Коммерциялық емес акционерлік қоғамы

Қазақ ұлттық аграрлық зерттеу университеті

ӘОЖ: 502/504:615.2/.3:636 Қолжазба құқығында

**САГИДОЛДИНА ЖАНАР ЕРМЕКОВНА**

**Ауылшаруашылық малдарының ауруға қарсы төзімділігін арттыратын экологиялық таза препарат (пробиотик) жасау**

6D060800–Экология

Философия докторы(РhD)

дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Отандық ғылыми жетекшісі:

«Микробиология және вирусология

ғылыми-өндірістік орталығының»

бас директоры,

биология ғылымдарының докторы;

профессор.

Саданов Аманкелді Құрбанұлы

Шетелдік ғылыми кеңесшісі:

Laszlo Orloci, PhD ass.professor

Директоры, ELTE, Budapest

Қазақстан Республикасы

Алматы, 2022

**МАЗМҰНЫ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР** | 3 |
|  | **АНЫҚТАМАЛАР** | 4 |
|  | **БЕЛГІЛЕУЛЕР ЖӘНЕ ҚЫСҚАРТУЛАР** | 5 |
|  | **КІРІСПЕ** | 6 |
| **1** | **ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ** |  |
| 1 | Ауыл шаруашылығы жануарларын бордақылау кезіндегі мал шаруашылығындағы жағдайдың экологиялық аспектілері. | 10 |
| 1.1 | Ауыл шаруашылығы жануарларының аурулары | 10 |
| 1.2 | Ауыл шаруашылығы жануарларын бордақылаудағы антибиотиктер мен химиялық қосылыстардың жанама әсерлері | 19 |
| 1.3 | Мал шаруашылығындағы экологиялық таза препараттар және оларды жасаудың негізгі принциптері. | 23 |
| 2 | **НЕГІЗГІ БӨЛІМ** | 35 |
| 2.1 | Материалдар мен әдістер | 35 |
| 3 | **ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ** | 38 |
| 3.1 | Микроағазаларды пробиотиктің құрамына қосу үшін таңдап алу. | 38 |
| 3.1.1 | Ауыл шаруашылығы жануарларының ауру қоздырғыштарына антагонистік белсенділігі бойынша сүт қышқылы бактерияларының штаммдарын іріктеу және таңдап алынған бактериялардың түрлілігін және морфологиялық, физиологиялық-биохимиялық қасиеттерін анықтау | 38 |
| 3.1.2 | Бактериялық штамдардың В тобындағы дәрумендердің, гидролитикалық ферменттердің синтездеу қабілетін зерттеу | 45 |
| 3.1.3 | Бактериялардың адгезивтік қабілеттілігін және интерферонға қарсы белсенділігін зерттеу | 46 |
| 3.1.4 | Таңдап алынған бактериялардың штамдарын антибиотиктерге төзімділігін анықтау | 48 |
| 3.1.5 | Пробиотиктің құрамына кіретін микроағзалар штамдарының қауіпсіздік класын зерттеу | 40 |
| 3.2 | Жаңа пробиотиктің алу технологиясын әзірлеу | 56 |
| 3.2.1 | Қоректік ортаның оңтайлы құрамын таңдау арқылы микроағзалар қауымдастығының өндірістік - құнды қасиеттерін стабилизациялау | 56 |
| 3.2.2 | Препараттың дайын үлгісін алу жағдайларын таңдау | 61 |
| 3.2.3  4 | Ауыл шаруашылығы жануарларына препараттың тиімділігін сына  **АУЫЛШАРУАШЫЛЫҚ МАЛДАРЫНЫҢ АУРУҒА ҚАРСЫ ТӨЗІМДІЛІГІН АРТТЫРАТЫН ЭКОЛОГИЯЛЫҚ ТАЗА ПРЕПАРАТТЫҢ (ПРОБИОТИК) ЭКОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЭКОНОМИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ.** | 67  72 |
|  | **ҚОРЫТЫНДЫ** | 75 |
|  | **ӨНДІРІСКЕ ҰСЫНЫС** | 79 |
|  | **ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ** | 80 |
|  | **ҚОСЫМШАЛАР** | 92 |

**НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР**

Осы диссертацияда келесі стандарттарға сілтемелер пайдаланылды:

|  |  |
| --- | --- |
| ГОСТ 20227-91  МСТ 29227-91  ГОСТ -9284-82 | Зертханалық шыны ыдыс  Градуирленген тамызғыштар  Зертханалық шыны ыдыстар. Бөліктелген шыны түтікшелер. Жалпы талаптар  Микроскоптарға арналған заттық шынылар |
| ГОСТ 1341-84 | Пергамент |
| ГОСТ 25336-82 | Биологиялық түтікшелер.  Петри табақшасы |
| ГОСТ 92-84-75 | Заттық (төсеніш) шынылар |
| ГОСТ 6672-75 | Жабын әйнектер 18х18 |
| ГОСТ 22967-82-К | Медициналық шприцтер |
| ГОСТ 5556-81 | Гигроскопиялық мақта |
| ГОСТ9412-77 | Медициналық дәке |
| ГОСТ 14261-77 | Тұз қышқылы |
| ГОСТ 11078-78 | Күйдіргіш натрий |
| ГОСТ 64-2-179-78 | Сыйымдылығы 3, 5, 10 литр кең мойынды шыны ыдыс |
| ГОСТ 64-2-100-78 | Сыйымдылығы 200 см3 биологиялық жұмыстарға арналған құтылар |
| ГОСТ 20292 –74 | Сыйымдылығы 100, 200, 1000 см3 өлшегіш колбалар |
| ГОСТ 4233-77 | Хлорлы натрий. Техникалық шарттар |
| ГОСТ 6709-72 | Дистелденген су. Техникалық шарттар |
| ГОСТ 17206-84 | Микробиологиялық агар. Техникалық  шарттар |
| ГОСТ 17206 – 84 | Тағамдық агар. Техникалық шарттар |
| ГОСТ 3164 – 78 | Вазелин майы. Техникалық шарттар |
| ГОСТ 5962-67 | 96% ректификацияланған этил спирті |
| ГОСТ 4.452-86 | Микроскоп MAX-200T |
| ГОСТ 28085-89 | Стерильділікті анықтау |
| ГОСТ 25386-82 | Ауыл шаруашылық жануарлары |
| ГОСТ 20730 – 89 | Ет-пептонды сорпа |
| ГОСТ 13805 – 76 | Бактериологиялық мақсаттарға арналған құрғақ ферментативті пептон. Техникалық шарттар |

# АНЫҚТАМАЛАР

Осы диссертациялық жұмыста тиісті анықтамалары бар мынадай терминдер қолданылады:

Антибиотик — белгілі бір микроағзалардың өсуін тежейтін немесе олардың өлімін тудыратын микробтық, жануар немесе өсімдік тектес зат.

Адгезия - аш ішектің эпителий жасушаларына түкшелердің (фимбриялар, пилдер, пилустар) көмегімен бактериялардың адсорбциялау (бекіту) қабілеті.

Ішек дисбактериозы - белгілі бір биотоп нормофлорасының сапалық және/немесе сандық құрамының өзгеруімен, сондай-ақ оның әртүрлі өкілдерінің, келесі метаболиттік және иммундық бұзылулармен, тән емес биотоптарға транслокациясымен сипатталатын клиникалық-зертханалық синдром.

Иммунитет – патогендік микробтардың және олардың токсиндерінің әсеріне нақты иммунитеттің жағдайы.

Қалыпты микрофлора – бұл адам мен жануарлардың денсаулығын сақтау үшін қажетті ағза иесінің биохимиялық, метаболикалық және иммунологиялық тепе-теңдігін сақтайтын, микробтардың популяциясының жеке органдарының және жүйелерінің сапалық және сандық қатынасы.

Пробиотиктер – тиісті мөлшерде тағайындалған қалыпты микрофлораның қасиеттерін өзгерту арқылы макроағзаның денсаулығына пайдалы әсер ететін тірі микроағзалар.

Штамм — нақты зерттеліп, анықталған микроағзалардың немесе вирустардың таза культурасы, ағзаның бір түріне жататын басқа культурадан бірқатар физиологиялық және биохимиялық қасиеттерімен ерекшеленеді (мысалы, антибиотиктерге сезімталдық).

Лактобациллалар (Lactobacillus) – аналық-вагинальды және асқазан-ішек микрофлорасының негізгі бөлігі болып табылатын облигациялық немесе факультативті анаэробты сүт қышқылды бактериялар.

Резистенттілік – бұл ағзаның сыртқы орта факторларының-биологиялық (ауру қоздырғыштарының), химиялық, физикалық және басқа да ағзаның тепе- теңдігін бұзуға қабілетті, яғни оның тіршілік әрекеті үшін зиянды әсеріне төзімділігі.

# БЕЛГІЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

|  |  |
| --- | --- |
| ҚазҰАУ | Қазақ Ұлттық Аграрлық Университеті |
| ДДСҰ | Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы |
| ЕПБ | ет – пептды сорпа |
| ЕПА | ет – пептонды агар |
| КТБ | колония (шоғыр) түзетін бірлік |
| Г | Грамм |
| Мг  Б  КЖ  КТБ/мл  КТБ/г  ПҚБ  0С  ЛД50  Физ. еріт.  MRS | Миллиграмм  Бақылау  Культуралды сұйықтық  Колония түзетін бірлік мл-де  Колония түзетін бірлік г-да  *Propionibacterium shermanii*  Пропион қышқылды бактериялар  Цельсий градусы  Летальды дозасы  Физиологиялық ертінді  Рогоздың және Шарптың қоректік ортасы |
|  |  |

**КІРІСПЕ**

**Ғылыми зерттеудің өзектілігі** Ауыл шаруашылығы табиғи байлықтарды қорғаудың, өсірудің орасан зор, тұрақты жұмыс істейтін тетігі ретінде қарастырылады, сондықтан оған қоршаған ортаны қорғау тұрғысынан қарау керек. Алайда, қолданыстағы мал шаруашылығы кешендерін пайдалану қоршаған ортаны қорғауға байланысты бірқатар маңызды мәселелерді көтерді[1].

Бүгінгі таңда инфекциялар жануарлардың жаппай ауруларының маңызды себептерінің бірі болып отыр. Басты аурулардың бірі диарея, ішек, гельминтоз аурулары болып табылады [2]. Бұл алдын-алу шараларының жолы мен стратегиясын өзгертуге негіз береді [3].

Қазақстанда жануарлардың неғұрлым кең таралған ауруларының бірі колибактериялар, сальмонеллалар сияқты қоздырғыштардан туындаған ішек аурулары, ал белгілі бір жағдайларда энтеробактер, цитробактер, клебсиелла, протея, эдвардсиелла, ашытқы тәріздес саңырауқұлақтар болып табылады. Асқазан-ішек жолдары ауруларының себебінен ауылшаруашылығы малдарының жас төлдері шығынғы ұшырайды. Жас төлдердің өмірінің алғашқы аптасында сақтау өте қиын. Осы кезеңде шамамен 40-50% шығын келеді. Сонымен қатар, жас төлдер нашар дамып, аз салмақ жинайды, ал ауруларға төзімділік төмендейді. Туберкулез және бруцеллез ауруларының өсуі байқалады. Адамдар мен жануарлардың әртүрлі тіндері мен мүшелерінің іріңді ошақты зақымдануының жиі жағдайлары, сонымен қатар әртүрлі қабыну және септикалық процестері кездеседі.

Дәстүрлі бойынша, антибиотиктер оларды емдеу үшін кеңінен қолданылады, олар ішектегі барлық микроорганизмдерге зиянды әсер етеді, соның ішінде пайдалы, жануарлардың иммундық жүйесін тежейді. Сонымен қатар, антибиотиктерді қолдану, тұрақты стресс әсерлері, теңгерімсіз тамақтану, санитарлық гигиенаның жалпы қабылданған нормаларын бұзу және басқа да жағымсыз факторлар жануарлардың асқазан-ішек жолдарының микроорганизмдерінде айтарлықтай өзгерістерге әкеледі, ал мал шаруашылығындағы дәрілік заттардың қалдық мөлшері адам ағзасына теріс әсер етеді [4-7].

Мал шаруашылығы өнімдерінің экологиялық қауіпсіздігіне қойылатын талаптардың қатайтылуы - бүкіл әлемде қоздырғыштары шартты - патогенді микрофлора болып табылатын аурулардың эпизоотиялық процесін бақылауды оңтайландыру мәселелеріне көптеген әдістемелік тәсілдерді қайта қарастыруға және ауыл шаруашылық жануарлары мен құстардың биологиялық қорғауды қамтамасыз ете алатын экологиялық қауіпсіз препараттардың жаңа буынын әзірлеу қажеттілігін қайта мойындауға мәжбүр етті. Бұл талаптарға пробиотикалық мал азықтық қоспалар және лактобациллалар, бифидобактериялар, энтерококктар сияқты жануарлар мен құстардың қалыпты ішек микробиоценозының негізгі өкілдерінен тұратын тірі бактериялар кіретін препараттар жауап бере алады. Жұқпалы аурулармен күресу жолдарының бірі - сүт қышқылды бактерияларына негізделген пробиотиктерді емдік және профилактикалық мақсатта қолдану болып табылады. Инфекциялық аурулармен күресу жолдарының бірі ауыл шаруашылығы жануарларының ауруларына қатысты антагонистік белсенділігі ғана емес, сондай-ақ жануарлар организміндегі метаболиттік процестерді реттейтін және метаболиттік процестерді арттыратын биологиялық белсенді заттардың (витаминдер, амин қышқылдары, гидролитикалық ферменттер) продуценттері бар асқазан-ішек жолының микроағзалары-симбионттары негізіндегі пробиотиктерді емдік және алдын алу мақсатында пайдалану болуы мүмкін, олардың инфекция қоздырғыштарына төзімділігі. Ветеринарияда пробиотиктерді қолдану көптеген проблемаларға, соның ішінде жас жануарлардың ішек биоценозын, иммундық, гормоналды және ферменттік жүйелерін түзетуге, ас қорытуды жақсартуға, иммундық мәртебесін арттыруға және жануарлардың өнімділігін арттыруға әсер етеді [8].

Қазіргі уақытта ауылшаруашылық төлдеріне және құстарына қолданылатын препараттардың бірқатар кемшіліктері бар. Препаратқа кіретін микроағзалардың ішек шырышты қабатына енуі және оның патогендік микроағзалармен шоғырлануына жол бермеу қабілеті әрдайым анықталмайды. Сынақтан өткен штамдардың көпшілігі антибиотиктердің әсер ету дәрежесін күшейтеді және оларды толығымен алмастырмайды. Ұсынылған пробиотиктерді қолдану тиімді болмайтын жағдайлар бар, өйткені мал шаруашылығында басым болатын инфекцияның сипаты ескерілмейді және оған антагонистер таңдалмайды.

Қазіргі уақытта жұқпалы аурулардың құрылымы айтарлықтай өзгерді, аралас этиология инфекцияларының саны артты. Осыған байланысты аралас ішек инфекциясына қатысты тиімді, сондай-ақ жануарлар ағзасындағы метоболиттік процестерді реттейтін және олардың инфекция қоздырғыштарына төзімділігін арттыратын микробиологиялық препарат жасау қажеттілігі туындады [9-12].

Тиімділігі жоғары экологиялық таза пробиотиктерді пайдалану Қазақстан Республикасының мал шаруашылығын табысты дамытуға ықпал ететін болады және сол арқылы отандық және шетелдік нарықтың озық позицияларына шығуға көмектеседі. Сондай-ақ қоршаған ортаның экологиялық қауіпсіздігі проблемасын шешуге елеулі үлес қосады.

**Ғылыми-зерттеу жұмысының мақсаты мен міндеттері**

**Жұмыстың мақсаты**: Ауыл шаруашылығы жануарларының ауруларына төзімділікті арттыру үшін сүт қышқылды және пропион қышқылды бактериялары (пробиотиктері) негізінде микробиологиялық емдік-профилактикалық препарат жасау.

**Осы мақсатқа жету үшін келесі міндеттер қойылды:**

- Ауыл шаруашылығы жануарларының ауру қоздырғыштарына антагонистік белсенділігі бойынша сүт қышқылы бактерияларының штаммдарын іріктеу және таңдап алынған бактериялардың түрлілігін және морфологиялық, физиологиялық-биохимиялық қасиеттерін анықтау;

- Бактериялық штамдардың В тобындағы дәрумендердің, гидролитикалық ферменттердің синтездеу қабілетін зерттеу;

- Таңдап алынған бактериялардың штамдарының адгезивтік қабілетін және интерферонға қарсы белсенділігін зерттеу;

- Антибиотиктерге төзімділігі бойынша бактериялардың штамдарын таңдап алу;

- Пробиотиктің құрамына алынған микроағзалар штамдарының қауіпсіздік класына зерттеулер жүргізу;

- Пробиотикалық бактериялардың іріктелген штаммдарының өндірістік-құнды қасиеттерін тұрақтандыру және препараттың дайын формасын алу шарттарын таңдау;

- Препараттың ауылшаруашылық жануарларына тиімділігін тексеру.

