства е профилактичната употреба на пробиотици. Важно е да се знае, че те вършат работа при условие, че животни или хора са поставени в подходящи според естествените им изисквания условия и че стресът върху организма е намален до възможния минимум.

ИНТЕРЕСЪТ КЪМ ПРОБИОТИЦИТЕ В СВЕТОВЕН МАЩАБ Е ОГРОМЕН

В Тайпей – Тайван, в края на 2017 г., в рамките на форума *Probiota Asia Pacific*, който се провежда ежегодно¹⁶, се състоя конференция, чийто фокус беше поставен

¹⁶ Форумът за 2018 г. предстои и ще бъде проведен през октомври.

върху разнообразни аспекти на влиянието на пробиотиците върху растежа, развитието и здравословното състояние на хора и животни.

Общото заключение за важността на пробиотиците е, че положителното им значение за здравето, не може да бъде оспорвано.



Създадената международна асоциация по пробиотици разполага с данни за всички получени експериментални научни данни и практически резултати от прилагането им, както и с регистър на известните пробиотици.

ПРОУЧВАНЕТО, КОЕТО ЩЕ БЪДЕ ПОДРОБНО РАЗГЛЕДАНО Е ПРАКТИЧЕСКИ ПРИЛОЖИМ ПРИМЕР ЗА СПРАВЯНЕ С БАКТЕРИАЛНИ ИНФЕКЦИИ ЧРЕЗ ПРИЛАГАНЕ НА СРЕДСТВА, РАЗЛИЧНИ ОТ АНТИБИОТИЦИТЕ¹⁸.

Примерът, който ще бъде приведен доказва ефекта от **превантивната употребата на пробиотици**, които приложени с фуража, имат изразен потенциал да бъдат прилагани с оглед да не се налага антибиотично лечение на куцота с инфекциозна етиология при бройлери.

Разликата между двата начина на третиране – с пробиотици и с антибиотици е, че **пробиотиците** следва да се прилагат чрез фуража от първия ден след излюпването на малките пиленца и влагането им трябва да продължи през целия период на отглеждане на птиците. При това не се стига до усложняване на остеохондрозата¹⁹ с патогени. Трябва да се държи сметка и за **условията на средата**, в която са поставени животните, както и да се избягват стресови въздействия от всякакво естество и разбира се, да се прилагат мерки за биосигурност и контрол на родителските стада и люпилните.

Що се отнася за **антибиотиците**, ситуацията е съвършено различна: прилагането им за определен интервал при подрастващи птици в началото на проява на клиника на инфекциозна хондронекроза с остеомиелит при бройлери, може да доведе до ефект на подобряване на състоянието на птиците. Все пак трябва да се има предвид, че

¹⁷ <http://internationalprobiotics.org/resources/guidelines/>

¹⁸ *Забележка:* проучванията, описани тук, са продължили няколко години. Проведени са систематично и поетапно, като направените изводи от всеки предходен етап са използвани за планиране на следващите. Затова проучването може да послужи за извличане на **съществени изводи** по отношение на: предразполагащи фактори за възникване на болестта, етиология, патогенеза, рискове от непредприемане на мерки с родителски стада, кръстоски от различни генетични линии, възможности за профилактика на ниво люпилни, антимикробна резистентност, профилактика, лечение, качество и безопасност на продукти, добити от засегнати птици, качество, пълноценност и безопасност на фуражи и на водата за пиене на животните.

¹⁹ Остеохондроза – дистрофични изменения в костната и хрущялната тъкан.

антибактериалното лечение повлиява инфекцията, но дегенеративните изменения и некрозите не може да бъдат повлияни.

Поради забраната за употреба с профилактична цел на антибиотици (въведена на територията на ЕС от 2006 г.), те не може да се прилагат преди установяване на необходимост от третиране на животните (лечебно третиране). Не липсват мнения, че когато вече са налице клинични признаци, третирането с антибиотици няма смисъл – очакваното подобрене в състоянието на животните се проявява в недостатъчна степен.



ОСТЕОХОНДРОЗА ПРИ БРОЙЛЕРИ

При бройлери, остеохондроза се наблюдава често, особено при интензивно отглеждане, като причините за това са от различно естество и водят до изменения в костната и хрущялната тъкан. При остеохондроза, рядко се наблюдава куцота. Когато не бъдат предприети адекватни мерки, процесът се усложнява поради инфектиране на тези тъкани.