**Зерттеудің ғылыми жаңалығы:** Зерттеу нәтижелерінің жаңалығы жаңа емдік - алдын алу препарат (пробиотик) әзірлеу болып табылады, оның құрамына ауыл шаруашылық жануарлары инфекцияларының неғұрлым жиі кездесетін қоздырғыштарына қатысты: жоғары антагонистік белсенділігі, адгезияға қабілеттілігі, антибиотиктерге төзімділігі, В дәрумені мен гидролитикалық ферменттер түзуге қабілеттілігі бар, биологиялық белсенділігімен кең спектрлі *Lactobacillus plantarum 1, Lactobacillus fermentum 15, Streptococcus salivarius* 20 сүт қышқылды бактерияларының және *Propionibacterim shermanii* 34 пропион қышқылды бактерияларының штамдары кіреді. Жаңа пробиотикалық препаратты сұйық түрінде алу технологиясы жасалды.

**Жұмыстың тәжірибелік маңыздылығы**  Ауыл шаруашылығында экологиялық таза микробиологиялық емдік-алдын алу препаратты (пробиотикті) ауыл шаруашылық жануарларының аралас инфекцияларын емдеу және алдын алу мақсатында қолдану мүмкіндігі. Микробиологиялық препаратты алу технологиясы әзірленді.

**Зерттеу нәтижелерін енгізу:**

Жасалған пробиотикті қолдану ауыл шаруашылық жануарларының жаңа туған төлдерінің ішек және басқа да инфекцияларына қатысты алдын-алуға және емдік мақсатта қолдануға және осы аурулардан болатын экономикалық залалды едәуір азайтуға мүмкіндік береді. Әзірлеменің тиімділігі қозылардың, торайлардың, құлындардың ағзаларының иммундық жағдайының, спецификалық емес резистентітілік деңгейінің артуымен анықталады.

Қазақстан Республикасының шаруашылықтарында ауыл шаруашылық жануарларының жаңа туған төлінің асқазан-ішек ауруларына қарсы тиімділігі жоғары профилактикалық препарат ретінде пробиотикті кеңінен қолдануға болады.

**Қорғауға ұсынылатын негізгі қағидалар:**

*Lactobacillus plantarum 1, Lactobacillus fermentum 15, Streptococcus salivarius 20* сүт қышқылды бактериялары және *Propionibacterim shermanii* 34 пропион қышқылды бактериялар негізінде жасалған, ауылшаруашылық жануарларының аралас ішек инфекциясына қарсы, жоғары адгезивті белсенділігі бар, В дәрумендерін, гидролитикалық ферменттерін түзуге қабілетті жаңа экологиялық таза емдік-профилактикалық микробиологиялық препарат (пробиотик). Жаңа пробиотикалық препаратты өндіру технологиясы. Препараттың алдын алу және емдік тиімділігі.

**Жұмыстың апробациясы:** Диссертацияның негізгі ережелері Қазақ ұлттық аграрлық университетінің Ғылыми кеңесінде (Алматы, 2017-2021) және бірнеше халықаралық конференцияларда: «Қазіргі заманғы ғылым мен білім: өзара іс-қимылдың стратегиялары мен тактикасы» I Халықаралық ғылыми-практикалық конференцияда (Астана, 2021 ж.), халықаралық ғылыми конференцияда (Воронеж, 2019 ж.); III Халықаралық ғылыми конференцияда (Владимир, 2019 ж.) баяндалып, талқыланды.

Зерттеу нәтижелерінің жариялануы. Диссертация тақырыбы бойынша 7ғылыми еңбегі жарық көрді, оның ішінде: 3 - ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда және 3 - халықаралық конференциялар материалдарында, оның ішінде 2 - шетелдік конференциялар материалдарында, 1 - Қазақстан Республикасындағы халықаралық конференциялар жинақтарында, 1 - Scopus деректер базасына кіретін алыс шетел журналдар басылымдарында және 3 – өндіріске ұсыныс жасалынды.

**ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдардағы жарияланымдар**

**1.** Creation of a probiotic of a broad spectrum of activity on the basis of lactic acid and propionic acid bacteria. N e w s of the national academy of sciences of the republic of kazakhstan series of biological and medical Volume 5, Number 335 (2019), С.17 – 23. -

2. Selection of a nutrient medium for growing bacteria, which are part of an environmentally friendly veterinary probiotic preparation. N e w s of the national academy of sciences of the republic of kazakhstan series of biological and medical Volume 3, Number 339 (2020), C. 29 – 34

3. Testing an environmentally friendly probiotic medicine against dyspepsia of calves and lambs. Ne w s of the national academy of sciences of the republic of Kazakhstan series of agricultural sciences ISSN Volume 4, Number 58 (2020), С.5-11.

**Scopus (импакт- фактор) цитатталатын журнал базасына жарияланымында 1 ғылыми мақала жарық көрді және жарияланды:**

1. Selection of Probiotic Microorganisms against Pathogens of Agricultural Animals. OnLine Journal of Biological Sciences 2021, 21 (4): pp. 299-303 DOI: 10.3844/ojbsci.2021.299.303.

**Диссертациялық жұмыстың көлемі мен құрылымы.** Диссертациялық жұмыс жалпы қабылданған үлгі бойынша орындалды. Ол мазмұн кестесінен, кіріспеден, әдебиеттерді шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінен, жеке зерттеулер нәтижелерінен, алынған нәтижелерді талқылаудан, қорытындыдан, өндірістік ұсыныстан, пайдаланылған әдебиеттер тізімі мен қосымшадан тұрады. Диссертация 21 кесте мен 6 суреттерден тұратын компьютерлік мәтіннің беттерінде ұсынылған, қажетті стандарттарға сәйкес жасалған. Диссертацияда 158 әдебиет көзіне, соның ішінде шетелдік әдебиеттерге сілтеме жасалды.

**І. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ**

**I Ауыл шаруашылығы жануарларын бордақылау кезіндегі мал шаруашылығындағы жағдайдың экологиялық аспектілері.**

**1.1 Ауыл шаруашылығы жануарларының аурулары**

Биологиялық әртүрлілік - бұл біздің планетада өмір сүретін барлық тіршілік формаларының жиынтығы. Бұл жерді күн жүйесіндегі басқа планеталардан ерекшелендіретін нәрсе болып табылады. Биологиялық алуантүрлілік - бұл тірі организмдердің әртүрлілігі мен олардың генетикалық айырмашылықтарын, сондай-ақ олардың өмір сүру орындарының алуан түрлілігін қамтитын өмір мен оның процестерінің байлығы мен әртүрлілігі. Биологиялық алуантүрлілік үш иерархиялық категорияға бөлінеді: бір түрдің мүшелері арасындағы әртүрлілік (генетикалық әртүрлілік), әртүрлі түрлер арасындағы және экожүйелер арасындағы әртүрлілік. Гендер деңгейінде биоәртүрліліктің жаһандық мәселелерін зерттеу – болашақтың ісі болып табылды.

Ауыл шаруашылығы, биоалуантүрлілікті сақтауға және тұрақты пайдалануға ықпал етеді және сонымен бірге биоалуантүрлілікті жоғалтудың негізгі себебі болып табылады, негізінен ауылшаруашылық алқаптарының кеңеюі және оларды пайдалану қарқындылығы. Топырақты өңдеу, дақылдарды енгізу, ауыспалы егіс, мал жаю және пестицидтерді кеңінен қолдану және тыңайтқыштар флора мен фаунаның жабайы түрлеріне айтарлықтай әсер етеді. Ауыл шаруашылығы ландшафтына бейімделу түрлері тікелей шектеледі мал жаю, егін егу және жинау режимдерінің бұзылуымен және жанама түрде өсімдіктердің көптігімен және жәндіктер. Ауыл шаруашылығының дамуы бұрынғы табиғи экожүйелердің орнына жаңа типтегі агроэкожүйелердің қалыптасуына әкеледі. ХХ ғасырдың екінші жартысындағы ауыл шаруашылығындағы химиялық технологиялық тәсіл осы аумақтардағы күрт төмендеуіне, олардың экологиялық тұрақтылығының жоғалуына, өзін-өзі реттеу және өзін-өзі сауықтыру, тарихи және экологиялық тұрғыдан құнды табиғи және мәдени ландшафттардың бұзылуы мен жойылуына әкелді[13].

Адам табиғи экожүйелерді жоюды жалғастыруда, ал биосфералық реттеудің табиғи механизмдерін алмастыратын ештеңе жоқ. Тұрақсыз биосфераны адамзат үшін қолайлы күйде жасанды ұстау қазіргі өркениет үшін мүмкін емес міндет болып табылады. Бүгінгі таңда биотикалық реттеуді техникалық құралдармен алмастыру мүмкін емес, өйткені биосферадағы ақпарат ағындарының күрделілігі мен көлемі көптеген бұйрықтарға ие барлық заманауи техникалық жүйелердің параметрлерінен асып түседі. Жер биосферасы-қазіргі және жақын болашақта адамзаттың өмірін қамтамасыз ететін жалғыз жүйе.

Табиғи ресурстарға антропогендік қысым жыл сайын артып келеді, бұл олардың сарқылуына және ластануына әкеледі. Қоршаған ортаның, атап айтқанда, топырақтың жай-күйін көрсету бойынша зерттеулер кеңейтілуде. Топырақтың биогеохимиялық функциясының негізгі агенті микробтық қауымдастық болып табылады: антропогендік жүктеменің жоғарылауына жауап ретінде ол құрылымдық және функционалдық өзгерістерге ұшырайды. Адамдар мен жануарлар үшін азық-түлік өнімдерін арттыруда агрохимияның өте маңызды рөлін мойындай отырып, өнім сапасын жақсарту кезінде қоректік заттардың теңгерімсіздігі кезінде және технологиялық бұзылулар нәтижесінде тыңайтқыштардың жоғары дозалары топырақтың, судың және өнімнің ластануына әкелетінін атап өткен жөн.

Эксперименттерде жануарларды қолданумен байланысты моральдық мәселелер биоэтика – адамның жабайы және үй жануарларына қатынасы сияқты ұзақ тарихы бар моральдық мәселелерді қамтитын білімнің философиялық-практикалық саласы, сонымен қатар биотехнология мен биомедициналық зерттеулердің қарқынды дамуына байланысты жақында туындаған мәселелер. Адамзаттың бүкіл тарихы адамның қоршаған табиғатпен, жабайы және үй жануарларымен қарым-қатынасы тарихынан бөлінбейді.

Мал шаруашылығының өнеркәсіптік ауқымы экономикалық тұрғыдан тиімдірек, өйткені олар қысқа мерзімде халықты таза экологиялық өнімдермен қамтамасыз ету мәселесін шешуге мүмкіндік береді.

Мал шаруашылығы сияқты қоршаған ортамен және оның ресурстарымен тығыз байланысты кез-келген басқа саланы елестету қиын.

Егер ауыл шаруашылығы табиғи байлықтарды қорғаудың, өсірудің үлкен, тұрақты жұмыс істейтін тетігі ретінде қарастырылса, онда оған қоршаған ортаны қорғау тұрғысынан қарау керек. Алайда, қолданыстағы мал шаруашылығы кешендерін пайдалану қоршаған ортаны қорғауға байланысты бірқатар маңызды мәселелерді көтерді.

Өкінішке орай, мал шаруашылығы кешендері қазіргі уақытта жерді және қоршаған ортаның басқа компоненттерін ластаудың негізгі көзі болып қала беруде, бұл қазіргі қоғам алдындағы ең үлкен экологиялық проблемалардың бірі болып табылады. Бір жағынан, ауыл шаруашылығы бізді тамақпен қамтамасыз етеді, ал екінші жағынан өте қауіпті.

Өндірістің іріленуі шектеулі аудандарда мал басының шоғырлануының едәуір артуына алып келеді, ауру қоздырғыштарының қи және сарқынды сулармен таралуы табиғат жағдайына теріс әсер етеді. Аса қауіпті инфекциялық аурулар кезінде қиды өртеу қажет, қауіптілігі аз болған жағдайда - биотермиялық немесе басқа да тәсілдермен зарарсыздандыру қажет.

Жоғарыда айтылғандардың бәріне байланысты, өнеркәсіптік мал шаруашылығын одан әрі дамыту қоршаған ортаны қорғау жөніндегі шаралар кешенінсіз мүмкін емес. Сонымен қатар, экологиялық қауіпсіздік шараларын сақтау шығындарын ескермей, өнеркәсіптік мал шаруашылығын жүргізудің қандай да бір экономикалық тиімділігі туралы айту мүмкін емес. Қоршаған ортаны қорғау талаптарын сақтау табиғи ресурстарды сақтау және қалпына келтіру арқылы өндіріс тиімділігін арттыруға қабілетті.

Соңғы 20 жыл ішінде қарқынды күш-жігерге қарамастан, планетаның биологиялық әртүрлілігін жоғалту процесі, негізінен тіршілік ету ортасының жойылуы, шамадан тыс пайдалану, қоршаған ортаның ластануы және бөгде өсімдіктер мен жануарлардың қоршаған ортаға зиянды енуі нәтижесінде жалғасуда. Биологиялық ресурстар - бұл тұрақты байлықты қамтамасыз ету тұрғысынан үлкен әлеуеті бар күрделі ресурстар болып табылады. Биологиялық ресурстарды орнықты басқаруды және оларды пайдалануды қамтамасыз ету мақсатында генетикалық ресурстарды, түрлер мен экожүйелерді сақтау және қорғау үшін шұғыл әрі батыл шаралар қабылдау қажет. Биологиялық әртүрлілікті бағалау, зерттеу және жүйелі түрде бақылау мен бағалау саласындағы ұлттық және халықаралық деңгейде әлеуетті күшейту қажет. Биотехнология саласындағы соңғы жетістіктері өсімдіктер, жануарлар және микроорганизмдер тасымалдайтын генетикалық материалдың ауыл шаруашылығы, денсаулық, адам әл-ауқаты және қоршаған ортаны қорғау үшін маңыздылығын көрсетті [14]. Адам табиғи экожүйелерді жоюды жалғастыруда, ал биосфералық реттеудің табиғи механизмдерін алмастыратын ештеңе жоқ. Тұрақсыз биосфераны адамзат үшін қолайлы күйде жасанды ұстау қазіргі өркениет үшін мүмкін емес міндет болып табылады. Бүгінгі таңда биотикалық реттеуді техникалық құралдармен алмастыру мүмкін емес, өйткені биосферадағы ақпарат ағындарының күрделілігі мен көлемі көптеген бұйрықтарға ие барлық заманауи техникалық жүйелердің параметрлерінен асып түседі. Жер биосферасы-қазіргі және жақын болашақта адамзаттың өмірін қамтамасыз ететін жалғыз жүйе. Сонымен бірге, бұл тұрғыда мемлекеттердің өздерінің биологиялық ресурстарын экологиялық саясатқа сәйкес пайдалануға егеменді құқығы бар екенін, сондай-ақ олардың биологиялық әртүрлілігін сақтауға, биологиялық ресурстарын тұрақты пайдалануға жауапты екенін атап өткен жөн.

Жануарлар әлемі биосфераның ажырамас бөлігі болып табылады және оның қалыпты жұмысын қамтамасыз етеді. Ол жабайы табиғаттағы әртүрлі қатынастарға қатысады, өсімдік жамылғысының қалыптасуына және топырақтың табиғи құнарлылығына, судың биологиялық қасиеттеріне әсер етеді. Жануарлар әлемі Ұлттық экономика мен халықтың қажеттіліктерін қанағаттандыру үшін қажетті азық-түлік, техникалық және дәрілік шикізат алу үшін пайдаланылатын табиғи ресурс ретінде әрекет етеді.

Жануарлар әлемінің ғылыми, тәрбиелік және эстетикалық мақсаттар үшін маңызы зор. Жануарлар әлемінің әл-ауқаты бүкіл экожүйеге, халық шаруашылығының әртүрлі салаларының жағдайы мен нәтижелеріне әсер етеді. Жануарлар әлемі тіршілік ету ортасының өзгеруіне өте сезімтал, сондықтан оны қорғау үшін шаралар қабылдау қажет. Организмдердің барлық түрлерін сақтау қаншалықты маңызды екендігі туралы 1992 жылы Рио-де-Жанейрода өткен Біріккен Ұлттар Ұйымының Қоршаған орта және даму жөніндегі конференциясы қабылдаған биологиялық әртүрлілік туралы конвенцияда айтылған. Қазіргі уақытта жануарлар дүниесін қорғау мәселесі адамның ұзақ уақыт бойы жануарлар дүниесін ойланбастан қырып-жоюына байланысты өзекті болып отыр.

Соның салдарынан жер бетінен тірі ағзалардың көптеген жүздеген түрлері жойылып кетті. Ғалымдардың пікірінше, соңғы уақытта біздің планетамызда орта есеппен жыл сайын омыртқалы жануарлардың бір түрі немесе түршелері жойылып кетеді және табиғатқа әсер етудің қазіргі деңгейін сақтай отырып.