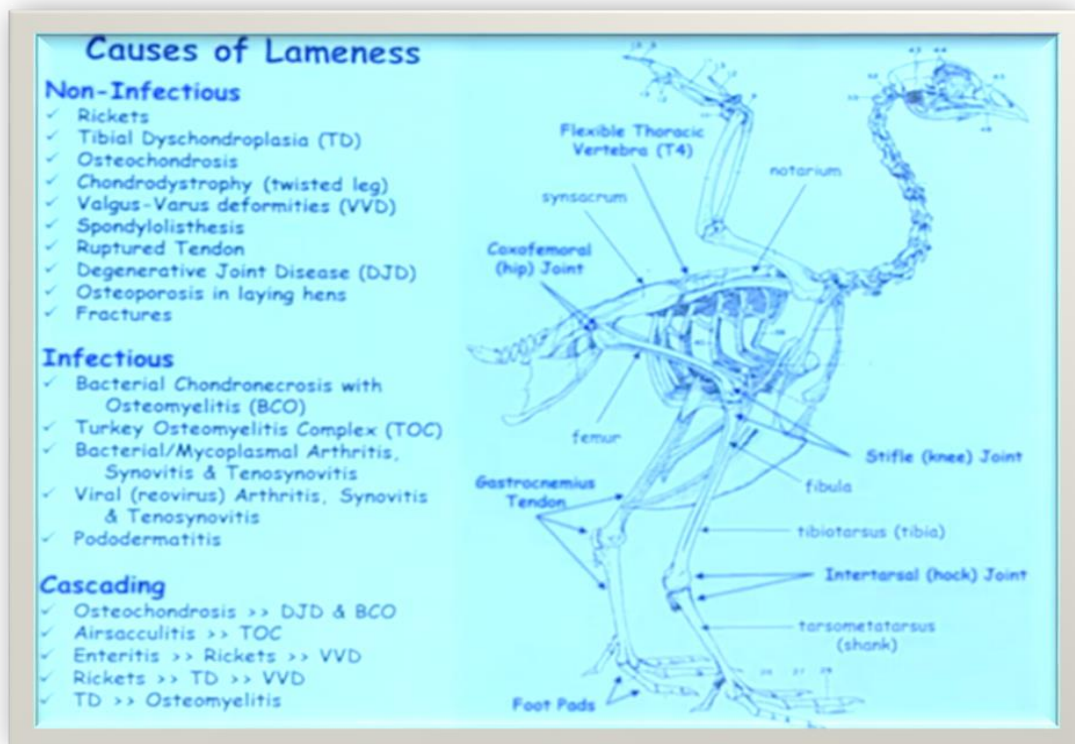
1. ПРЕДРАЗПОЛАГАЩИ ФАКТОРИ

Най-често срещани причини за остеохондроза са:

а) **стресови фактори**, като транспортен, механичен, топлинен или друг вид стрес, като например причинен от пренаселеност на помещенията; всеки от посочените видове стрес водят до прояви и на физиологичен стрес – повишаване на стрес-хормоните, последиците от което ще бъдат пояснени нататък;

б) **замърсители** във фуража: като микотоксини, тежки метали, пестициди във фуража, които оказват токсични ефекти на клетъчно ниво и освен други негативни ефекти, причиняват имunosупресия;

в) **непълноценно хранене** – при неправилно хранене, се нарушава хомеостазата; при това, една от проявите в храносмилателната система е именно смущаване в развитието на чревната микрофлора и микрофлората във въздушните сакове или по повърхностите на тялото; непълноценното хранене, когато е свързано с недостатъчно количество калций и/или фосфор във фуража, води до рахит.



Рахитът може да се дължи и на неправилно съотношение на усвояване на тези два елемента. Вероятно е по-малко от необходимото количество на витамин D²⁰ да е причина за това, поради това че той регулира усвояването им, но отговаря и за резорбцията им в правилното съотношение (Ca:P = 2:1). Недобро балансиране на дажбата на птиците по отношение на лесноусвоими въглехидрати (при по-високо съдържание), води до недостатъчна бионаличност на витамин D, поради намаленото усвояване на витамина от храната;

г) **резки промени в диетата** – промени в рецептите, по които са произведени фуражите;

д) **несъобразяване със специфичните нуждите на организма**, свързани с възрастта на птиците: а именно на факта, че в първите седмици, растежът и развитието на птиците са много интензивни, а това поставя по-високи изисквания към средата и храненето им;

е) **особености на родителските генетични линии**, които участват в конкретната кръстоска бройлери: при някои кръстоски се наблюдава по-бързо развитие на костната система в началните седмици след излюпването, съпроводено и с по-бързо увеличаване на телесната маса, което може да окаже предразполагащ ефект за развитие на остеохондроза;

ж) **заразни болести** (болести, причинени от патогенни микроорганизми и паразити) на храносмилателната система също може да доведат до недоимъчни състояния и да се окажат предразполагащи фактори;

з) **тибиална дисхондроплазия** (специфично състояние – своеобразен вид дисплазия²¹ на хрущялната тъкан на скелета, при което нормалното ѝ развитие е

²⁰ Препоръчва се прибавяне на *25-hydroxy vitamin D₃* към водата за пиене на птиците.

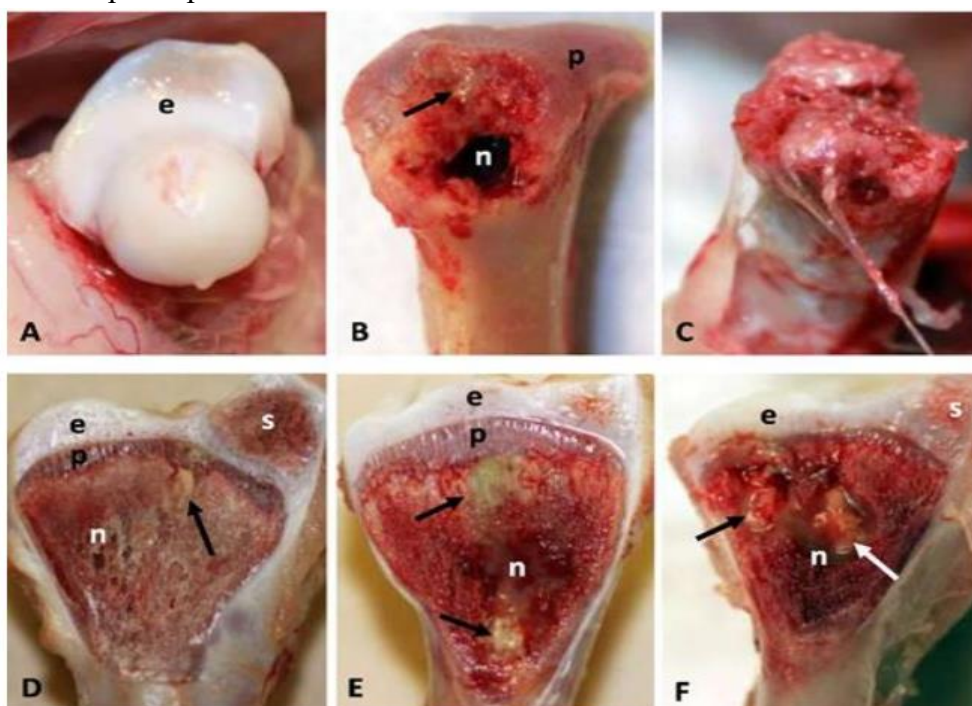
²¹ Дисплазията може да бъде дефинирана като недостатъчно или неправилно развитие на определен орган, за което може да има генетични, но и други причини.

смутено; това състояние е описано в литературата под различни названия: хондродисплазия, осифицираща диатеза, множествена костна хондроматоза и болест на Оле).

ОСТЕОХОНДРОЗА И БАКТЕРИАЛНА ХОНДРОНЕКРОЗА С ОСТЕОМИЕЛИТ

Основните причини за поява на **остеохондроза**, вече са посочени. **Бактериална хондронекроза с остеомиелит**²² (БХО) се развива когато вече е налична остеохондроза. Освен при бройлери и ярки на около 9-седмична възраст, тази патология се среща при пуйки и гъски.

На фигурата са показани измененията в костната и хрущялната тъкан при бактериална хондронекроза с остеомиелит.



Разлика между остеохондроза и инфекциозната хондронекроза с остеомиелит

Има признаци, по които с голяма вероятност може да се направи диференциална диагноза между остеохондроза и инфекциозната хондронекроза с остеомиелит, без провеждане на микробиологични изследвания. При остеохондроза, промените са локализирани в отделни части на тялото и степента на засягане на хрущялната и костната система е сравнително по-ниска, докато при БХО, уврежданията засягат по-голяма част от хрущялната и костната система в организма, а най-често се развиват в цялото тяло.

Има вероятност неинфекциозната форма на болестта да не се усложни с бактериална инфекция, но тази вероятност е малка. В повечето случаи, остеохондроза или дисхондроплазия са предразполагащи за развитие на инфекциозни процеси (каскадно проявление). Възможно е да се наблюдава и комбинация между двете форми,

²² *Bacterial Chondronecrosis with Osteomyelitis*

което се обяснява с постепенно развитие на инфекциозните процеси, свързано с различна степен на проявяване.

ПРИМЕР

Екипът на *Dr. Robert F. Wideman, Jr., PhD (Emeritus Professor, Center of Excellence for Poultry Science, University of Arkansas, Fayetteville AR, USA)*, на форум, проведен в Тайван през 2017 г., доказва начина, по който остеохондрозата преминава в БХО²³.

ПАТОГЕНЕЗА

При остеохондроза първоначално се появяват лезии (микроскопични наранявания или цепнатини) в хрущялните повърхности, които са последвани от дегенерация, а след това и некроза/смърт на хрущялните клетки, особено в областта на ставните повърхности. Процесът се наблюдава в епифизите на тръбестите кости – крайните части по дължината на костта, където са разположени „растежните плочки“ – областите, в които протича растежът на костта на дължина.

Кръстоски, при които в началните седмици след излюпването, отношението на телесната маса, съотнесена към устойчивостта на скелетната система е в полза на теглото на птиците, показват по-сериозни измененията на хрущялната тъкан – различна степен на дегенерация и некроза.

Такива явления са наблюдавани при 50% от изследваните бройлери, но екипът не смята, че това са причините за куцота.

Въпреки посочените изменения, тези състояния често се компенсират с възрастта и увеличаване на устойчивостта на костната система. Куцота се появява, когато лезиите бъдат инфектирани от бактерии, които циркулират в кръвния ток. Процесът засяга крайниците и междупрешленните пространства, особено на местата, където гръбначният стълб има по-голяма подвижност²⁴.

Усложненият с бактериални инфекции остеомиелит – БХО, се среща в литературни източници и като „метаболитна болест“, тъй като проявите се свързват с проблеми в обмяната на веществата, поради изключително бързия растеж на птиците в първите седмици след излюпването им.



Бактериалната хондронекроза с остеомиелит е най-често срещаната причина за куцота при бройлери в световен мащаб. Засяга птиците на около 28-30-дневна възраст и причинява големи икономически загуби. В резултат на това загиват 20% - 25% от

²³ <https://academic.oup.com/ps/article/95/2/325/2563601>

Poultry Science, Volume 95, Issue 2, 1 February 2016, Pages 325–344, <https://doi.org/10.3382/ps/pev320>

²⁴ Състоянието е известно като вертебрален остеомиелит, спондилит, спондилопатия.

птиците, което дава сериозно основание да се обмислят причините и да се потърси начини за преодоляване на това състояние.

БАКТЕРИИ, ИЗОЛИРАНИ ПРИ БХО

При БХО, най-често се изолират:

- *Staphylococcus aureus*, други представители на *Staph. spp.*;
- *Enterococcus caecorum*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus faecalis*;
- *E. coli*;
- *Salmonella spp.*;
- *Streptococcus spp.*

В повечето случаи не се наблюдават представители на *Mycoplasma spp.*²⁵

При културално изследване се наблюдава цял букет от микроорганизми, но не всички са патогенни.

По какъв път проникват бактериите?

Един от пътищата за преминаване на бактерии в кръвния ток е през **белодробния епител** – през въздушните сакове на птиците.

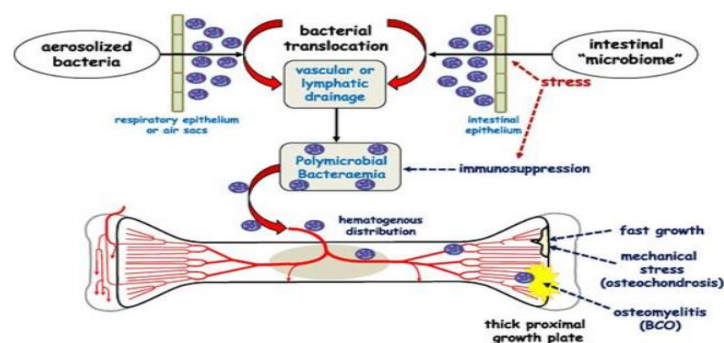
Друг път за попадането им в кръвния ток е **през храносмилателната система** – през микровилите на мукозата. Фактът, че прилагането на пробиотици оказват профилактичен ефект и намалява степента на инфектиране на хрущялната и костната тъкан, е показателен за това, че преминаване на инфектите през чревната лигавица е фактор за развитие на бактериална хондронекроза с остеомиелит.

Потенциален път на преминаване е трансвариално (**вертикално пренасяне**) и когато яйцата, от които ще се излюпят пиленцата, са били замърсени, независимо дали преди да постъпят в люпилните или в самите люпилни.

Помещенията, в които биват настанени еднодневните пиленца също може да са причина за инфектиране. Затова действията за почистване и дезинфекция, които се предприемат, трябва да бъдат извършени коректно и отговорно. Източник на бактериални причинители може бъде **фуражът, водата за пиете на животните**.