Табиғи ресурстарға антропогендік қысым жыл сайын артып келеді, бұл олардың сарқылуына және ластануына әкеледі. Қоршаған ортаның, атап айтқанда, топырақтың жай-күйін көрсету бойынша зерттеулер кеңейтілуде. Топырақтың биогеохимиялық функциясының негізгі агенті микробтық қауымдастық болып табылады: антропогендік жүктеменің жоғарылауына жауап ретінде ол құрылымдық және функционалдық өзгерістерге ұшырайды. Адамдар мен жануарлар үшін азық-түлік өнімдерін арттыруда агрохимияның өте маңызды рөлін мойындай отырып, өнім сапасын жақсарту кезінде қоректік заттардың теңгерімсіздігі кезінде және технологиялық бұзылулар нәтижесінде тыңайтқыштардың жоғары дозалары топырақтың, судың және өнімнің ластануына әкелетінін атап өткен жөн.

Биоалуантүрліліктің барлық байлығымен жануарлар әлемі мен оның тіршілік ету ортасының жағдайы көптеген жылдар бойы нашарлап келеді. Бұған екі күшті фактор ықпал етеді: адамдардың қоршаған ортаны ластауы және браконьерлік [15].

Жануарлар әлемі биосфераның құрамдас бөлігі, экологиялық жүйелер тізбегіндегі ажырамас буын және табиғи қауымдастықтардың жұмыс істеуін, табиғи ортаның басқа элементтерінің сапалық жағдайын (топырақ құнарлылығы, өсімдік жамылғысының қалыптасуы, судың биологиялық қасиеттері және т.б.) қамтамасыз ететін табиғаттағы заттардың айналымы процесінде қажетті компонент болып табылады. Сонымен қатар, жануарлар әлемінің адамдар үшін үлкен мәдени, ғылыми, эстетикалық, тәрбиелік, экономикалық маңызы бар. Бұл табиғи ортаның тірі, жаңартылатын, сарқылғыш элементі, оны қорғаудың күрделілігі келесі факторлармен анықталады: интеграция, сыртқы әсерлерге сезімталдық, осалдығы, өзгермелілігі, мекендеу ортасының өзгермелілігі.

Дәстүр бойынша кез келген құқықтық жүйеде тарихи дамудың барлық дәуірлерінде жануарлар дүниесін қорғауға үлкен мән берілген және берілуде. Ал, бүгінгі күні бұл үшін заңдық құралдардың кең ауқымы қолданылады: жануарлар дүниесін пайдаланғаны үшін арнайы төлемді енгізуден бастап жануарлар мен олардың мекендеу ортасына қол сұғушылық үшін жеткілікті түрде қатаң жауапкершілік шараларын белгілеуге дейін.

Жануарлар дүниесiн құқықтық қорғау объектiлерiне жатқызуға мүмкiндiк беретiн заңнамада тұжырымдалған белгiлердiң жиынтығы табиғатпен экологиялық қатынасы, табиғи шығу тегі, адам мен биосфера үшiн нақты немесе әлеуеттi пайдалы немесе құндылықтың болуы, сондай-ақ оның қоршаған ортаның басқа құрамдас бөліктерімен салыстырғандағы ерекше рөлі оны қорғаудың құқықтық құралдарының кең және бір мезгілде сараланған жиынтығын пайдалану қажеттілігіне әкеледі.

Жануарлар дүниесін қорғау және пайдалану саласындағы сыбайлас жемқорлықпен тығыз байланысты құқық бұзушылықтардың тұрақты өсуімен және жоғары латенттілігімен, көлемі есірткі сатудан түсетін кірістен асып түсетін браконьерліктен айтарлықтай заңсыз кіріс алумен сипатталатын қазіргі жағдай; қару-жарақ; құқық бұзушылықтар жасауға ықпал ететін себептер мен жағдайларды өзгерту; фаунаның құнды кәсіптік және экологиялық маңызы бар түрлерін қысқарту; мекендеу ортасының параметрлерінің сандық және сапалық өзгерістері биоалуантүрлілікті қорғаудың қолданыстағы тұжырымдамасын көрсетеді.

Биоалуантүрлілік - біздің планетамыздың тірі құрылымы. Ол адамдардың қазіргі және болашақтағы әл-ауқатының негізінде жатыр және оның тез құлдырауы табиғатқа да, адамзатқа да қауіп төндіреді. Биоалуантүрлілік және экожүйе қызметтері бойынша үкіметаралық ғылыми-саясат платформасы (МПБЭУ) 2018 жылы жарияланған есептерге сәйкес, биоалуантүрлілікті жоғалтудың негізгі жаһандық факторлары климаттың өзгеруі, инвазивті түрлер, табиғи ресурстарды шамадан тыс пайдалану, қоршаған ортаның ластануы және урбанизация болып табылады. Биоалуантүрліліктің жоғалуы түрлер мен генетикалық әртүрліліктің азаюы мен жойылуын, сондай-ақ экожүйелердің тозуын білдіреді. Бұл табиғаттың адамзат дамуына қосқан маңызды үлесіне қауіп төндіреді, экономикаға, өмір сүруге, азық-түлік қауіпсіздігіне, мәдени әртүрлілік пен өмір сапасына және жалпы бейбітшілік пен қауіпсіздікке үлкен қауіп төндіреді. Биоалуантүрліліктің жоғалуы теңсіздікті күшейте отырып, қоғамның ең осал топтарына пропорционалды емес әсер етеді. Биоалуантүрлілікті жоғалту процесін тоқтату немесе кері қайтару үшін адамдардың биологиялық әртүрлілікке қатысты рөлдерін, әрекеттерін және көзқарастарын өзгерту маңызды. Биоалуантүрліліктің жоғалуын болдырмаудың көптеген шешімдері бар. ЮНЕСКО-ның әртүрлі желілері, бағдарламалары мен серіктестері бүкіл әлемде жағымды және шабыттандыратын өзгерістердің куәсі болды. ЮНЕСКО сондай-ақ биологиялық әртүрлілікті талдау, бағалау, сақтау және тұрақты пайдалану арқылы биологиялық әртүрліліктің жоғалуын болдырмауға бағытталған күш-жігеріне мүше мемлекеттер мен олардың азаматтарын қолдайды.

Ауыл шаруашылығы - әлемдегі ең кең таралған қызмет түрлерінің бірі. Іс жүзінде әр елде ол белсенді түрде дамып келеді. 1,1 миллиардқа жуық экономикалық белсенді халық осы салаға қатысады. Жер - бұл онсыз жүзеге асырыла алмайтын нәрсе, ауыл шаруашылығы үшін негізгі өндіріс құралы. Осы фактіні ескере отырып, адамдар оның ресурстарын қалай ойланбастан жұмсап жатқаны және адам қажеттіліктерінің артуы таң қалдырады. Жер халқының саны үнемі өсуде, яғни көбірек азық-түлік қажет және олар өсірілетін аумақтар көбірек. Сонымен қатар, егер бұрын қоршаған ортаның ластануының негізгі себептері зауыттар, көлік қалдықтары, электр энергиясын өндіру және т.б. деп есептелсе, қазір осы факторлардың барлығымен бірге ауыл шаруашылығы да келе жатыр.

Мал шаруашылығының өнеркәсіптік ауқымы экономикалық тұрғыдан тиімдірек, өйткені олар қысқа мерзімде халықты таза экологиялық өнімдермен қамтамасыз ету мәселесін шешуге мүмкіндік береді. Мал шаруашылығы сияқты қоршаған ортамен және оның ресурстарымен тығыз байланысты кез-келген басқа саланы елестету қиын. Егер ауыл шаруашылығы табиғи байлықтарды қорғаудың, өсірудің үлкен, тұрақты жұмыс істейтін тетігі ретінде қарастырылса, онда оған қоршаған ортаны қорғау тұрғысынан қарау керек. Алайда, қолданыстағы мал шаруашылығы кешендерін пайдалану қоршаған ортаны қорғауға байланысты бірқатар маңызды мәселелерді көтерді.

Өкінішке орай, мал шаруашылығы кешендері қазіргі уақытта жерді және қоршаған ортаның басқа компоненттерін ластаудың негізгі көзі болып қала беруде, бұл қазіргі қоғам алдындағы ең үлкен экологиялық проблемалардың бірі болып табылады. Бір жағынан, ауыл шаруашылығы бізге тамақ береді, ал екінші жағынан өте қауіпті. Мал шаруашылығы кешендерінің, фермалар мен құс фабрикаларының қалдықтары мен сарқынды сулары, егіншілікте пестицидтер мен агрохимикаттарды пайдалану, мал өңдеу өнеркәсібінің қалдықтары және басқа да көптеген факторлар жердің қоршаған ортаның жай-күйінің нашарлауына алып келеді, бұл қоршаған ортаны қорғау туралы мемлекеттік есептерге сәйкес елеулі алаңдаушылық туғызады [16-19].

Пробиотиктерге деген қызығушылық жас ауылшаруашылық жануарлары мен құстарды вакциналар, бактериофагтар, антибиотиктер сияқты жұқпалы аурулардан қорғауға арналған белгілі препараттар әрдайым тиімді бола бермейді. Мысалы, антибиотиктерді ұзақ уақыт қолдану микроорганизмдердің антибиотикке төзімді штамдарын таңдауға әкеледі, бұл қоздырғыштардың тасымалдануының ұзаруына және олардың қоршаған ортаға таралуына әкеледі. Құс шаруашылығында антибиотиктерді кеңінен қолдану олардың құс етінде жиналуына әкеледі, содан кейін химиялық қосылыстар ет тұтынушысының денесіне еніп, соңғысында әртүрлі улы, аллергиялық және дисбиотикалық реакциялардың дамуы мүмкін [20].

Сондықтан, қазіргі уақытта жануарлар мен құстардың бұзылған микробиоценозын қалпына келтіру үшін әртүрлі әдістер қолданылады, ең алдымен патогендік микрофлораға қарсы жоғары антагонистік белсенділігі бар жануарлар, құстар мен адамдардың ішек микрофлорасының қалыпты өкілдерінің бактерияларының штаммдарын енгізу [21].

Мал шаруашылығының экологиялық проблемалары жем өсіру кезеңінен басталады: таза органикалық тыңайтқыштарды қолдану арқылы топырақты дұрыс өңдеу, өсімдіктердің пісіп - жетілуі кезінде химиялық өңдеудің болмауы-мұның бәрі ауыл шаруашылығында стандарт болуы керек. Топырақ пен өсімдіктерді өңдеуге арналған агрессивті химиялық заттардан максималды бас тарту норма болуы керек. Сондай-ақ, негізгі жемге қоспалар мүмкіндігінше табиғи болуы керек. Әрине, сапалы жем мен жануарларды ұстаудың жақсы жағдайлары мал шаруашылығының көптеген мәселелерін шешеді, бірақ бәрі бірдей емес.

Өнеркәсіптік мал шаруашылығының дамуы шағын аумақта малдың көп мөлшерін шоғырландыруға ықпал етті, оны қорада ұстау жұқпалы аурулардың пайда болу және таралу қаупін арттырды. Жануарлардың жұқпалы аурулардан өлуіне байланысты экономикалық шығындар ірі мал кешендерінің орындылығына (пайдалылығына) күмән келтірді.

Әдебиеттерге сәйкес, ауыл шаруашылығы жануарларының жұқпалы ауруларының ішінде колибактериоз және сальмонеллез кең таралған. Жас ауылшаруашылық жануарларының бұл аурулары негізінен көктемгі-қысқы кезеңде тіркеледі және малдың жаппай төлдеуі және емдеу сауықтыру орнының (профилакторий) шамадан тыс жүктелуі, микроклиматтың және санитарлық-гигиеналық жағдайдың нашарлауымен сәйкес келеді [22].

Ірі мал шаруашылығы кешендерінің пайда болуы сенімді азық базасын құруды талап етеді, соның салдарынан шалғайдағы жайылымдардың аумағы кеңейеді. Өндірістің іріленуі шектеулі аудандарда мал басының шоғырлануының едәуір артуына алып келеді. Мұның бәрі табиғат жағдайына теріс әсер етеді және жердің тозуына, соның ішінде: топырақтың тығыздалуы мен эрозиясына әкеледі.

Аса қауіпті инфекциялық аурулар кезінде қиды өртеу, қауіптілігі аз болған жағдайда биотермиялық немесе басқа да тәсілдермен зарарсыздандыру қажет.

Өндірістік мал шаруашылығын одан әрі дамыту қоршаған ортаны қорғау жөніндегі шаралар кешенінсіз мүмкін емес, олар іс- жүзінде бірінші орыннан алыс. Сонымен қатар, мұндай кәсіпорындардың кез-келген экономикалық тиімділігі туралы экологиялық қауіпсіздік шараларын сақтау шығындарын ескерусіз айту мүмкін емес. Сонымен қатар, қоршаған ортаны қорғау талаптарын сақтау табиғи ресурстарды сақтау және қалпына келтіру арқылы өндіріс тиімділігін арттыра алады.

Түрлі некропатологиялық процестері бар некробактериозбен ауыратын үй жануарларының ет өлекселері ішек таяқшаларымен 61%, сальмонеллалармен 23% және протей таяқшаларымен 6% ластанған.

Колибактериоз (ақтышқақ) көбінесе бірнеше сағат ішінде интоксикация мен организмнің сусыздануынан жаңа туған бұзаулардың өліміне әкеледі, өйткені белсенді иммундық реакцияларды қалыптастыруға уақыт жеткіліксіз. Жануарлар колибактериозбен өмірдің бірінші аптасында және 10-26 күнде, жеке спорадикалық жағдайлар мен эпизоотиялық өлім түрінде ауыратыны белгілі. Ауру жылдың барлық мезгілінде байқалады [23-25].

Құс шаруашылығын қарқынды жүргізу кезінде құстың шектеулі жерлерде көп шоғырлануына байланысты құстың жұқтыру қаупі артады. Егер ұстау және тамақтандыру технологиясы бұзылса, сондай-ақ басқа стресстік жағдайлар болса, құс денесінің жалпы төзімділігі төмендейді. Ауру көбінесе аралас инфекция ретінде жүреді, бұл құс фабрикаларында күрделі эпизоотиялық жағдай туғызады. Колибактериоздан (ақтышқақтан) болатын экономикалық залал өте маңызды және ол эмбриондар мен тауықтардың өлімімен, салмақ пен жұмыртқа өндірісінің төмендеуімен, ауру жас жануарлардың қанағаттанарлықсыз дамуымен анықталады. Құс шаруашылығы кәсіпорындарында колибактериоз мәселесіне өте аз көңіл бөлінеді, бірақ сонымен бірге сатылатын етте ішек таяқшасы тобындағы бактериялардың болуы жиі байқалады, бұл тек жануарлардың санитарлық жағдайының мәселесі емес, мал сою пункттері мен бөлшек сауда кәсіпорындары, бұл да құс фабрикаларындағы колибактериоз эпизоотиялық процесінің үздіксіз жүріп жатқанын көрсетеді. Ауруға шалдыққан жануарлардың еті ауырмағандарға қарағанда сапасыз болады. Осылайша, колибактериозбен ауыратын күркетауықтардың ауруы аминқышқылдары мен микроэлементтердің құрамының өзгеруімен қатар жүрді, ал ауру құстардың етінің биологиялық құндылығы төмендеді.

Көбінесе колибактериоз (ақтышқақ) сальмонеллезбен (қылау) бірге жүреді. Бұл жағдайда Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Salmonella haifa және сальмонелланың басқа түрлері бөлінеді.

Сальмонеллез зооноздық инфекция (жұқпа) сияқты болады, ДДҰ сарапшыларының қорытындысы бойынша эпизоотологияның, эпидемиологияның күрделілігі және онымен күрестегі қиындықтар бойынша теңдесі жоқ. Қазіргі уақытта сальмонеллез әлемнің көптеген елдерінде кең таралған, жұқпалы аурулар арасында үлкен үлесті алады және ауру жануарлардан мен тамақ өнімдері арқылы адамның сальмонеллезін жұқтыру қаупіне байланысты негізгі ветеринариялық және биомедициналық мәселе болып табылады. Инфекция (жұқпа) қоздырғыштарында 2300-ден астам серовар бар. Ірі қара малда негізгі қоздырғыштары S.dublin, шошқалар - S.choleraesuis, MRS - S. abortusovis, жылқылар - S. abortusovis, құстар - S. gallinarum, S. pullorum. Сальмонеллез мал шаруашылығының дамуын тежейді [26-30].

Сальмонеллалардың айналымын күшейтетін маңызды факторларға шаруашылықтардағы жануарлардың жоғары концентрациясы, интравитальді диагностика мен профилактиканың жетілмегендігі, мал шаруашылығы мен өңдеу өнеркәсібінің санитарлық мәдениетінің төмендігі жатады. Сарқынды сулардың, өнеркәсіптік және мал шаруашылығы сарқынды суларының тұқымдық деңгейі ұлғаюда. Ағынды сулармен суару және органикалық тыңайтқыштарды қолдану топырақты сальмонеллалармен себуге ықпал етеді. Сальмонеллалар топырақта, жануарлардың өлекселерінде, тұздалған және ысталған өнімдерде бірнеше ай, құрғақ нәжісте бірнеше жыл сақталады. Нәтижесінде сальмонеллездің стационарлық ошақтары пайда болады, олардың инфекциялық (жұқпалы) қасиеті жабайы кеміргіштер мен басқа жануарлармен сақталады [31-34].

Ауыл шаруашылығы жануарлары мен құстарындағы сальмонеллезге қарсы күрес адам ауруларының ошақтарының көбеюіне байланысты күрделене түсуде. Жануарларда кездесетін барлық серологиялық нұсқалар адамдарда ерекшеленеді, дегенмен сандық жағынан айырмашылықтар бар. Ірі қара малды күтіп-бағу жүйесін іске асыру, мал басын шектеулі алаңдарда шоғырландыру, шаруашылықтарды бір түрдегі және жастағы жануарлармен жиынтықтау кезінде ерте босанғаннан кейінгі кезеңдегі организмнің морфофункционалды ерекшеліктерінің болуы, патогенді убиквитарлық микроорганизмдердің саны мен спектрінің ұлғаюы бұзаулардың инфекциялық патологиясының таралуына ықпал етеді, сальмонеллездің массалық үлесі 2,3–3,8% - ды, эшерихиоздың -70,0 -82,0% - ды құрайды [35-41].

Мәселенің әлеуметтік маңыздылығы ауру қоздырғыштарының сезімтал ағза арқылы бірнеше рет өтуімен, аурудың клиникалық-морфологиялық белгілерінің атипті көрінісімен, бактериялардың тұрақтылығы тамақ шикізатының, мысалы, сиыр етінің ластануымен қатар жүретіндігімен анықталады. 19,0 -33,6%, соның ішінде Salmonella spp. -19,0 ​​-27,3%; энтерогеморрагиялық ишерихия -7,3 -8,4%; БГКП -17,8-31,2% [42-44].

Соңғы жылдары антибиотиктерге полирезистенттілікпен сипатталатын патогенді штамдар санының артуы байқалады. Тетрациклиндерге, левомицетинге және аминогликозидтерге төзімділік бұзаулар мен торайлардан бөлінген сальмонеллалардың 8-58% және колибактериялардың 34-74% -ында анықталды. Ірі қара мал мен шошқадан оқшауланған E. coli штаммдарының I 82 дәрілік тұрақтылығын зерттеу кезінде олардың барлығы біреуден артық антибиотикке төзімді, олардың 56,1% ампициллинге, 94% бір мезгілде сульфодиметоксин, стрептомицин, тетрациклин, канамицин препараттарына төзімді екендігі анықталды [45-49]. Сонымен қатар, жануарларда табылған E. coli штамдарындағы R-плазмидалардың полирезистенттігі мен жиі тасымалдануы халықтың денсаулығы үшін күрделі мәселе болып табылатыны көрсетілген.

Табиғаттағы антропогендік факторлардың әсері саналы немесе кездейсоқ немесе бейсаналық болуы мүмкін. Тың және тыңайған жерлерді жыртатын адам ауылшаруашылық алқаптарын жасайды, жоғары өнімді және ауруға төзімді нысандарды шығарады, кейбір түрлерін орналастырады және басқаларын жояды. Бұл әсерлер көбінесе теріс сипатта болады, кездейсоқ әсерлерге табиғатта адам қызметінің әсерінен болатын әсерлер жатады, бірақ олар алдын-ала қарастырылмаған және жоспарланбаған: зиянкестердің, паразиттердің таралуы, әртүрлі организмдердің жүктемелермен кездейсоқ әкелінуі, табиғаттағы саналы әрекеттерден туындаған күтпеген салдарлар, мысалы, батпақтарды ағызу, бөгеттер салу, тың жерлерді жырту және т. б. аң аулау сонымен қатар жануарлардың санына әсер ететін маңызды факторлардың бірі болып табылады.

Адамзаттың тіршілік ету саласы тез кеңейіп, айналасындағы барлық тірі организмдерді саналы түрде ығыстырады. Қоршаған ортаның бүлінуі көп жағдайда антропогендік фактордың әсері барлық тіршілік иесіне кері әсерін тигізіп отыр. Адамдар жойылып бара жатқан жануарлар түрлерінің популяциясын қорғайды, содан кейін оларды аңшылардан қорғалған ашық жерлерге жабайы табиғатқа жібереді.

Қызметтің бірінші бағыты мал шаруашылығы саласы субъектілерінің табиғи ресурстарды ұтымды пайдалану және қорғау жөніндегі өз міндеттерін орындауына әкеп соғуы тиіс. Мал шаруашылығы кешендерін салу тазарту құрылыстары мен құрылғыларының сапасы мен түріне қатысты барлық белгіленген ережелер сақтала отырып жүргізілуге, сондай-ақ өндірістік қалдықтарды одан әрі, оның ішінде ауыл шаруашылығында пайдалану үшін кәдеге жарату жөніндегі қажетті іс-шаралардың жүргізілуін көздеуге тиіс. Осылайша, ғылым мен озық практика мал шаруашылығы қалдықтарын биологиялық тазарту мен кәдеге жаратудың неғұрлым перспективалы әдісін ұсынды. Өнеркәсіптік мал шаруашылығы кешендері үшін әр түрлі құрылымдағы тұндырғыштар мен көң қоймаларының жүйесі анағұрлым қолайлы болып табылады, онда температура мен басқа факторлардың әсерінен көң толығымен зарарсыздандырылады және малды тамақтандыруға арналған жемшөп дақылдары өсетін алқаптарды ұрықтандыру үшін шектеусіз пайдалануға болады. Топырақ құнарлылығын оңтайландыру үшін қайталама ресурс ретінде ауыл шаруашылығы өндірісінің қалдықтарын ұтымды пайдалану аграрлық өндірісінің экологиялық және өндірістік қауіпсіздігін қамтамасыз етеді

Қоршаған ортадан бөлінген эшерихия штаммдарының адамдарда кездесетіндермен салыстырғанда анағұрлым жоғары төзімділігі анықталды. Бұл қоршаған ортада бактериялар адам мен жануарлардың алдын-алу және емдеу, тамақ өнімдерін консервілеу, жемшөп қоспалары және т.б. үшін кеңінен қолданылатын антибиотиктердің жоғары концентрациясының болуына байланысты қосымша R плазмидтерін алатындығын көрсетеді [50]. Сондықтан емдеудің дәрілік емес әдістерін енгізу өзекті болып табылады.

**1.2 Ауыл шаруашылығы жануарларын бордақылаудағы антибиотиктер мен химиялық қосылыстардың жанама әсерлері.**

Жануарлардың денсаулығын сақтау өсіп келе жатқан әлем халқының рациондағы жануарлар ақуызына деген қажеттіліктерін қанағаттандыру үшін қауіпсіз адам азығын өндіру үшін маңызды.

Өнеркәсіптік мал шаруашылығының дамуы шағын ауданда малдың көп санының шоғырлануына ықпал етті, оларды қора ұстау жұқпалы аурулардың пайда болу және таралу қаупін арттырды. Жануарлардың жұқпалы аурулардан өлуіне байланысты экономикалық шығындар ірі мал кешендерінің қол жетімділігіне күмән келтірді.

Алғашқы тиімді және экономикалық тиімді шешім жемге антибиотиктерді қосудан тұратын жаппай фармакотерапия болды. Пенициллинді азықпен, кейінірек тетрациклинді антибиотиктермен бірге тұтыну ірі фермалар мен кешендердегі санитарлық жағдайды тұрақтандыруға ықпал етті және жануарлардан алынатын азық-түлік өндірісінің экономикасына пайдалы әсер етті. Алайда ауылшаруашылық жануарларын антибиотикалық заттармен үздіксіз фармакотерапияның теріс салдары болды. Антибиотиктерді азықтандырудың негізгі қауіптілігі - ет пен басқа да жануарлардан алынатын өнімдерде қалдық заттардың пайда болуы. Етте, жұмыртқада және сүтте кездесетін антибиотиктердің қалдық мөлшері емдеу, сондай-ақ ірі қара мен құстардың өсуін ынталандыру нәтижесінде пайда болады. Антибиотиктер микробиологиялық процестердің химиялық ингибиторларымен бірге тежеуші заттар тобына кіреді. Тежегіш заттарды бақылау әдістерін әзірлеу оларды сүттің жалғандығын анықтау үшін қолданумен тығыз байланысты [51].

Сүт өндірумен айналысатын мал шаруашылығында антибиотикалық заттарды әртүрлі мақсаттарда қолдану жүйесі бар. Антибиотиктер емдеу үшін қолданылады, соның ішінде мастит, сондай-ақ жануарлардың ауруларының алдын алу үшін және осы мақсаттарда қолданылатын препараттар сүтке түседі. Түрлі бағалаулар бойынша, жыл мезгіліне байланысты сауын сиырлардың 10-нан 80% -ға дейін маститпен ауырады. Санитарлық ережелерге сәйкес, өңделген сиырлардың сүті белгілі бір мерзімде жойылуы керек [52]. Бірақ сүт өнімдерінің жалпы жетіспеушілігімен ірі өндірушілер барлығын қатарынан сатып алғанда, фермерлер сүтті сау сиырлардың сүтімен антибиотиктермен сұйылтады. Антибиотиктердің концентрациясы төмендейді, бірақ препарат сүтте болады.

Қазіргі мал шаруашылығының маңызды мәселелерінің бірі – мастит болып табылады. Маститпен ауырған кезде сүттің құрамы өзгереді. Маститті жануарларда сүтте протеолитикалық ферменттер, тұз мөлшері артып, ақуыз, сүт майы және лактоза мөлшері азаяды, бұл ірімшік өндірісі мен ыстыққа төзімділікті төмендетеді. Маститтің профилактикасы ретінде емшек сүтін емдеу үшін антибиотиктер қолданылады, ал антибиотиктер бұлшықет ішіне немесе интрацистральды түрде енгізіледі, бұл сиыр сүтінен бұл препараттардың анықталуының себебі болып табылады [53-54].

Көбінесе антибиотиктермен емделген сиырлардың сүтін белгілі бір уақыттан кейін ғана пайдалануға болады. Антибиотиктің түріне және оның мөлшеріне байланысты карантин 4-тен 5 күнге дейін созылады [55-56].

Уақытылы жағдайда сүт шикізатында антибиотиктерді анықтау сүт өңдеу кәсіпорындары үшін маңызды болып көрінеді. Сүтте ингибиторлық заттардың болуы сүт өңдеудің биотехнологиялық процестерін бұзады және сүт өнімдерін, балалар мен медициналық тамақтануды өндіретін зауыттар мен кәсіпорындарға экономикалық зиян келтіреді [57-60].

Антибиотиктерді ірі қара малдың ағзасына енгізудің мүмкін жолдарының бірі - жануарларды әртүрлі ауруларға қарсы вакцинациялау. Сиырларға төлдеуден екі ай бұрын колибактериоз және сальмонеллез сияқты жас жануарлардың ауруларына қарсы профилактикалық егулер жүргізіледі. Өмірдің 14-ші күнінен бастап-қоңырау құртына қарсы (трихофитоз). Ересек ірі қара малды сібір жарасына, аусылға және эмкарға қарсы, әдетте, жылына бір рет, көктемде жайылымға шығар алдында егеді. Вакцинацияның бұл түрі үшін қолданылатын антибиотиктер, егер жануар вакцинациядан кейін бірден союға жіберілмесе, сиыр етінің қауіпсіздігіне әсер етпейді [61].

Мал шаруашылығын дамытудың маңызды шарты өнімділікті арттыру үшін дәрілік заттарды пайдалану болып табылады. Осының нәтижесінде мал шаруашылығы өнімдерінде осы қаражаттың қалдық мөлшерінің болу мүмкіндігі бар [62].

Микробқа қарсы құралдар өсуді ынталандырушы ретінде, әсіресе шошқа мен құс шаруашылығында қолданылады. Бордақылаудың тиімділігін арттыру үшін азыққа антибиотиктерді салыстырмалы түрде аз мөлшерде ұзақ уақыт енгізу тәжірбиесі қолданылады. Жануарларды тамақтандыруда қолданылатын антибиотиктер олардың өсуіне, өнімділігіне және көбеюіне ынталандырушы әсер етеді, бұл бақылау топтарымен салыстырғанда жануарлардың тірі салмағының орташа есеппен 4-5% өсуіне әкеледі, өсу бірлігіне жем шығыны 5-8% төмендейді, ағзаның төзімділігі белсендіріледі, бордақылау кезеңі қысқарады [63-64]. Антибиотиктер ақуыздардың биологиялық пайдалылығын арттырады және жануарлардан алынатын ақуыздарға қажеттілікті азайта алады.

Антибиотиктердің қалдық мөлшері жануардың бауыры мен бүйректерінде, бұлшықет массасымен салыстырғанда, жануарды емдеуден кейін ұзақ уақыт өткеннен кейін де көп мөлшерде анықталады [65].

Шикі ет құрамындағы ингибиторлық заттар термиялық өңдеуге ұшырайтын етке қарағанда көп мөлшерде болады. Термиялық өңдеу антибиотиктің белсенділігін төмендетпейді, бірақ ол ұлпалар мен органдардан сорпаға шығарылады, ал антибиотикалық зат сорпада оның жануар етіндегі деңгейімен салыстырылатын мөлшерде болады. Антибиотиктің ең көп мөлшері парентеральды енгізу кезінде, әсіресе препараттың инъекция орнында, сондай-ақ құс жұмыртқасында байқалады. Препаратты ішке қабылдағанда тамақ өнімдерінде антибиотиктердің қалдық мөлшерінің деңгейі инъекцияға қарағанда айтарлықтай төмен болады [66].

Антибиотикалық заттардың жануарлардың етіне енуінің себебі әртүрлі дәрілік ксенобиотиктердің цитотоксикалық әсеріне байланысты бауыр мен бүйректің детоксикациялық және экскреторлық функциясының төмендеуі болуы мүмкін, сонымен қатар жаңа піскен еттің сақтау мерзімін ұзарту, оның сыртқы түрін, иісін, түсін жақсарту, антибиотик жануарларды сою алдында немесе союдан кейін тікелей жүргізеді, сонымен бірге бөлінген және салқындатылған қаңқаларды антибиотик ерітіндісімен бүрку қолданылады [67-68].

Антибиотиктің ең көп мөлшері инъекция орнында, сондай-ақ құстардың жұмыртқаларында бұлшықет ішіне енгізумен анықталады [69].

Микробқа қарсы құралдар құс шаруашылығында өсу стимуляторлары ретінде де қолданылады. Құстардың рационына кіретін антибиотиктер жұмыртқаның өсуіне, жұмыртқа өндірісіне, жұмыртқалардың инкубациялық қасиеттеріне ынталандырушы әсер етеді [70].

Тетрациклин тобының антибиотиктері грам-теріс және грам-оң микроорганизмдерге қарсы кең ауқымды әрекеттің, препараттардың төмен құнының және ауылшаруашылық жануарлары мен құстардың өсуіне стимулятор ретінде олардың жанама әсерінің арқасында ветеринарияда қолданылды [71]. Тетрациклиндердің артықшылықтарына қарамастан, олар антибиотиктерге төзімділіктің пайда болуын тудыратын ең күшті препараттар болып табылады [72-73]. Тетрациклиндердің қалдықтары, егер өндіруші жануарларды емдеу профилактикалық режимін бұзса немесе оларды союға дейін жеткілікті ұзақ сақтамаса, жануарлардан алынатын өнімдерде табылуы мүмкін [74].

Левомицетин (хлорамфеникол) - кең спектрлі антибиотик болып табылады. Ветеринарияда бұл препарат ауылшаруашылық жануарларындағы инфекцияларды емдеу және алдын алу үшін қолданылады [75].

Антибиотиктің бактерияға қарсы және фармакокинетикалық қасиеттері бар. Сондай-ақ грамоң және грамтеріс микроорганизмдердің көптеген түрлеріне қатысты бактериостатикалық әсері бар [76-77]. Ол aerobacter, Staphylococcus, Streptococcus, Diplococcus, Proteus, Bacillus, Vibrio және т.б. ұрпақтарына жататын бактериялардың дамуын тежейді, сондай-ақ, бөртпе сүзегі риккетсиясын және кейбір ірі вирустардың (трахома қоздырғыштары, венерологиялық лимфогранулома, атипті пневмония және т. б.) дамуын тежейді.

Хлорамфеникол ауыз арқылы (пероральді) және парентеральді қабылдағанда жақсы сіңеді, жануарлар организмінен баяу шығарылады және өнімді сақтау кезінде салыстырмалы түрде ұзақ уақыт бойы белсенділігін сақтайды. Антибиотик майларда жақсы ериді және сүтпен айтарлықтай мөлшерде шығарылады. Левомицетин молекуласы кішкентай, және бұл майдың еруімен бірге дененің барлық тіндеріне, соның ішінде миға енуге мүмкіндік береді [78].