Преминаването на бактериите през естествените бариери на организма се нарича **бактериална транслокация**. Ако имунната система е достатъчно стабилна, транслокацията е относително бавна и инфектиране на костите не се наблюдава. Тук се намесват токсини, механичен, термичен или друг вид стрес, независимо от причините, които са го породили.

²⁵ В други проучвания, се докладват и други причинители, като: *Staphylococcus hyicus*; *Staphylococcus xylosus*; *Enterococcus spp.*; *Pasteurella multocida*. Прави впечатление, че в някои изследвания, *Mycobacterium avium* не е изключена от причинителите на тази патология, както това е посочено в разгледания експеримент.



Що се отнася до различни представители на *E. coli*, трябва да се има предвид, че определянето на групови антигени не е достатъчно, тъй като има както патогенни, така и непатогенни представители на тези бактерии. Винаги е необходимо да се направи типизиране, за да е ясно дали е вероятно именно те да са оказали патогенен ефект върху птиците.

Свикнали сме да гледаме на костната тъкан като на сравнително „статична“ система, но всъщност тя е комплексна и „динамична“ система. От първия ден до 8-седмична възраст на птиците, бедрената кост нараства 5 пъти на дължина, а диаметърът ѝ се увеличава 7 пъти. Това означава, че веществата, от които се изгражда костта се реорганизират многократно в този кратък период. Освен костите, нарастват и кръвоносните съдове, които ги изхранват: в областите на растеж, кръвоснабдяването и кръвообращението са значително засилени.

Научният екип е наблюдавал, че в областта на растежната плочка, кръвоносните съдове, по-специално капилярите, нямат изцяло завършена еднотелна покривка, а това ги прави по-пропускливи, включително и за микроорганизми, най-често на микробиални „общности“.

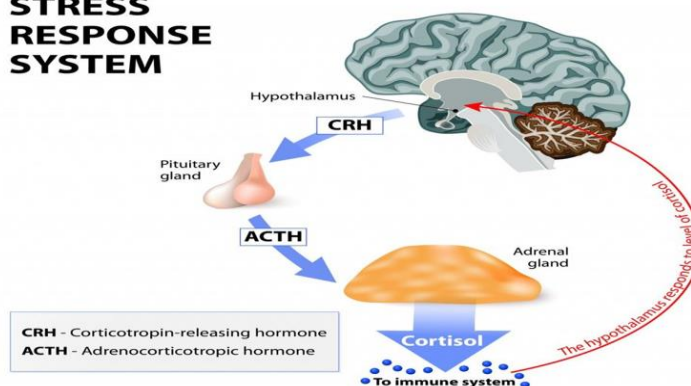
Когато се развият процеси на дегенерация или некроза, по-силно изразени са застойните явления в съдовете, което се свързва и с слабата подвижност на птиците. Наблюдава се дефицит на макрофаги в хрущялната тъкан.

ПЪРВИ ЕТАП НА ЕКСПЕРИМЕНТА

За доказване на влиянието на механичния стрес (поради неудобни подови съоръжения и висока телесна маса), експериментално е бил създаден „механичен модел“. В резултат на това са били наблюдавани прояви основно в проксималната част на бедрената кост и на тибията, а също и в ставните повърхности на прешлените. Образувалите се лезии често са били съпроводени с възпалителна реакция (асептично възпаление), но не задължително. Независимо от това, дали се наблюдава или не възпаление, в тези области тъканите отслабват, което е причина за по-лесно инфектиране. Друг предразполагащ елемент е напредване на процеса на дегенерация с последващо некротизиране на тъкани.

Всеки от стресовите фактори, за които вече стана дума, причинява различни нива на **физиологичен стрес**, при което се задейства веригата хипоталамус – хипофиза – надбъбречни жлези, съпроводено с инкретиране на кортизол в кръвта.

STRESS RESPONSE SYSTEM



Кортизолът причинява „отваряне“ на по-широки от нормалните разстояния между ендотелните клетки на капилярите, при което образуват се „цепнатинки“ се разширяват и се превръщат във входна врата за бактериите: получава се **полимикробна бактериемия**. От кръвта, причинителите преминават в околосъдовото пространство и инфектират растежните плочки на епифизите, при което най-засегнати са стволовите клетки (мултипотентни клетки с характеристики на ембрионална тъкан), които биват увредени в по-висока степен. Това смущава растежа на костите.

Когато организмът е под стрес, спира да работи и имунната система. Иmunната система изисква много голямо количество енергия. По тази причина, когато индивидът изпитва стрес, имунната система се изключва, за да даде енергия за оцеляване. Доказателство за това е, че медиците подават стрес-хормони на трансплантационни пациенти, за да не може имунната система да намери време да се занимава с присадените органи или тъкани.

В някои случаи, мястото на проникването на микроорганизми се ограничава с възпалителен вал, в опит да бъдат „победени“ причинителите. Това не винаги се случва и септичното възпаление обхваща изцяло растежната плочка.

Когато се цели културално изследване, **пробите трябва да бъдат взети от границата между растежната плочка и вътрешността на костта**. Проби, взети от диафизата, не винаги дават резултат – там бактерии най-вероятно няма да бъдат намерени.

Постепенно се оформя септичен абсцес. В някои случаи, дори при наличие на абсцес, не са били наблюдавани клинични признаци – куцота. Това е важно да се знае, тъй като ако се разчита на проява на клинична картина, диагнозата може да е твърде закъсняла.

Често, промените в гръбначния стълб се възприемат като отделно заболяване, но на практика промените в тибията и в бедрената кост са комбинирани с тези изменения, което може да означава само, че се касае за едно и също заболяване. Когато вече са налице промени в гръбначния стълб, това се проявява с **пареза или парализа** на крилетата или на крайниците, поради засягане на коренчетата на гръбначните нерви. Това става причина за специфичната стойка на засегнатите птици.



В хода на проучванията са били **аутопсирани клинично здрави птици**, след „провокация“ с патогенни микроорганизми (изкуствено въвеждане на микроорганизми в организма на опитни животни). Били са наблюдавани абсцеси, разположени както е описано по-горе. Според учените от екипа, липсата на клиника, като например специфична стойка, вероятно се е дължала на това, че все още не са били засегнати нервните влакна, които инервират крилето или крайниците. Според тях, с напредване на процеса, клиника неизбежно се появява.