Ауыл шаруашылығында және ветеринарияда хлорамфеникол асқазан-ішек ауруларымен ауыратын жануарлар мен құстарды емдеу үшін, сондай-ақ тыныс алу жолдарының ауруларын емдеу үшін қолданылады [79].

Бұл антибиотиктің адам ағзасына теріс әсері, жүйке жүйесіне теріс әсері, бауыр некрозы, ас қорыту жүйесінің және терінің шырышты қабығының тітіркенуі, сондай-ақ антитиреоидты әсері атап өтілді. Левомицетиннің әсерінен көздің және қан айналымы органдарының аурулары пайда болады. Бұл антибиотиктің әсері анемияға немесе лейкоплакияға әкеледі, ауыр жағдайларда жасушалық қорғаныс жүйесінің толық ыдырауы байқалады [80].

Стрептомицин - аминогликозидтер тобына жататын антибиотик. Ол жануарлардың жіті жұқпалы ауруларын емдеуге арналған препараттардың құрамында кеңінен қолданылады. Мал шаруашылығында стрептомицин препараттары туберкулезді, бронхопневмонияны, туляремияны, эндометритті және ірі қара малдың, жылқының, шошқаның, қойдың және тауықтың басқа ауруларын емдеу үшін қолданылады. Кейде маститті емдеу үшін сиырдың емшегіне енгізеді.

Мұның бәрі стрептомициннің қалдық мөлшері жануарлардан алынатын өнімдерге түсуі мүмкін екенін көрсетеді. Сонымен бірге стрептомицин тіндерде ұзақ уақыт сақталады. Асқазан-ішек жолында бұл топтың антибиотикі іс жүзінде сіңірілмейді. Стрептомициннің қалдық мөлшері бар өнімдерді пайдалану ішек микрофлорасының тежелуіне әкелуі мүмкін және бұл өз кезегінде ас қорытудың бұзылуына әкеледі және стрептомицинге төзімді патогендік микроорганизмдердің дамуына мүмкіндік береді. Асқазан-ішек жолдарының зақымдануы арқылы стрептомицин ағзаға еніп, жүйелі әсер етуі мүмкін. Денеге енгеннен кейін антибиотик плацентарлы тосқауылдан өтіп, ұрыққа әсер етуі мүмкін [81].

Бұл үй жануарларының ас қорыту жолдарында өмір сүретін микробтық популяциялардағы антибиотиктерге төзімді бактериялардың түрлерін жылдам таңдауға ықпал етеді. Бактериялардың бұл түрлері адамға әртүрлі жолдармен еніп, маңызды гигиеналық, эпидемиологиялық және емдік қиындықтар тудырады.

Антибиотиктерді және сульфаниламидтік препараттарды қолдану организмнің иммунобиологиялық реактивтілігін қалыптастыратын, ферменттерді, С, К витаминдерін синтездейтін қалыпты ішек микрофлорасының (дисбактериоз) бұзылуына әкеледі. Қалыпты жағдайда асқазан-ішек жолдарының микрофлорасы макроорганизммен тепе-теңдікте болады және қорғаныс рөлін атқарады. Дисбактериозбен микроорганизмдердің әртүрлі топтарының қалыпты қатынасы бұзылып қана қоймайды, сонымен қатар дененің функционалдық бұзылыстары да пайда болады.

Антибиотиктер адамдарда, жануарлар мен өсімдіктерде жұқпалы ауруларды емдеуде төңкеріс жасады. Дегенмен, олардың кең таралған және әрқашан дұрыс емес қолданылуы антибиотиктерге төзімділіктің пайда болуына және таралуына әкелді. Қазіргі уақытта бұл мәселе халықтың денсаулығына қатысты: жыл сайын тек Еуропалық Одақ елдерінде 25 мыңнан астам адам төзімді бактериялар тудыратын инфекциялардан қайтыс болады. Антибиотиктерге төзімділік сонымен қатар азық-түлік қауіпсіздігі мәселесі болып табылады: ауылшаруашылық жануарларында антибиотиктерді ауруларды емдеу және алдын алу үшін немесе өсу промоутерлері ретінде пайдалану төзімді бактериялар мен төзімділік гендерін азық-түлік тізбегі арқылы ауылшаруашылық жануарларынан адамдарға беруге мүмкіндік береді [82].

Қазіргі кезде кейбір елдерде әлі күнге дейін төлдердің диареясының алдын алу және өнімділікті арттыру мақсатында төлдерге арналған сүт өнімдері мен қорегіне антибиотиктер қосылып келеді. Дегенмен, 2006 жылдан бастап Еуропалық Одаққа мүше елдерде аурудың алдын алу мақсатында жемге қосатын антибиотиктерді пайдалануға тыйым салынған, себебі олар ішектің пайдалы микрофлорасына теріс әсер етеді, бактерияларға төзімділікті тудырады және сойылған жануарлардың антибиотиктерінің қалдықтары да адам денсаулығына теріс әсер етеді. Жануарларда стресс белгілері оттегінің жетіспеуі, өмір сүру ортасының тарлығы, шаршау, аштық, жемді ауыстыру, температура, қатты суық және ауа ағындары сияқты жағдайларда пайда болады. Жануарлардың денсаулығына әсер ететін осындай факторлар мен ас қорыту жолдарының микрофлорасы арасындағы тығыз байланыстың болатыны жайында түрлі зерттеушілердің жұмыстарынан кездестіруге болады].

Ветеринарлық тәжірибеде антибиотиктер мен басқа химиялық қосылыстар әлі де кеңінен қолданылады, өйткені жануарлардың ауруы әлі де жоғары.

Мұндай жағдайларда дәрі-дәрмектерді қолдануды шектеу, олардың оң және теріс әсерін қатаң бағалау, ағзаның қорғанысын ынталандыратын дәрілік емес емдеу әдістерін енгізу мәселелері өзекті болып табылады [83-84].

**1.3. Мал шаруашылығындағы экологиялық таза препараттар және оларды жасаудың негізгі принциптері**

Иммундық қорғаудың жасушалық және гуморалдық факторларын (иммуноглобулиндер, лейкоциттер, лактоферрин, интерферондар, лизоцим, беттализиндер, лакто–және бифидумбактериялар) бұзаулар сиырдың сүтінен алады. Бактерияға қарсы препараттарды бақылаусыз және тиімсіз қолдану диареяның пайда болуының негізгі себептерінің бірі болып табылады. Осының салдарынан ішектің отаризациялық резистенттілігі төмендейді және екінші иммунитет тапшылығының пайда болуына себеп туындайды. Сонымен қатар, кез-келген антибиотикке төзімділік механизмін белсендіруге қабілетті тұрақты бактериялар пайда болады.

Инфекция жас ауылшаруашылық жануарлары мен құстардың өлімінің, олардың өнімділігінің төмендеуінің жиі кездесетін себебі болып табылады. Жұқпалы ауруларды емдеудің күрделілігі патогендік микроорганизмдерде антибиотиктерге көп дәрілік төзімділіктің пайда болуымен байланысты. Сонымен қатар, антибиотиктерді қолдану, теңгерімсіз азықтандыру және басқа да жағымсыз факторлар жануарлардың асқазан-ішек жолдарының микроорганизмдерінде айтарлықтай өзгерістерге әкеледі, ал жануарлардан алынатын өнімдерде дәрілік препараттардың қалдық мөлшері адам ағзасына кері әсер етеді [85-86].

Бұл жұқпалы ауруларды емдеуде адам мен жануарларға зиянсыз асқазан-ішек жолдарының симбионттарына негізделген пробиотиктерді кеңінен қолдануды қажет етеді.

Ветеринарияда пробиотиктер жас малдың ішек биоценозын, иммундық, гормондық және ферменттік жүйелерін түзету үшін қолданылады. Сонымен қатар, пробиотиктердің тек мал шаруашылығына ғана емес, халықтың денсаулығына да маңызы зор [87-88]. Олар адамдардың аурушаңдық қаупін азайтады және ауылшаруашылық өнімдерінің экологиялық қауіпсіздігін арттырады.

Ветеринарияда пробиотиктерді қолданудың негізі олардың жануарларға оң әсер етуі болып табылады. Пробиотиктердің негізгі әсерлеріне ас қорытуды жақсарту, иммуностимуляциялық әсерлер және жануарлардың өнімділігін арттыру жатады.

Асқорыту процестерінің жақсаруы шартты энтеробактериялардың антагонистері болып табылатын және биологиялық белсенді заттарды шығаратын пробиотикалық микроорганизмдермен ішектің колонизациясы есебінен жүреді. Бұл кезде микробтық белок пен витаминдердің синтезі артып, қоректік заттардың сіңуі жоғарылайды [89-90].

Малдың денсаулығы мен өнімділігі рационды ақуыз, май, көмірсу және минералды заттармен жеткілікті мөлшерде азықтандыруға ғана емес, сонымен қатар малды жоғары сапалы витаминді азықтармен қамтамасыз етуге байланысты екені белгілі. Жануарлардың рационында дәрумендердің жетіспеушілігімен ферменттердің түзілуі бұзылады, демек, биосинтездің ағымы мен реттелуі, сондай-ақ жасушаның ерекше қызметтері бұзылады, бұл жануарлардың өнімділігінің төмендеуіне әкеледі [91].

Жануарлардың толық дәруменді қоректенуі жас малдың өсуіне, репродуктивті қызметінің жақсаруына және емізетін малдың сүт өнімділігін арттыруға, 1 кг сүт алуға және салмақ қосуға кететін жем шығынын азайтуға, өнім сапасын жақсартуға, мал ауруларының алдын алуға және т.б. ықпал етеді. В дәрумендерінің рөлі зор. В12 дәрумені мидың белсенділігі мен қан құрамына,. ДНҚ синтезінде және майлар мен ақуыздардың ассимиляциясында әсер етеді. Барлық витаминдердің ішінде В12 ең күрделі құрамға ие.

Оны өсімдіктер, жануарлар немесе саңырауқұлақтар синтездей алмайды, тек бактериялар ғана синтездейді. В8 витаминінің негізгі биологиялық қызметі оның липотропты фактор ретіндегі рөлі болып табылады. Ол бірқатар ферменттердің құрамына кіреді, холестерин деңгейін реттеуге қатысады, семіздік пен атеросклероздың алдын алуға көмектеседі. Лиозит жетіспейтін жануарларда триацилглицериндер жиналып, бауырдағы фосфолипидтердің мөлшері азаяды, нәтижесінде бауырдың майлы дегенерациясы дамиды. Инозит мидың және перифериялық жүйке жүйесінің жұмысын белсендіреді, зейін мен есте сақтауды және ақыл-ой белсенділігін жақсартады. Оның тыныштандыратын әсері де бар. В5 дәрумені белоктарды, майларды және көмірсуларды сіңіру үшін маңызды болып табылады. В9 витамині барлық жасушалардың өсуі мен бөлінуі үшін, тұқым қуалайтын белгілердің берілуі үшін, ақуыздарды сіңіру үшін, нейротрансмиттерлер мен гормондардың синтезі үшін, эритроциттердің қалыптасуы үшін қажет. Ұрықтың қаңқасы мен миының дамуы үшін фолий қышқылының көп мөлшері қажет [92].

Майда еритін витаминдер мал шаруашылығында және ветеринарияда барынша толық зерттелген, бірақ суда еритін В дәрумендерінің кешені осы уақытқа дейін жеткілікті көңіл бөлінбеген. Күйіс қайыратын жануарларда микроорганизмдер көптеп шоғырланған көп камералы асқазанның болуы В тобындағы витаминдердің синтезіне жағдай жасайды деген берік пікір орнықты. Сондықтан күйіс қайыратын жануарлар бұл витаминдердің экзогендік қорын қажет етпейді. Сондықтан, витаминдердің қалыпты синтезі дұрыс тамақтанған сау жануарларда ғана болуы мүмкін. Дегенмен, витаминдердің қалыпты синтезі дұрыс тамақтанған сау жануарларда ғана болуы мүмкін. В тобының гиповитаминозы негізінен жас малдарда, сондай-ақ ауру және сауығып кеткен жануарларда (ашыту процестерінің бұзылуы, сағыздың болмауы және қарынның кебуі), буаз және емізетін адамдарда, сауын сиырларында, субклиникалық кетозбен ауыратын науқастарда байқалады.

Ғалымдардың зерттеулері көрсеткендей, белгілі бір жасқа дейін жас жануарлар тыртық синтезі арқылы В тобындағы дәрумендерге деген қажеттіліктерін қамтамасыз ете алмайды. Бұзауларда тыртықты ас қорытудың пайда болуы алты айға созылады. Сондықтан сүт жасындағы бұзауларға шектеулі мөлшерде сүт және кері мөлшерде В дәрумендерін берген жөн.

В тобындағы витаминдер қорда дерлік сақталмайды, сондықтан олардың рационда болмауы немесе дененің шамадан тыс жүктелу жағдайында (тасымалдау, тасымалдау және т.б.) қажеттілігінің жоғарылауы гиповитаминоз құбылыстарын тез тудырады. Асқазан-ішек жолдарында болатын микроорганизмдер В дәрумендерін синтездей алады, бірақ олардың өнімділігі ең алдымен қабылдаушы ағзаның күйіне байланысты. Аурулар, әсіресе асқазан-ішек жолдары, пайдалы микрофлораның белсенділігін тежейді [93].

Микроорганизмдерді пробиотиктердің құрамына қосу критерийлерінің бірі - биологиялық белсенді заттарды, соның ішінде дәрумендерді синтездеу қабілеті болып табылады.

Микроорганизмдер - ас қорыту жолының симбионттары В тобының витаминдерін, атап айтқанда тиамин (В1), рибофлавин (В2),пиридоксин (В6), цианокобаламин (В12); микроорганизмдер жасушалары бұзылғаннан кейін жануарлар пайдаланатын никотин (РР), биотин (В7), пантотен (В5), фолий қышқылы (В9) синтездейді.

Әдебиет деректері микробтық антагонизм есебінен ғана емес, сонымен қатар макрофагтардың фагоцитарлық және цитостатикалық белсенділігінің спецификалық емес активтенуі, лимфоидты тіннің стимуляциясы, Т - және В-жасушаларына иммунокомпетентті әсер ету есебінен іске асырылатын спецификалық емес резистенттілік факторы ретінде ішектің қалыпты микрофлорасының үлкен рөлін көрсетеді [94].

Қазіргі уақытта адам мен жануарларға зиянсыз ішек микроорганизмдерінің негізгі қорғаныш тобы болып табылатын сүт қышқылы мен бифидобактериялардан тұратын мал шаруашылығына арналған пробиотиктердің көп мөлшері белгілі [95-96].

Соңғы кездері ауылшаруашылық жануарлары мен құстарды азықтандыру тәжірибесінде микробтық препараттар (микробиотиктер) көбірек қолданылуда, оларды әрекетіне қарай емдік-профилактикалық және физиологиялық деп бөлуге болады. Физиологиялық әсер ету препараттары бірқатар микроорганизмдер негізінде: сүт қышқылы, пропион қышқылы, целлюлолитикалық бактериялар, ашытқылар және т.б. дайындалады. Олар дәрумендерді, органикалық қышқылдарды синтездеу, клетчатканың және басқа азықтық компоненттердің ыдырауын күшейту арқылы малдың өнімділігіне оң әсер етеді [97-98].

Емдік-профилактикалық әсер ететін микробиотиктер негізінен сүт қышқылы бактериялары мен бифидобактериялар негізінде жасалады, өйткені олар ішек микроорганизмдерінің негізгі қорғаныш тобы болып табылады, макроорганизмге зиянсыз, асқазан-ішек жолында тамыр алады және нәтижесінде жануарларға емдік әсері болады.

Алайда, белгілі пробиотиктер антибиотиктерге балама бола алмады, өйткені олардың микробқа қарсы спектрі жеткіліксіз және негізінен ішектің қалыпты микрофлорасын қалпына келтіру үшін қолданылады.

Осыған байланысты асқазан-ішек ауруларына қарсы тиімді пробиотиктерді алудың ең маңызды міндеті штаммдарды олардың антагонистік белсенділігі бойынша бағдарлы іріктеу болып табылады. Дәрілік препараттардың құрамына штаммдарды іріктеу кезінде нақты аурулардың қоздырғыштарына қатысты антагонистерге артықшылық беру керек. Емдік және профилактикалық препараттардың құрамына тек аралас ішек инфекцияларының антагонистерін ғана емес, сонымен қатар биологиялық белсенді заттардың продуценттерін қосу олардың әрекетінің тиімділігін арттыруға көмектеседі.

Лактовит-К пробиотигі Lactobacillus brevis Б-3 және Propionibacterium shermanii 15 негізінде әзірленген, ол ең жиі кездесетін патогенді және шартты-патогенді микроорганизмдерге қатысты микробқа қарсы әсердің кең спектрімен танымал [99].

Препараттың емдік және профилактикалық белсенділігі E. coli қоздырғышымен құрсақішілік жұқтырған 10 күндік қаздарға, 1 бас МПА-дан 1 мл культураны шаю дозасында 04 серотипіне белгіленген.

Лактовит-К пробиотигі Lactobacillus brevis Б-3 және Propionibacterium shermanii 15 негізінде әзірленген, ол ең жиі кездесетін патогенді және шартты-патогенді микроорганизмдерге қатысты микробқа қарсы әсердің кең спектрімен танымал.

Препараттың емдік және профилактикалық белсенділігі E. coli қоздырғышымен құрсақішілік жұқтырған 10 күндік қаздарға, 1 басқа МПА-дан 1 мл өсіндіні шаю дозасында 04 серотипіне белгіленген. Препаратты жұқтырған қаздарға күнделікті жем мөлшеріне 4-6% дозада беру қаздардың 6-7 күнге сауығуына ықпал етті. Препаратты профилактикалық құрал ретінде күнделікті азықтың 2-4% мөлшерінде 5 күн бойы қолдану инфекциядан кейін қаздардың ауруын және өлімін болдырмауға мүмкіндік берді. Препаратты алмаған бақылау тобында инфекциядан 4-5 күн өткен соң және келесі күндері өлім байқалған. Мәйіттерді ашу кезінде бауырдың тоқыраған гиперемиясы, аш және тоқ ішектің қабынуы, іріңді-фибринозды перикардит және миокард дистрофиясы тіркелді.

Ішек инфекцияларымен күресуде препараттың жоғары емдік-профилактикалық тиімділігі Алматы облысының шаруашылықтарында да 64,5 мың тауық, 250 бұзау және 22 торайға дәлелденген. Препаратты колибактериозға, сальмонеллезге¸ кокцидиозға және басқа инфекцияларға қарсы қолдануға болатыны анықталды [100-101].

Сүт қышқылы мен пропион қышқылы бактерияларының қоспасы сонымен қатар ара қоздырғыштарының өсуін: энтеробактериоз, еуропалық және американдық шірік, аскосферозды тежейді [102].

Лактовит-К қауымдастығының аралардағы сынақтары оның жоғары тиімділігін көрсетті. Сонымен, препаратты көмірсулар мен ақуыздармен бірге қолданған кезде американдық шірікпен ара ауруының 90,7% - ға, ал Varroa jacobsoni кенесімен зақымданудың 74,1% - ға төмендегені байқалды [103].

Біздің зерттеулеріміз жаңадан бөлінген патогендерге антагонистік штаммдарды үнемі таңдау қажеттілігін көрсетті, өйткені соңғыларының өзгергіштігіне байланысты бұрын таңдалған лактобактериялардың штамдары тиімді болмауы мүмкін.

Пробиотик аралас ішек инфекциясын емдеуде Lactobacillus plantarum 2В, Lactobacillus brevis Б-3/21 сүтқышқылды бактериялардан және Propionibacterium shrmanii -5 пропионқышқылды бактериялар тиімді [104], сондай-ақ Ньюкасл ауруының вирусына қарсы профилактикалық әсер ететін Полилактовит қазақстандық пробиотик белгілі [105].

Пробиотиктердің тиімділігін арттыру факторларының бірі олардың асқазан мен жоғарғы ішектің реактогендік ортасына төзімділігі болып табылады. Осыған байланысты біз әзірлеген күрделі пробиотиктердің құрамына кіретін сүт қышқылы мен пропион қышқылы бактерияларын төмен рН және өт мәндеріне бейімдеу жүргізілді.

Осыған байланысты біз әзірлеген күрделі пробиотиктердің құрамына кіретін сүт қышқылы мен пропион қышқылы бактерияларын төмен рН және өт мәндеріне бейімдеу жүргізілді. Антагонистік белсенділігі, рН төмен мәндеріне және өтке төзімділігі бойынша бастапқы дақылдардан жоғары бактериялардың нұсқалары таңдалды [106].

Зерттелген сүт қышқылы бактерияларының штаммдары сыналған қорғаныс компоненттері мен адсорбенттердің көпшілігінде рН 3-ке төзімді екендігі анықталды. Микроорганизмдердің штаммдарындағы өтке төзімділікті 0,5% мөлшерінде қоректік ортаға енгізілген пектин, тағамдық талшықтар және крахмал арттырады.

Сүт қышқылы мен пропион қышқылы бактерияларынан алынған препараттардың иммунокүшейтуші әсері бар екені, Т-лимфоциттердің, гранулоциттердің, моноциттердің пролиферациясын күшейтетіні, А класының иммуноглобулиндерінің синтезін жоғарылататыны, қан сарысуының лизоцимдік белсенділігін арттыру арқылы бейспецификалық иммунитетті жоғарылататыны, сонымен қатар жануарлардың қанындағы гемоглобин концентрациясын арттыратыны көрсетілген [107].

Пробиотикалық бактериялардың зерттелген штаммдарындағы антибиотиктерге төзімділік хромосомамен бақыланатыны және басқа микроорганизмдерге берілмейтіні анықталды. Тәжірибелі қояндардың қанын және ішкі ағзаларын пробиотикалық микроорганизмдермен транслокациялау және қоныстандыру олар әзірленген пробиотиктерді бергеннен кейін расталған. Бұл олардың қауіпсіздігін көрсетеді [108-109].

Сүт қышқылды және пропион қышқылы бактерияларының нұсқаларына іріктеу жүргізілді, олар мұздатып кептіру кезінде тірі қалуы, сондай-ақ антагонистік белсенділігі бойынша бастапқы өсіндіден 2-3 есе асып түсті [29-30].

*Lactobacillus brevis Б-3/75, Lactobacillus plantarum 2в/2 және 14д/А-17, Lactobacillus acidophilus 27w* және *Propionibacterium shermanii С-8* бактерияларының іріктелген штаммдары негізінде сублимациялық кептіру және антагонистік белсенділік кезінде өмір сүру деңгейі бойынша бастапқы дақылдардан асып түсетін жаңа бірлестік құрылды.

Аралас ішек инфекцияларына, сонымен қатар пастереллезге қарсы емдік-профилактикалық тиімділігі жоғары Полилактовит [110-111] сұйық және құрғақ пробиотикалық өндіру технологиясы жасалды.

Алынған құрғақ және сұйық препараттың тиімділігі «КазНИВИ» ЖШС базасында *in vivo* сальмонеллезбен және пастереллезбен ауырған қояндарға сыналған.

Барлық тәжірбиелік және бақылау топтарының қояндарына Salmonella typhimurium 371, Pasteurella multocida 216 эталондық сынақ штаммдары күнделікті агар дақылдарын LD50 дозасымен арқаға тері астына шаю арқылы жұқтырылды. Жұқтырылғаннан 24 сағаттан кейін тәжірбиелік топтардың жануарлары антибиотикпен салыстырғанда пробиотикпен емделді. Құрғақ пробиотиктің жұмыс ерітіндісі қолданар алдында бірден дайындалған. Ол үшін 25 г құрғақ пробиотик 100 мл қайнатылған және 300С дейін салқындатылған ауыз суда ерітілді. Сұйық пробиотик сұйылтусыз қолданылды.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде «Полилактовит» пробиотигінің антибитикпен үйлесімде де, онсыз да жоғары профилактикалық және емдік тиімділігі анықталды. Ем қабылдамаған *Salmonella typhimurium* 371 немесе *Pasteurella multocida* 216 жұқтырған бақылау қояндары жұқтырғаннан кейін 3-4-ші күні өлді. Емдеу үшін сальмонеллез кезінде күніне 5 мл-ден 3 мл-ден және пастереллез кезінде азықтандырудан 15 минут бұрын күніне 3 рет 10 мл-ден per os пробиотигін алған тәжірибелі қояндарда үшінші тәулікте жалпы жай-күйі жақсарды, үшінші және төртінші тәуліктерде қалпына келу басталды.

Жұқпадан кейін антибиотик алған қояндарда жағдай қалыпқа келді, 5-ші күні тәбеті жақсы болды, аурудың белгілері байқалмады. 2-ші күні сальмонеллез және пастереллез белгілері байқалмады, қояндар ауырмады.

Жұқпадан кейін антибиотик алған қояндарда жағдай қалыпқа келді, 5-ші күні тәбеті жақсы болды, аурудың белгілері байқалмады.

Ең жақсы нәтиже антибиотик пен «Полилактовит» пробиотигін бір мезгілде қабылдаған қояндарда сальмонеллез бен пастереллезді емдеуде байқалды. Сальмонеллезбен ауырған қояндарды антибиотикпен (2 инъекция) және пробиотикпен емдегеннен кейін күніне 3 рет 5 мл-ден азықтандырудан 15 минут бұрын жануарлар жұқтырғаннан кейін 2-3-ші күні қалпына келді. Пастереллезбен ауырған қояндар антибиотиктермен емдеуден (3 инъекция) және күніне 3 рет 10 мл сұйық пробиотиктен кейін төртінші күні қалпына келді.

Пробиотик алған эксперименталды топтардың барлық қояндары тәжірибе барысында айтарлықтай салмақ қосты (3,3-3,5-тен 4,5-6,0 кг-ға дейін). Салмағы бойынша басқаларға қарағанда қояндар (6 кг-ға дейін) инфекциядан 10 күн бұрын басталып, тәжірибенің соңына дейін (24 күн) пробиотикті ұзақ уақыт қабылдағаннан кейін артық салмақ қосты.

Сальмонеллез және пастереллез жұқтырғаннан кейін 14-ші күні барлық тәжірибелі топтардың 36 қояны сойылды. Бактериологиялық зерттеу нәтижесінде сальмонеллезді құрғақ және сұйық түрдегі пробиотикпен және пастереллезді құрғақ пробиотикпен емдегеннен кейін қояндардың денесінде қоздырғыштардың тұрақтылығы байқалмағаны анықталды. Барлық тәжірибелі топтардың қояндарының ішкі мүшелерінен сальмонелла мен пастерелла егілмеген.

Полилактовит құрғақ препаратын жаңа туған бұзаулардың диспепсиясына қарсы емдік-профилактикалық агент ретінде сынау «Хабит» шаруа қожалығында жүргізілді.

Тексеру үшін бес күндік жаста 30 бас іріктелді, оның 10-ы диспепсиямен ауырса, 20-сы профилактикалық мақсатта жүргізілді. Құрғақ пробиотиктің жұмыс ерітіндісі қолданар алдында бірден дайындалған. Ауру жануарлар үшін препараттың тәуліктік дозасы 100 мл болды. Ауру бұзауларға препаратты екі рет, таңертең және кешке 50 мл-ден 2-3 күн бойы аш қарынға берді. Барлық бұзаулар сауығып кетті, олардың арасында өлгендер болған жоқ.

Алдын алу мақсатында бұзауларға күніне бір рет 50 мл дозада (таңертең аш қарынға) берілді, олардың арасында ауру анықталмады.

Сол шаруашылықта жаңа туған қозыларда диспепсияға қарсы емдік-профилактикалық құрал ретінде «Полилактовит» құрғақ препаратының тиімділігін тексерді. Зерттеулерге 20 жаңа туған қозы қатысты, оның ішінде 10 жануар 3 күн бойы бірінші азықтандырар алдында 15 минут бойы басына 15 мл дозада пробиотик алды. Қалған 10 жануар пробиотикті алмаған және бақылау ретінде қызмет еткен. Тестілеу нәтижесінде Полилактовит препаратын профилактикалық мақсатта қабылдаған жаңа туған нәрестелер тобында аурушаңдық тіркелмегені анықталды. Бақылау тобында ауру мал саны 30% құрады. Ауру қозыларға пробиотик күніне 3 рет, толық сауыққанға дейін тамақтану алдында басына 15 мл ішілді. Қалпына келтіру 2-3 күнде орын алды.

Сынақ нәтижелері бойынша Полилактовит препаратын бұзаулар мен қозылардың диспепсиясына қарсы емдік-профилактикалық құрал ретінде пайдалануға болады деген қорытынды жасалды. Бұл жағдайда ауру жануарларды емдеу үшін антибиотиктер мен басқа бактерияға қарсы препараттарды қолдану қажет емес. Пробиотикалық Полилактовитті сиырларда маститтің алдын-алу және емдеу үшін де қолдануға болатындығы анықталды [112]. Ғылыми-өндірістік тәжірибе «Алипов-Т» шаруа қожалығында Алатау тұқымды сауын сиырларының 2 тобына жүргізілді: тәжірибе тобына 24 бас, бақылау тобына 6 бас. Жануарлар әртүрлі базаларда ұсталды, тәжірибенің ұзақтығы 2 апта болды. Тәжірибелік топта емізіктерді сауғаннан кейін суару үшін пробиотикалық ерітінді қолданылды, ол сауу аппаратын алып тастағаннан кейін тікелей бүріккіш пистолетпен қолданылды, оны емізіктің жоғарғы жағынан 2-3 секунд ішінде шашыратты. Бақылау тобында желінді санитарлық өңдеу шаруашылықта қолданылатын технология бойынша жүзеге асырылды (емізікті «Зорька» препаратымен сауғаннан кейін өңдеу).

Өңдеуден кейін пробиотикалық бактериялардың бактерицидтік әсері маститтің ықтимал қоздырғыштары - Staphylococcus aureus (78% - ға) және Esherichia coli (68,9% - ға) санының айтарлықтай азаюынан көрінеді, бұл Қазақстан Республикасының шаруашылықтарында кеңінен қолданылатын және желінді өңдеуге арналған ең тиімді құралдардың бірі болып табылатын «Зорька» химиялық құралымен тәжірибедегі ұқсас көрсеткіштермен салыстыруға болады.

Сонымен бірге тәжірибелік сиырлар тобында сыналған пробиотикалық дақылдар есебінен емшек сүтінің терісінің жалпы бактериалды ластануының жоғарылауы анықталды. Пробиотикалық агенттердің артықшылығы - олардың экологиялық қауіпсіздігі, арзандығы, әртүрлі зақымдарға емізік пен желіннің терісіне жағымды биологиялық әсері болып табылады.

Тәжірибелі сиырлардың сүтінде соматикалық жасушалар санының төмендеуі байқалды, олардың санының 500 мың/см3-тен асуы жасырын маститтің белгісі болып табылады. Сүтте лактоза, май, казеин, СОМО жоғарылайды. Сүт сапасының осы көрсеткіштері бойынша маститтің алдын-алудың ұсынылған әдісі қарама-қайшылықтан асып түседі.

«Амиран» ЖШС мен «АПК» «Адал» АҚ сиырлардағы маститтің субклиникалық түрлерін емдеуде пробиотикалық препараттың терапевтік тиімділігін зерттеді. Субклиникалық маститі бар тәжірибелі топтағы сиырларға сауыққанға дейін күніне 1 рет жануарға күніне 10 мл дозада пробиотик енгізілді. Салыстыру үшін бақылау тобының сиырлары фермаларда қабылданған дәстүрлі әдіспен емделді – мастисанды көктамыр ішіне енгізу - ал таңертең және кешкі сауудан кейін күніне 2 рет толық сауығуға дейін.

Барлық жануарларды сүт сынамаларының промаститпен екі есе теріс реакциясына дейін емдеді.

Сиырдың тәжірибелік тобында пробиотикті емдеу мақсатында пайдаланған кезде емдік тиімділігі 90% - ды, емдеудің орташа ұзақтығы-5,2±0,15 тәулікті құрады. Мастисан-а препараты қолданылған бақылау тобында 10 сиырдың 8-і қалпына келді, бұл 80% құрады. Жануарлардың сауығуы орта есеппен 6,0±0,82 күннен кейін болды. Сонымен қатар, бақылау тобының 2 сиырында емдеу процесінде жасырын мастит клиникалық түрде анықталды.

Сүттің физика-химиялық құрамы май, ақуыз, СОМО және тығыздық бойынша бағаланды. Сүт сапасының санитарлық-гигиеналық көрсеткіштері қышқылдық, бактериялық ластану және соматикалық жасушалардың саны бойынша бағаланды.

Тәжірибелі топтағы сиырларда сүттің тығыздығы мен қышқылдығы мемлекеттік стандарттың талаптарына, май мен ақуыздың массалық үлесі негізгі нормаға сәйкес келді. Пробиотикті қолданған кезде сауығудан кейінгі алғашқы тәулікте сүт ингибиторлық заттарға теріс реакцияға ие болды, сондықтан оны шектеусіз өткізуге болады. Антибиотиктері бар мастисан-А препаратын қолданған кезде, соңғысы бүкіл емдеу кезеңінде және сауыққаннан кейін төрт күн бойы сүтпен шығарылды.