Инфектиране през храносмилателната система

Процесите и тук са твърде динамични: микровилите на дуоденума регенерират бързо и за 3-4 дни се обновява цялата епителна покривка на червата. От първия ден до достигане на 4-седмична възраст, повърхността на храносмилателната система се увеличава от 0.4 м² до 8 м² (25-40х). Дължината също се увеличава многократно.

Преминаването на бактериите става чрез кръвоносната система и по лимфен път.

Известни са два пътя на проникване на микроорганизмите през тази бариера: **през клетките** – типично за салмонела и някои други микроорганизми: те преминават през слузестата покривка, секретирана от жлезистите клетки (муцинозна/„слузеста“ течност), бактериите успяват да „излъжат“ клетката, взаимодействат с микровилите, навлизат в нея, размножават се и я напуска през базалната мембрана, разположена към вътрешността на чревната стена.

Повечето от останалите бактерии правят опит да преминат през междуклетъчното пространство. Вече преминали, те трябва да предизвикат имунна реакция, но бактериите се „преструват“ на коменсали (видове, които съжителстват с други видове и от което съжителство и двата вида извличат полза един от друг) и че са безобидни. Така преминават през макрофагите, без да бъдат лизирани и навлизат в кръвния ток, като достигат до черния дроб и далака.

Червата на бройлерите са силно пропускливи. Оказва се, че при салмонела, този трансфер се извършва много бързо, както е и случаят с *Campylobacter*, който при перорална провокация, до един час може да бъде открит в черния дроб и в далака.

Аналогично протича и инфектирането през белите дробове и въздушните сакове: причинителите преминават през епитела на алвеолите, оттам в кръвния ток, в околокапилярните пространства, откъдето достигат и инфектират засегнатите от остеохондроза хрущялни и костни тъкани.

Трябва да се има предвид, че по-често срещано е преминаването през храносмилателната система, което е доказано чрез опити с провокация на птиците с микроорганизми чрез водата за пиене при сравнение с провокация през въздушните сакове.

Влияние на генетичните линии на родителите и на кръстоските между тях

Влиянието на генетиката е оценено като са били проведени опити с кръстоски на различни генетични линии, подложени на механичен стрес – неудобна подова настилка. Разликата между тях се е състояла в бързината с която птиците растат и увеличават телесната си маса в началните етапи след излюпването.

I-ва експериментална група: когато при генетичните линии, съответно при кръстоските бройлери, растежът в първите седмици е бил по-интензивен, те са били по-силно засегнати. Това се дължи на по-малката устойчивост на костната система, тъй като тя не може да понесе толкова интензивно увеличаване на телесната маса. При различните кръстоски са били наблюдавани 7%-18% случаи на остеохондроза.

II-ра експериментална група: когато различни генетични линии, съответно кръстоски, са били подложени на по-тежък механичен стрес: настилката е била изработена от тънки разбъркано разположени телени жици, като единственото място, където птиците са можели да стъпят стабилно е било мястото, където се хранят – дървени тавички. Независимо от генетичната линия, куцота е била наблюдавана по-често: при 30% до 60% от птиците.

И в двата случая е бил наблюдаван и физиологичен стрес: увеличено е било количеството на серумен кортикостерон, и то хронично. Увеличено е било и съотношението хетерофили/лимфоцити. С други думи, било е наблюдавано съчетание между двата вида стрес – механичен и физиологичен.

Опитите са били повторени многократно.

- при I-вата група, птиците са били отглеждани на постеля до 20-я ден (наблюдавана е била 4% куцота);
- II-ра група: до 6 седмици на постеля, след това 5 седмици на метална скара, а от седмия ден са били преместени върху под от телени жици: при това, куцотата (БХО) буквално е „експлодирала“.

Важно е да се отбележи, че независимо от генетичните различия, при достигане на 8-седмична възраст, всички птици са достигнали една и съща телесна маса. Този факт подсказва, че има смисъл да се търсят възможности за използване в бройлерното производство на генетични линии родителски стада, съответно кръстоски между тях, при които интензивният растеж започва с известно „закъснение“.

Оттук може да се направи един от изводите и съответно подход за разрешаване на проблема с куцотата при бройлери: **създаване на генетични линии птици, при които в началните седмици се наблюдава по-бавен растеж.**

ВТОРИ ЕТАП НА ЕКСПЕРИМЕНТА

На този етап са били проучени вариантите за третиране: с пробиотици от първия ден след излюпването и с антибиотици (енрофлоксацин) от определена възраст нататък, без да се прилагат пробиотици.

Този опит е бил проведен и с цел да се установи, дали проникването на причинителите е факторът, който води до поява на характерните клинични признаци на

заболяването. За да е сигурно, че бактериите са проникнали само през дихателната система, те са били инокулирани през въздушния сак.

Потвърждение на факта, че куцотата се дължи на бактериална инфекция, са били резултатите от проведени опити с третиране с енрофлоксацин при птици, отглеждани върху несменяема постеля.

От 34-я ден е започнало третиране с енрофлоксацин с водата за пиене на животните и то е продължило до 62-я ден. В контролната група, която не е била третирана с антибиотик, куцотата е била с 36% по-силно изразена: резултатите са показателни.

Доказана е връзката на болестта със стреса и имunosупресията

От литературни данни са взети доказателства за това, че прегряването и транспортирането са пусков механизъм за проява на болестта. Наличието на стресов фактор, увеличава **количеството на стероиди в кръвта**, с което допълнително улесняват процеса на преминаване на микроорганизмите (Грам-отрицателните) – механизъм, който се задейства **при термичен стрес**. В резултат се стига до бактериемия, която причинява колапс и застой в циркулацията на кръвта в кръвоносната система.

Проучено е и влиянието на стреса чрез експеримент с DEXAMETHASONE²⁶.

Направен е опит с третиране на птици, разделени в групи, като в началото са били прилагани по-ниски дози, след това дозите са били увеличени, а едновременно е увеличена и кратността на прилагане.