Пробиотик сиырлардағы субклиникалық мастит кезінде емдеудің кең таралған дәстүрлі әдісімен – маститсан-А препаратын енгізумен салыстырғанда анағұрлым айқын емдік әсерге ие. Бұл ретте тәжірибелік топтағы сиырларды емдеу ұзақтығы бақылаумен салыстырғанда 0,8 тәулікке қысқарады, емдік тиімділігі 10% - ға артады. Пробиотик сүттің физикалық-химиялық, санитарлық-гигиеналық көрсеткіштерін қалыпқа келтіреді және оның биологиялық құндылығын арттырады [113].

Лактобифадол пробиотиктерін қолдану белгілі, оның құрамында құстар мен ауылшаруашылық жануарларының микробиоценозына тән лакто - және бифидобактериялардың антибиотикке төзімді штамдары бар, әр түрлі жануарлардың жас жануарлары мен тауықтарда ішек нормобиозының ерте қалыптасуын және колонизацияға төзімділігін қамтамасыз етеді. Әртүрлі жас топтарындағы метаболизмнің қалыпқа келуі жемдік конверсияның жақсаруымен, өнімділіктің генетикалық потенциалының неғұрлым толық жүзеге асуымен, өндірістің экономикалық нәтижелерінің жоғарылауымен қатар жүреді. Пробиотикпен өңделген жануарлардан алынған сою өнімдерін ветеринариялық-санитариялық сараптау олардың жоғары сапасы мен қауіпсіздігін, соның ішінде микробтық ластануының төмендігін көрсетті. Лактобифадолдың құрамында генетикалық түрлендірілген микроорганизмдер, антибиотиктер, гормондар жоқ және нағыз экологиялық таза өнім береді [114].

Көптеген ресейлік ғалымдардың тәжірибелерінде жаңа туған бұзауларды азықтандыруда пробиотикалық азықтық қоспаларды қолданудың оң әсері анықталды: организмдегі зат алмасу процестеріне, клиникалық жағдайына, тірі салмақтың өсуіне, қауіпсіздігіне және осы өнімдерді пайдаланудың экономикалық тиімділігіне. дәлелденген [115-120].

Ірі қара мал төлдерінің рационында *Bifidobacterium bifidum* және *Propionibacterium shermanii* негізіндегі пробиотикті пайдалану малдың өсу қарқындылығын 9,8%-ға, ет құрамындағы ақуыздың мөлшерін, ет құрамындағы ауыр металдардың мөлшерін 62,4% - ға төмендетуге ықпал етеді (Р.Б. Темираев, Солтүстік Кавказдың тау бөктеріндегі аймағында сүт және сүт өнімдерінің экологиялық-тағамдық қасиеттерін арттыру әдісі [121-122].

А.Башаров пен Ф. Хазиахметов Ф (2012) жүргізген зерттеулердің нәтижелері «Витафорт» және «Ветом» пробиотиктерін таза күйінде де, жемшөп қоспаларының құрамында да бактериялық этиологиядағы бұзаулардың асқазан-ішек аурулары кезінде емдік-профилактикалық қасиетке ие екендігін көрсетті (Башаров, А. жаңа буын «Витафорт» пробиотиктерін өнімді бағалау [123].

Микроорганизмдер штаммдарының симбиотикалық ацидофильді жүйесін пайдалануға негізделген пробиотиктің белсенді басталуын таңдаудың жаңа тәсілі кең спектрлі антагонистік белсенділікпен, жоғары адгезивтілікпен және емдік дозаларда бірқатар антибиотиктерге төзімділікпен дисбиозды емдеу және алдын-алу үшін препарат алуға мүмкіндік береді [124-125].

EM-1 MBTS сынақтан сәтті өтті. Диспепсиямен ауыратын науқастарда ЭМ-1 МБТС пробиотикалық препаратын алған гипотрофиялық бұзауларда ауру жеңілірек түрінде асқынусыз өтеді, бұл ретте сауығу уақыты айтарлықтай жеделдейді және тірі салмақтың өсуі 7,5%-ға артады. Бұзаулардың диспепсиясы кезіндегі пробиотикалық препараттың емдік-профилактикалық тиімділігі [126].

Сүтті кезеңдегі бұзаулардың рационында лактобактериялардың полисахаридаза белсенділігімен үйлесуі әртүрлі дозаларының тиімділігі мәселесі зерттелді. Бұзаулардың өнімділігі туралы деректер препаратты суару кезінде жануарлар 11,2% - ға қарқынды өскенін көрсетті, бірақ тоқтатылғаннан кейін ғана орын алды [127].

«Олин» пробиотигі сүтті бұзаулардың ағзасындағы метоболиттік және зат алмасу процестерінің жүруіне оң әсер етеді [128].

Әдебиетте гастроэнтеритпен ауыратын бұзауды тамақтандыру кезінде алынған нәтижелер, «Сахабактисубтил» пробиотикалық жемшөп қоспасы, эритроциттер санының жоғарылауы, жас жануарлардың қанындағы гемоглобин мен ақуыз мөлшері тіркелді, бұл аурудың жеңіл ағымына және сауығуға ықпал етті [129]. 30-дан 120 күндік жасқа дейінгі қозылардың рационында Витафорт пробиотикінің оңтайлы дозасын анықтау мақсатында қозыларға жүргізілген алдын ала зерттеулер, оңтайлы доза қозылардың 1 кг тірі салмағына 0,01 мл құрайды. Тәжірибе соңында қозылардың тірілей салмағының орташа тәуліктік өсімі бақылау тобымен салыстырғанда 8,9%-ға жоғары болды. Қан мен оның сарысуын талдау тәжірибе тобының қозыларында физиологиялық норма шегінде гемоглобиннің, жалпы ақуыздың, кальцийдің, бейорганикалық фосфордың жоғарылағанын көрсетті [130].

Ұсынылған материалдардан тиімді микробиотиктерді жасауға қызығушылықтың қаншалықты артқанын көруге болады. Жас ауылшаруашылық жануарлары мен құстардағы жұқпалы сипаттағы асқазан-ішек ауруларының алдын-алу және емдеу үшін, сондай-ақ ерекше емес иммунитетті ынталандыру, алиментарлы этиологияның ас қорыту жүйесінің бұзылуын алдын-алу және емдеу (диарея, дисбиоз, жедел ацидоз, диспепсия және т. б.), антибиотиктермен және бактерияға қарсы химикаттармен емдеуден кейін ас қорыту жолдарының микрофлорасын қалпына келтіру үшін ұсынылатын көптеген жаңа микробиотиктер ұсынылады, оларға жас жануарлар мен құстарға арналған құрама жемдегі антибиотиктерді; ас қорыту процестерін жақсарту, жануарлардың жоғары энергиялы диеталар мен ақуыз емес азотты заттарға бейімделуін жеделдету, жемді пайдалану тиімділігі мен жануарлардың өнімділігін арттыру жатады [131].

Бактериялық терапияның сәтті дамуының қажетті шарты микробтық биологиялық өнімдерді ұтымды жобалау және қолдану принциптерін жүйелеу болып табылады.

Микробиотиктерді жасау саласындағы іргелі зерттеулердің маңызды және күрделі проблемасы үй жануарларының жекелеген түрлері мен тұқымдарының асқазан-ішек жолынан берілген қасиеттері бар микроорганизмдердің белсенділігі жоғары штаммдарын оқшаулау және тұрақтандыру болып табылады.

Микробиотикалық құрамға енгізуді анықтаушы белгілердің бірі фурункул инфекцияларының әртүрлі қоздырғыштарына антагонизм болып табылады [132]. Сүт қышқылы бактерияларының антибиотикалық қасиеттерін зерттеуге көптеген жұмыстар арналды. Зерттеулер негізінен адам мен жануарлардың ішек жолдарының зиянды және патогенді микрофлорасына қарсы күрес мәселелеріне негізделеді.

Дәрілік заттардың тиімділігінің маңызды шарттарының бірі олардың құрамын құрайтын микроорганизмдердің ішектің шырышты қабығына бекінуі және сол арқылы оның патогендік микроорганизмдермен колонизациялануының алдын алуы болып табылады.

Биологиялық өнімдердің құрамына қосу үшін жоғарыда сипатталған қасиеттермен қатар, жемнің сіңімділігін арттыру үшін витаминдер, алмастырылмайтын аминқышқылдары және гидролитикалық ферменттерті өндіру қабілеті бар штаммдарды қолданған жөн [133].

Аминқышқылдарының ағзаға жеткіліксіз жеткізілуімен әртүрлі физиологиялық процестер бұзылатыны белгілі. Шын мәнінде, ауылшаруашылық жануарларын ақуыздың толық қоректену мәселесі оларды қажетті аминқышқылдарымен қамтамасыз ету болып табылады, олар азықта жеткілікті мөлшерде және бір-бірімен сонымен қатар басқа да қоректік және биологиялық белсенді заттармен белгілі бір қатынаста болуы керек. Айта кету керек, құс шаруашылығы тәжірибесінде кейбір аминқышқылдары рационда жиі жеткіліксіз, ал басқаларында қажетті мөлшерден көп болады. Бұл өнімділіктің төмендеуіне және организмдегі зат алмасудың бұзылуына әкеледі.

Осылайша, асқазан-ішек жолдарының симбионтты микроорганизмдері жануарлар мен адам ағзасына ішектің шырышты қабатының бетін колонизациялау, патогендік және шартты микрофлораны басу, маңызды амин қышқылдарын, В дәрумендерін, гидролитикалық ферменттерді синтездеу қабілетімен көрінеді.

Микробиотиктердің құрамына аралас ішек инфекцияларына антагонистерді ғана емес, сонымен қатар биологиялық белсенді заттарды өндірушілерді қосу препараттардың тиімділігін арттыруға ықпал етуі керек.

Көпкомпонентті препараттарды құрастыру үшін таңдалған штаммдардың үйлесімділігін зерттеу қажет, өйткені монокультуралар организмге оң әсер ететін жағдайлар бар, ал оларды бірге қолданғанда теріс әсер алынады.

Соңғы өнімнің қажетті жағдайына жету үшін микроорганизмдердің бірнеше түрін өнеркәсіптік жағдайда бірлесіп өсіру бірдей күрделі мәселе болып табылады. Бұл микроорганизмдер физиологиясы мен биотехнологияның жеке мәселесі.

Бірқатар зерттеушілердің пікірінше, пробиотиктер тобына ену үшін микроорганизмдер келесі критерийлерге сай болуы керек: өндіріске ұсынылған штаммдар табиғи субстраттардан оқшауланған болуы керек; фено- және генотиптік белгілер бойынша түрлерге сәйкестендіріледі; генетикалық паспорты бар; штаммдардың патогендік және шартты-патогенді микроорганизмдерге қарсы антагонистік белсенділігінің кең спектрі болуы керек; қалыпты микробиоценозды тежемеу керек; қабылдаушы ағзаға оң әсер ету, мысалы, инфекцияға қарсы тұрақтылықты арттыру; өміршең жасушалар немесе олардың метаболизм өнімдері бар; ішек микроортасының жағдайында өмір сүру және өмір сүру қабілеті бар, мысалы, микроорганизм төмен рН мәндеріне және органикалық қышқылдарға, өттің, натрий тұздарының жоғары мөлшеріне төзімді болуы керек; жылдам көбеюі және/немесе кейінгі колонизациямен ішек эпителий жасушаларына жабысуы керек; патогенді емес және уытты емес, адам үшін қауіпсіз, оның ішінде иммунологиялық қауіпсіздік болуы керек; өндірістік штаммдар биологиялық белсенділік бойынша тұрақты болуы, ұзақ сақтау мерзімі ішінде өміршең бактерияларды сақтауы және технологиялық талаптарды қанағаттандыруы тиіс [134-135].

**2 НЕГІЗГІ БӨЛІМ**

**2.1 Материалдар мен әдістер**

Жұмыс «икробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы» ЖШС Микробтық препараттар зертханасында, сонымен қатар «Ақбоз» ЖШС мал өсіру шаруашылығында жүргізілді.

Эпизоотиялық жағдай - статистикалық мәліметтер мен ветеринариялық зертханалардың есептері негізінде, ветеринария мамандары мен мал шаруашылығы фермаларының жұмысшыларынан сауалнама жүргізу арқылы эпизоотологиялық зерттеулер бойынша әдістемелік нұсқауларға сәйкес зерттелді, сонымен қатар тікелей «Ақбоз» шаруашылығында нашар отардағы қозыларды, құлындарды күтіп-бағу және азықтандыру, суару жағдайларын, жануарлардың жасын, тұқымын, ауру мен өлім дәрежесін, сондай-ақ шаруашылықтарда жүргізілетін алдын алу және емдік іс-шараларды ескере отырып, клиникалық тексеру жолымен жүргізілді.

Пробиотикалық препаратты жасау мақсатында зерттеуге сау жануарлардың асқазан-ішек жолынан бөлініп алынған сүт қышқылды бактериялардың 13 штаммы: *Lactobacillus plantarum 1, Lactobacillus brevis B-3, Lactobacillus cellobiosus 58н, Streptococcus lactis 43н, S. lactis 33Н, Lactobacillus casei 173а, Lactobacillus casei 7, Lactobacillus plantarum 1Н, Lactobacillus fermentum 50н, Lactobacillus acidophilus 11, S. salivarius 20н, Streptococcus lactis 48н, Streptococcus salivarius 39н, Lactobacillus fermentum 15* және «Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы» ЖШС Микробтық препараттар зертханасының коллекциясынан *Propionibacterim shermanii 34* пропион қышқылды бактериялардың штамдары алынды.

Жасушалардың морфологиясын зерттеу үшін микроскопта визуалды жүргізілді.

Биргер [136] анықтағышы бойынша (және полимеразды тізбекті реакцияны (IlluminaMiSeq) қолдана отырып, генотиптеу әдісімен микроағзалардың түрлері анықталды [137-140].

MRS қоректік ортасында сүт қышқылды бактериялар өсірілді (г/л): ашытқы сығындысы – 5,0; ет сығындысы – 10,0; пептон – 10,0; глюкоза – 20,9; амоний лимонқышқылы – 2,0; натрий сірке қышқылы – 5,0; твин-80 – 1,0; KH2PO4 – 2,0; MgSO4х7 Н2О – 2,0; MgSO4х7Н2О – 0,2; MnSO4х4H2O – 0,05; (NH4)2SO4 – 1,0; агар-агар – 20 (рН – 6,2-6,6). Пропион қышқылды бактерияларды өсіру үшін келесі қоректік ортада өсірілді (г/л): глюкоза – 20,0; (NH4)2SO4 – 3,0; CaCO3 – 10; CoCl 2 – 0,01; жүгері сығындысы – 30; агар-агар – 20 (рН – 7,0-7,2).

Лактобактериялардың микробқа қарсы белсенділігі агарға диффузия әдісімен анықталды Келесі тест-культуралар қолданылды: *Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Salmonella gallinarum, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Proteus vulgaris, Citrobacter sp., Edwardsiella sp., Yersinia sp., Escherichia coli.* Патогенді және шартты-патогенді микроағзаларды Гаузе-2 және ЕПА (ет-пептонды агар) қоректік ортасында өсіру жүргізілді.

Сүт қышқылды және пропион қышқылды бактериялары мына қоректік ортада өсірілді: ашытқы сығындысы – 5,0; ет сығындысы – 10,0; пептон – 10,0; глюкоза – 20,0; аммоний лимон қышқылы – 2,0; натрий сіркеқышқылы – 5,0; твин-80 – 1,0; KH2PO4 – 2,0; Mg SO4·7Н2О – 0,2; MnSO4·4H2O – 0,05; CoCl 2 – 0,01; (NH4)2SO4 – 1,0 (рН – 6,2-6,6).

Микроорганизмдердің санын анықтау стерильді ағынды суда бірқатар дәйекті сұйылту және өсіп келе жатқан колонияларды есептей отырып, оларды агаризацияланған қоректік ортаға себу арқылы жүргізілді. Бактериялардың антибиотиктерге төзімділігі антибиотиктермен сіңірілген стандартты дискілер әдісімен белгіленді [141].

Дәрумен түзетін қабілеті «UVVIS» спекорд спектрофотометрде фотометриялық әдіспен анықталды. ОР-211/1 рН-метрінде рН мәні өлшенді.

Амилолитикалық, протеолитикалық, пектолитикалық белсенділігі қатты қоректік орталарда субстрат лизисінің аймақтары бойынша анықталды; целлюлозолитикалық белсенділік - Гетчинсон ортасында целлюлозаның ыдырау дәрежесі бойынша анықталды [142].

Антиинтерферонды және адгезивті белсенділікті анықтау әтештің эритроциттерінде жүргізілді. Әсерлері дәрежелерде бағаланды: 1 дәреже – теріс реакция, 2 – адгезияның болмауы, 3 – адгезияның орташа дәрежесі, 4 – адгезияның жоғары дәрежесі.

Антиинтерферон белсенділігін анықтау үшін 1/40 және 1/60 концентрациясында лейкоцитарлық интерферон препараты, ал интерферонның болуы немесе болмауы индикаторы ретінде – *Corynebacterium xerosis* культурасы қолданылды [143].