Установени са следните ефекти: отварят се интерстициалните пространства и правят слоя клетки на вътрешната повърхност на червата по-силно пропусклив за патогените: това състояние се нарича *leaky gut syndrome* – през чревната лигавица проникват *Gr-* бактерии, в резултат на което се наблюдава бактериемия.

Същият механизъм се наблюдава и при топлинен стрес.

Резултат:

Прилагането на дексаметазон, увеличава „дозозависимо“ проявяване на ВХО. При повторения на третирането и увеличаване на дозата, се наблюдава по-висока степен на куцота: **дозозависим ефект.**

Същият ефект се получава и при прегряване по време на мътене, в люпилните и при отглеждане. Тоест, ако искате да причините болести при птиците, причинете им стрес – винаги работи!

Родителските стада трябва да се отглеждат при добри хигиенни условия, тъй като заразяването на ембриона по време на инкубационния период и след излюпването зависи пряко от това, колко замърсени са оплодените яйца.

ТРЕТИ ЕТАП НА ЕКСПЕРИМЕНТА

²⁶ Синтетичен продукт, чието действие наподобява действието на стрес – хормона corticosterone.

Експериментално предизвикване на БХО:

1. Това, което са направили учените: взели са материал (от кости и кръвни проби) от засегнати от *Staphylococcus agnetis* и ентерококи птици.

Инокулирали са причинителите през храносмилателната система на здрави птици (защитени в камера от други заразни агенти) чрез водата за пиене (подавана гравитачно – от 7-я до 14-я ден), създали са условия за механичен стрес. Целта е била да стане ясно, дали ще се наблюдава възпроизвеждане на заболяването. До 30-я ден не е имало прояви на заболяването, но от 30-я ден болестта е избухнала с пълна сила.

Резултати:

При контролната група е имало 10% БХО.

При групата, която е **провокирана със стафилокок – 30%; ентерококът**, който е бил приложен не се е оказал отговорен за БХО, лезиите са били незначителни; **комбинацията от стафилокок и ентерокок е дала 40% куцота до 8-мата седмица.**

Този опит доказва, че приносът на бактериите е значителен за наблюдаване на куцота.

2. В друго изследване, е бил използван *Enterococcus caecorum* – наблюдавана е била куцота и прояви в гръбначния стълб – БХО. Заключение е, че **по-ефективно е било прилагането през устата**, а не през въздушните сакове, дори не и при интравенозно прилагане. При контролната група не са били наблюдавани лезии.

Механичният стрес е сигурна предпоставка за развитие на куцота, след провокация с патогенни бактерии.

ЕФЕКТ ОТ ПРИЛАГАНЕ НА ПРОБИОТИЦИ

Характеристиките на пробиотиците, които се прилагат с цел да повлияят върху преминаването на микроорганизми през чревната стена, трябва да бъдат подбрани така, че да си взаимодействат с микровилите на чревната лигавица.

Те колонизират повърхността на чревната лигавица, като образуват **биофилм** и това не дава възможност на бактерии, примерно от род салмонела да се доберат до микровилите и по този механизъм възпрепятстват преминаването им в клетките и последващото преминаване в кръвния ток. По същия начин се повлияват и други микроорганизми, които принципно действат по този начин – преминават през клетките на чревната лигавица.

Такива пробиотици заздравяват междуклетъчното пространство, предизвикват жлезистите клетки за произведат по-голямо количество муцинозни вещества, с което затрудняват или напълно възпрепятстват преминаването на микроорганизми, които преминават между епителните клетки. Защитата трябва да е постоянна, като се има предвид динамичната картина на възобновяване на чревния епител.

В продължение на 3 години са били проведени 5 опита, като са били залагани различни кръстоски от генетични линии родителски стада за бройлери и се били прилагани различни пробиотици.

Изводи:

- пробиотици не може да се използват лечебно;
- трябва да се прилагат от първия ден до завършване на периода на отглеждане на бройлерите.

Наблюдавано е ниско ниво на вертикално предаване, съответно – високо при хоризонтално разпространение: засегнатите пилета започват да разпространяват патогена на други птици – вероятно това става по орален път в рамките на помещението: това е установено като е направено наблюдение в съвършено нови халета – в този случай е било възпроизведено същото явление. От този факт е направено заключение, че патогените идват с пилетата, а не са привнесени допълнително.

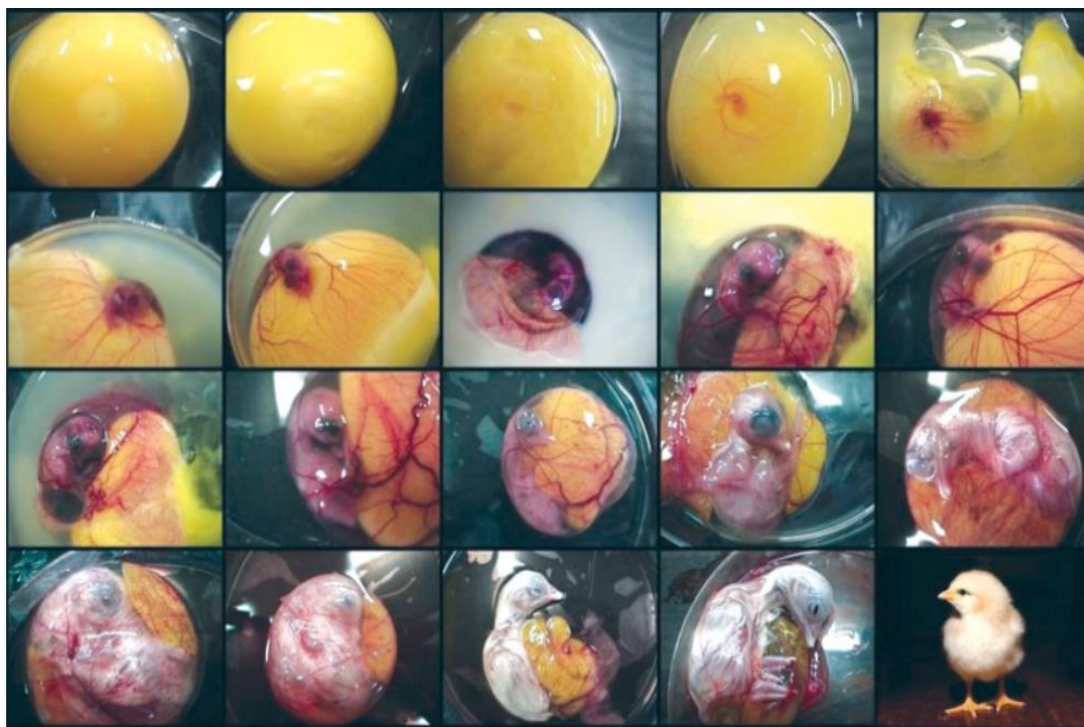
Практиката е показала, че не е било необходимо птиците да бъдат провокирани с патогени. Този извод е подсказал, че патогените вече са били налице: от люпилните, поради недобра хигиена в родителските стада, недобре подготвена среда за едnodневните пиленца – неспазване на принципа *all in – all out*, недостатъчни мерки за биосигурност и управление на качеството и хигиената на водата.

Тези изводи са подсказали, че пробиотици би трябвало да се прилагат още в родителските стада. Така би се намалил рискът от това, пиленцата да носят патогените още при излюпването си.

На 18-дневна възраст на ембриона, в проба от далак, се установяват патогени, когато са налични. Този факт може да се използва в профилактиката и когато има съмнение за инфекции, с цел защита от патогени.

Люпилните също може да са причина за заразяване при неспазване на изискванията за хигиена: почистване и дезинфекция. Изисква се спазване на задължителните санитарни мероприятия за оборудването и за яйцата.

Водоизточниците също са се оказали потенциален източник на зарази – за тях важи същото – вземане на проби и следене на хигиенни показатели и периодична дезинфекция на съоръженията за доставяне на вода за пиене на животните.



ПРОВЕДЕНИ СА НАБЛЮДЕНИЯ В ПРАКТИКАТА

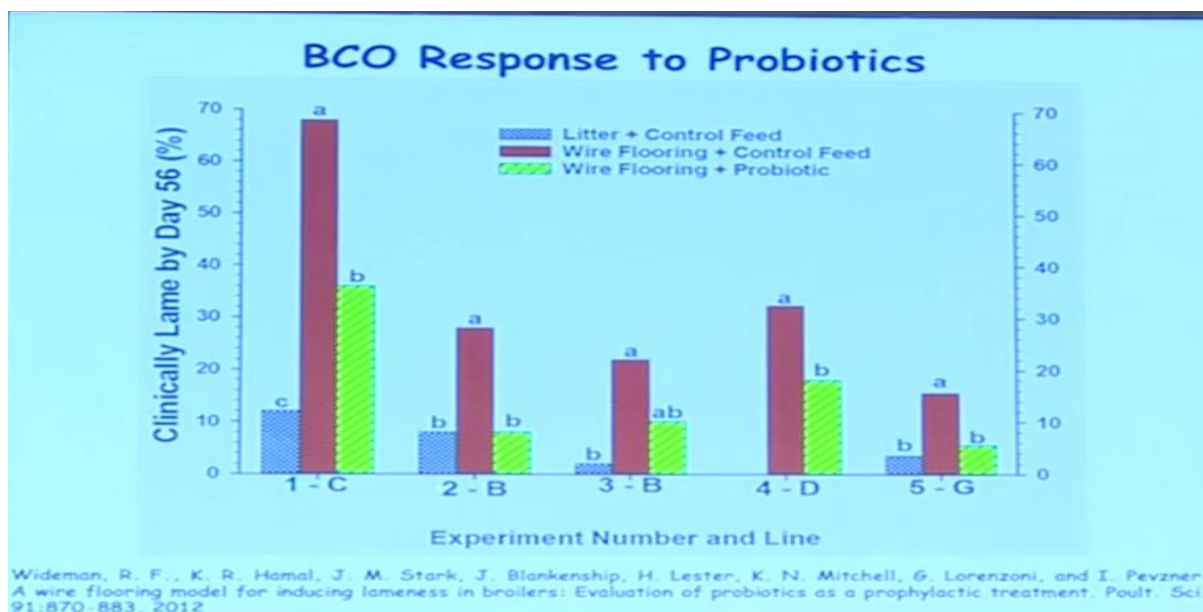
Проведен е „физиологичен“ опит, публикуван в *Poultry Science* – през 2014 г. в Обединеното кралство.

Взета е контролна група и група, на което са били включени пробиотици. На 21-я ден от излюпването са били взети проби и от двете групи. Направени са всички възможни изследвания: включително електропроводимост на червата, и анализ на генната експресия.

Резултати: здравината на чревната стена е била по-добра при групата, на която са били давани пробиотици, съпротивлението на електричен ток на лигавицата на тези птици е било много по-високо, в сравнение с контролната група. Обратно – при контролната група е било наблюдавано лесно преминаване на йони, електрическото съпротивление е било по-ниско. Пропускливостта на лигавицата за липополизахариди (макромолекули, на които бактериите разчитат, за да преминат през чревната стена) в кръвния ток, е било улеснено, преминаването на Gr-отрицателни микроорганизми – също. По-голямо е било количеството на муцин, генната експресия е показала, че гените, които отговарят за продуцирането на муцинозни вещества са били проявени в по-голяма степен.

След приключване на експериментите, екипът е извършил наблюдения в реални условия: опитите са продължили две години: пет 8-седмични експеримента.

Използвани са 4 различни генетични линии. Една от тях се е оказала много чувствителна, и така с постепенно намаляване на чувствителността до най-слабо чувствителната. Важното в отчетените резултати от опита е, че при всички генетични линии, прилагането на пробиотици е показало значително намаляване на случаите на куцота при бройлери, при провокиране чрез въвеждане през устата на микрофлора, която има потенциал да причини куцота.



ИЗВОДИ

1. ИКОНОМИЧЕСКИ ЗАГУБИ

- Смъртност – наблюдава се различно ниво на смъртност, но какъвто и да процентът на умрели животни, те водят до икономически загуби;

- Клинични случаи – загубите са свързани с намаляване на прираста, но и с понижаване на качеството на продуктите, добити от болни животни. Икономически загуби може да се наблюдават и нататък по хранителната верига, поради бракуване в резултат на понижено качество и безопасност на продуктите от болни животни;

- Субклинични прояви – експериментите са показали, че дори когато липсват клинични признаци, в стадото има много птици, при които са налице субклинични лезии – птиците се движат нормално, но явно изпитват болка, което се изразява в намаляване на поетата храна или пълен отказ да се хранят: растежът е забавен, дори понякога птиците отслабват. Такива птици рядко стигат до пазара, поради по-ниското качество на продуктите от тях;

- Увеличават се рисковете за попадане на патогенни причинители в околната среда и чрез отпадните води от обектите за промишлено отглеждане на птици – във водата за пиене на хора, а и чрез торене и поливане на растителни култури;

- При проява на клиника и диагностициране на заболяването, става неизбежно птиците да бъдат третирани с антибактериални продукти: това означава разход за закупуването им и необходимост от съобразяване на карентния срок, което може да бъде свързано и с преразход на фуражи.

2. БЕЗОПАСНОСТ НА ПРОДУКТИ ЗА КОНСУМАЦИЯ ОТ ХОРА

РИСКОВ ЕЛЕМЕНТ НА БОЛЕСТТА ЗА ХОРА, Е ЗНАЧИТЕЛНОТО ПОНИЖАВАНЕ НА БЕЗОПАСНОСТТА НА ХРАНИ, ДОБИТИ ОТ ЗАСЕГНАТИ ПТИЦИ, ПОРАДИ НАЛИЧИЕ НА АБСЦЕСИ И ГОЛЕМИ КОЛИЧЕСТВА БАКТЕРИИ В КРЪВНИЯ ТОК НА ПТИЦИТЕ – ОСНОВЕН ФАКТОР ЗА ПОЯВА ПРИ ХОРА НА ХРАНИТЕЛНИ ИНФЕКЦИИ И НА ТОКСИКОИНФЕКЦИИ.

НАЛАГА СЕ ПРИЛАГАНЕ НА АНТИБИОТИЦИ, КОИТО ГЕНЕРИРАТ ОСТАТЪЦИ В ХРАНИ, КОГАТО НЕ СА СПАЗЕНИ ОПРЕДЕЛЕНИТЕ КАРЕНТНИ СРОКОВЕ.

ПРИ НЕСПАЗВАНЕ НА КАРЕНТНИТЕ СРОКОВЕ, ОСТАТЪЦИТЕ МОЖЕ ДА ПРИЧИНЯТ АЛЕРГИЧНИ РЕАКЦИИ И РЕЗИСТЕНТНОСТ КЪМ АНТИБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА.

3. АНТИМИКРОБНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Този аспект не трябва да се подценява, но също и да се преекспонира: в съвместното си научно становище от 2015 г. във връзка с мерките, които следва да бъдат предприети за ограничаване на антимикробната резистентност, ЕОБХ и ЕМА правят заключение, че по-често се наблюдава пренасяне на резистентни или мултирезистентни бактериални причинители поради двупосочен директен контакт между хора и животни, и не в такава степен чрез храните.

Този аспект би трябвало да се разглежда по-скоро от гледна точка на търсенето на алтернативи на антибиотиците и оценката на пробиотиците като възможност за профилактично третиране на птици, което има и редица други положителни резултати, освен намаляване на степента на риска, свързан с антимикробната резистентност.

МЕРКИ ЗА НАМАЛЯВАНЕ ДО ПРИЕМЛИВ МИНИМУМ НА РИСКОВЕТЕ. ПРАКТИЧЕСКИ ИЗВОДИ

С оглед постигане на максимален възможен ефект от профилактично прилагане на пробиотици като алтернатива на антибиотиците, следва да се имат предвид изброените условия:

1. Селектиране на нови генетични линии птици или използване на вече съществуващи, които след кръстосването им да дават поколение, което притежава характеристика на по-бавно първоначално развитие на костната и мускулната тъкан, което както стана ясно от описаните експерименти, в края на периода на отглеждане не дава негативен резултат по отношение на прираста;
2. Прилагане на пробиотици при родителски стада, с оглед ограничаване на риска от трансвариално предаване на патогенни бактерии, но и намаляване на риска от замърсяване на яйцата с тях;
3. Проверка за наличие на патогенни бактерии в ембриони още в люпилните, което ще намали вероятността от пренасяне на инфекции;
4. Спазване на принципа *all in – all out* при зареждане на халета за отглеждане на бройлери, като при това се извършва задължително почистване, дезинфекция и се изчаква необходимото време между зарежданията;
5. Контрол на водата, особено когато се касае за собствен водоизточник: периодичен лабораторен контрол, почистване и дезинфекция на системите за доставяне на вода;
6. Пълноценно и балансирано хранене на птиците според вида, възрастта и предназначението им;
7. Правилно транспортиране и съхранение на фуражите;
8. Добавяне във фуража на птиците на подходящо подбрани пробиотици още от първия ден след излюпването на малките пиленца: ефектът от прилагането на пробиотици се е оказал съизмерим с ефекта от прилагане на антибиотик. Това би намалило употребата на енрофлоксацин с 35-40%, от нивото на употреба без прилагане на пробиотици;
9. Постепенно преминаване към фуражи с различен състав;
10. Намаляване до възможния минимум на транспортния, температурния и механичния стрес за животните;
11. Имунопрофилактика според възрастта: предотвратяване на заразни болести;
12. Спазване на мерките за биосигурност и управление на хигиената в обекта за отглеждане на птици, осигуряване на стриктен пропускателен режим за хора и превозни средства.

Здравето е скъп продукт, но си струва вложените усилия и средства. Единствено устойчивите механизми за постигане на желаните резултати, се отплащат.

ИЗГОТВИЛ: Д-Р МАРИНА ЗАГОРОВА

ДИРЕКЦИЯ „ОЦЕНКА НА РИСКА ПО ХРАНИТЕЛНАТА ВЕРИГА“ – ЦОРХВ

Дата: 06.08.2018 г.

*Материали със сходно съдържание може да бъдат намерени на следния линк:
www.corhv.government.bg*