Құрғақ пробиотикалық препаратты алу жағдайларын таңдау үшін сүт қышқылды және пропион қышқылды бактерияларды, сонымен қатар қауымдастықтарды 1 мг% хлорлы кобальт қосылған MRS қоректік ортасында, термостатта 20 сағат, 30-320С температурада өсірілді.

Культураларды сублимациялық кептіру кезінде келесі қорғаныш орталары пайдаланылды: 1) №1 қорғаныш ортасы, құрамына (%): натрий сіркеқышқылы - 2,5; натрий лимонқышқылы - 2,5; сахароза - 10,0; 2) №2 қорғаныш ортасы, құрамына (%): - сахароза 8,0, желатин - 1,5, майсыздандырылған сүт - 5,0; 3) көк сүт – 5%; 4) сарысу – 5%; бақылау (қорғаныш компоненттерінсіз) кіреді.

Аталған компоненттерді қосқаннан кейін сұйық культураларды пенициллин құтысына 5 мл-ден құйып, әрқайсысы 6 сағат бойы - 300С және -600С температурада мұздатылды. Кептіру Liobeta-35 сублимациялық кептіргіште жүргізілді. Өнімді кептіру температурасы 6 сағат ішінде 300С құрады.

Препаратты кептіруге дейін және кептіргеннен кейін, бактериялардың өміршең жасушаларының санын анықтау үшін MRS қоректік ортасына тиісті сұйылту жолмен себу арқылы жүргізілді. Сақтау кезінде кептірілген препараттардың тұрақтылығын анықтау үшін жеделдетілген әдіс қолданылды, онда құрғақ препараттар 600С температурада 15 минут қыздырылды, содан кейін тірі қалған бактериялардың саны анықталды.

Пробиотикалық штамдардың патогенділігін зерттеу үшін «Микробиологиялық синтез өнімдерін алуға арналған микроағзалар продуценттерінің штамдарының вируленттілігін бағалау бойынша зерттеулер жүргізудің әдістемелік ұсынымдарына» [144], «Өндірістік штамдардың ШРК (Шекті рұқсат етілген концентрациясы) негіздеу үшін және жұмыс аймағының ауасындағы препараттардың дайын нысандары негізінде зерттеулер жүргізу» [145], әдістемелік нұсқауларына, «Өндірістік және қоршаған орта объектілеріндегі микроағзалар-продуценттердің және құрамында олардың дайын нысандары бар препараттардың ШРК эксперименттік негіздемесі бойынша» әдістемелік нұсқауларына [146], Микробиологиялық және вирусологиялық зерттеу әдістері бойынша анықтамаға» сәйкес жүргізілді [147].

Пробиотиктің емдік-алдын алу белсенділігін зерттеу үшін «Ақбоз» мал шаруашылығы базасында жүргізлід.

Нәтижелерді математикалық өңдеу үшін орташа мәндер мен олардың орташа қателіктерін табудың стандартты әдістері қолданылды [148].

**3. ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ**

**3.1 Микроағазаларды пробиотиктің құрамына қосу үшін іріктеп алу**

**3.1.1 Ауыл шаруашылығы жануарларының ауру қоздырғыштарына антагонистік белсенділігі бойынша сүт қышқылы бактерияларының штаммдарын іріктеу және таңдап алынған бактериялардың түрлілігін және морфологиялық, физиологиялық-биохимиялық қасиеттерін анықтау**

Индигендік микрофлора қалың ішек нормобиоценозының физиологиялық негізін құрайтын (микроорганизмдердің жалпы санының 95%-ға жуығы) *Lactobacillus, Bifidobacterium* және *Propionibacterium* туысынан шыққан грамм оң бактерияларынан тұрады. Лактобациллалар липидтердің, көмірсулардың және түрлі ақуыздардың метаболизміне қатысатын ферменттердің көп мөлшерін синтездеу қабілетінің арқасында ас қорыту және зат алмасу үрдісін жақсартатыны сонымен қатар, олардың қан сарысуындағы холестерин мен қантты бақылауға қатысатыны белгілі. Бифидобактериялар *(Bifidobacterium)* - иесінің гомеостазын қолдауда үлкен рөл атқаратын облигатты-анаэробты спора түзбейтін, қозғалмайтын микроорганизмдер. Олар pH ортасын төмендететін (4,0-3,8 дейін) сүт, қышқылы, сірке және құмырсқа қышқылдарын түзеді, бұл өз кезегінде шартты- зардапты және зардапты, іріңді және шірік, микроорганизмдердің өсуі мен көбеюін тежейді. Ауылшаруашылық төлдерінің өте жиі аралас ішек инфекцияларына ұшырайтындықтан, ішек инфекцияларының, атап айтқанда *Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Salmonella gallinarum, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Proteus vulgaris, Citrobacter sp., Edwardsiella sp., Yersinia sp., Escherichia coli* қоздырғыштарына сүт қышқылды мен пропион қышқылды бактериялардың штамдарының антагонистік белсенділігі анықталды.

Антагонистік белсенділікті анықтау бойынша зерттеу деректері 1-кестеде көрсетілген.

Тәжірибеге алынған тест-культуралараға қарағанда, сүт қышқылды және пропион қышқылды бактерияларының 14 штамының барлығы антагонистік белсенділікті көрсетті. Зерттелген бактериялардың штамдары 3 тест-культураларға, атап айтқанда - *Shigella flexneri 11*, *Shigella sonnei*, *Proteus vulgaris* төмен антимикробтық белсенділікті көрсетті. Жоғарыда аталған тест-культураларына бактериялардың 8 штаммы белсенділікті көрсеткен жоқ.

Сүт қышқылды бактерияларының *L. plantarum 1*, *S. salivarius 20N*, *L. fermentum15* - үш штаммы антимикробтық белсенділіктің кең спектріне ие екендігі анықталды.

Олар тәжірибеге алынған барлық тест-культураларға белсенділік танытты*: Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Salmonella gallinarum, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Proteus vulgaris, Citrobacter sp., Edwardsiella sp., Yersinia sp., Escherichia coli.* Өсудің тежелу аймақтары 8-ден 20 мм-ге дейін болды. *Salmonella typhimurium*-ға ең белсенді штамдары *L. plantarum 1, L. fermentum* 15 (өсудің тежелу аймақтары сәйкесінше 19,0±0,57 және 16,0±0,0), *Salmonella enteritidis-ке L. plantarum 1, S. salivarius 20н, L. fermentum 15* (өсудің тежелу аймақтары сәйкесінше 17,0±0,60, 16,0±0,0, 20,0±1,1); *Salmonella gallinarum-*ге *- L. plantarum 1, S. lactis 43н, L. fermentum 15* (өсудің тежелу аймақтары сәйкесінше 18,0±0,60, 15,0±0,33, 15,0±0,5 құрды) *Shigella flexneri 11-*ге *- S. salivarius 20н (*өсудің тежелу аймақтары 13,0±0,5);*к Shigella sonnei - L. fermentum15* (өсудің тежелу аймақтары сәйкесінше 3,0±0,5); *Shigella sonnei-*ге *- L. fermentum15* (өсудің тежелу аймақтары сәйкесінше 11,0±0,88); *Proteus vulgaris-*ге *- L. fermentum15* (өсудің тежелу аймақтары сәйкесінше 11,0±1,50); *Citrobacter sp.-*ге *- L. plantarum 1, S. salivarius 20н, L. fermentum15 fermentum15* (өсудің тежелу аймақтары сәйкесінше 16,0±1,88, 18,0±2,07, 18,0±0,46 құрды); *Edwardsiella sp.-*ге *- L. plantarum1, S. salivarius 20н, L. fermentum15* (өсудің тежелу аймақтары сәйкесінше 16,0±1,88, 18,0±2,07, 18,0±0,46 құрды); *Yersinia sp.-*ге *- L. plantarum1, L. casei* 7, *S. salivarius 20н, L. fermentum 15* (өсудің тежелу аймақтары сәйкесінше 16,0±1,45, 15,0±1,50, 17,0±0,57, 18,0±0,57 құрды); *Escherichia coli*-ге - *L. plantarum 1, S. lactis 43н, S. salivarius 20н, L. fermentum15* (өсудің тежелу аймақтары сәйкесінше 18,0±1,98, 16,0±0,32, 15,0±0,94, 19±0,80 құрды); *Propionibacterium shermanii 34 штаммы 4 тест-культураға, атап айтқанда, Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Salmonella gallinarum* және *Escherichia coli-ге* қатысты антагонистік белсенділік көрсетті*.*

Алынған нәтижелерге сүйене отырып, пробиотикті жасау үшін тәжірибеге алынған тест-культураға қатысты жоғары антагонистік белсенділікті көрсеткен, сүт қышқылды бактерияларының 3 штаммы – *Lactobacillus plantarum 1, Streptococcus salivarius 20н, Lactobacillus fermentum 15* және *Propionibacterim shermanii 34* пропион қышқылды бактериялары таңдап алынды.

Индигендік микрофлора қалың ішек нормобиоценозының физиологиялық негізін құрайтын (микроорганизмдердің жалпы санының 95%-ға жуығы) *Lactobacillus, Bifidobacterium* және *Propionibacterium* туысынан шыққан грамм оң бактерияларынан тұрады. Лактобациллалар липидтердің, көмірсулардың және түрлі ақуыздардың метаболизміне қатысатын ферменттердің көп мөлшерін синтездеу қабілетінің арқасында ас қорыту және зат алмасу үрдісін жақсартатыны сонымен қатар, олардың қан сарысуындағы холестерин мен қантты бақылауға қатысатыны белгілі. Бифидобактериялар *(Bifidobacterium)* - иесінің гомеостазын қолдауда үлкен рөл атқаратын облигатты-анаэробты спора түзбейтін, қозғалмайтын микроорганизмдер. Олар рH ортасын төмендететін (4,0-3,8 дейін) сүт, қышқылы, сірке және құмырсқа қышқылдарын түзеді, бұл өз кезегінде шартты- зардапты және зардапты, іріңді және шірік, микроорганизмдердің өсуі мен көбеюін тежейді.

Кесте 1– Сүт қышқылды және пропион қышқылды бактерияларының антимикробтық белсенділігін анықтау

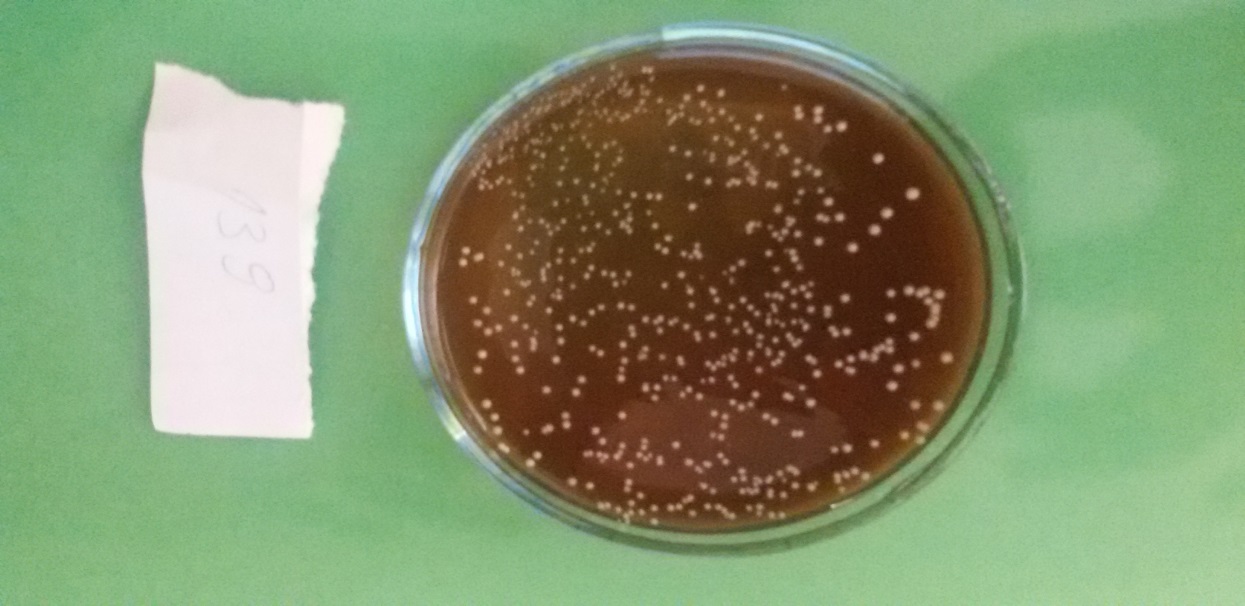
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бактериялар  штамдары | Тест-культуралардың өсуін тежейтін аймақтардың диаметрі, мм | | | | | | | | | |
| *Salmonella typhimurium* | *Salmonella enteritidis* | *Salmonella gallinarum* | *Shigella flexneri 11* | *Shigella sonnei* | *Proteus vulgaris* | *Citrobacter sp.* | *Edwardsiella sp.* | *Yersinia sp.* | *Escherichia coli* |
| *L. plantarum 1* | 19,0±0,57 | 17,0±0,60 | 18,0±0,60 | 10,0±0,6 | 8,0±0,60 | 8,0±0,60 | 16,0±1,88 | 14,0±0,88 | 16,0±1,45 | 18,0±1,98 |
| *L. cellobiosus 58н* | 13,0±0,33 | 11,0±1,33 | 10,0±1,88 | 0 | 0 | 0 | 10,0±0,0 | 13,0±0,33 | 11,0±0,3 | 11,0±0,88 |
| *S. lactis 43н* | 14,0±0,88 | 11,0±0,88 | 15,0±0,33 | 0 | 9±0,60 | 0 | 14,0±0,55 | 10,0±0,33 | 14,0±0,98 | 16,0±0,32 |
| *S. lactis 33н* | 11,0±0,88 | 13,0±0,33 | 11,0±1,50 | 0 | 0 | 0 | 11,0±0,00 | 11,0±1,50 | 11,0±0,00 | 13,0±1,00 |
| *L. casei 173а* | 14,0±0,33 | 15,0±0,94 | 15,0±0,33 | 0 | 0 | 0 | 11,0±0,0 | 12,0±1,50 | 14,0±0,33 | 14,0±0,33 |
| *L. casei* 7 | 14,0±0,33 | 14,0±1,40 | 13,0±0,50 | 9,0±0,0 | 0 | 0 | 12,0±1,50 | 12,0±1,57 | 15,0±1,50 | 13,0±1,00 |
| *L. plantarum1 н* | 13,0±0,33 | 14,0±0,88 | 12,0±1,66 | 0 | 0 | 8,0±0,60 | 11,0±0,57 | 11,0±0,00 | 13,0±0,33 | 13,0±0,33 |
| *L. fermentum 50н* | 11,0±1,33 | 13,0±1,00 | 14,0±1,50 | 0 | 0 | 0 | 11,0±0,0 | 11,0±0,57 | 11,0±0,33 | 12,0±1,66 |
| *L. acidophilus 11* | 11,0±0,88 | 14,0±0,33 | 11,0±0,57 | 0 | 0 | 0 | 12,0±1,66 | 10,0±0,33 | 14,0±0,55 | 11,0±0,57 |
| *S. salivarius 20н* | 14,0±1,40 | 16,0±0,0 | 10,0±0,30 | 13,0±0,5 | 9,0±0,60 | 9,0±0,60 | 18,0±2,07 | 18,0±0,66 | 17,0±0,57 | 15,0±0,94 |
| *S. lactis 48н* | 10±0,60 | 13,0±1,00 | 12,0±1,50 | 0 | 0 | 0 | 17,0±0,32 | 13,5±0,33 | 12,0±1,57 | 13,0±1,00 |
| *S.salivarius 39н* | 15,0±1,57 | 11,0±0,57 | 13,0±1,00 | 0 | 0 | 0 | 10,0±0,0 | 10,0±0,33 | 14,0±0,57 | 12,0±1,66 |
| *L. fermentum 15* | 16,0±0,0 | 20,0±1,1 | 15,0±0,5 | 10,0±0,6 | 11,0±0,88 | 11,0±1,50 | 18,0±0,46 | 14,0±0,88 | 18,0±0,57 | 19±0,80 |
| *P. shermanii 34* | 10±0,0 | 11,0±0,88 | 10,0±0,33 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11±0,3 |

Пробиотиктер құрамына кіретін бактериялардың морфологиялық және физиологиялық-биохимиялық қасиеттері зерттелді және олардың бір түріне жататындығын дәстүрлі әдіспен (Биргер анықтауышы бойынша) және ПТР әдісімен анықталды.

Штамм 1 - диаметрі 0,6-0,8×0,8-2,8 мкм, грам-оң, иілген ұштарымен аспирогенді таяқшалары бар, жалғыз, жұптасқан немесе қисық тізбектелген болады. Көбею түрі – бинарлы бөлінеді. Қатты қоректік ортада өсу кезінде көлемі 1-3 мкм, пигменттелген, ол тегіс жиегі бар дөңгелек тегіс колонияларды құрайды. MRS сұйық қоректік ортасында 18-24 сағат ішінде 370 С-та өсірген кезде, жоғарғы қабатында мөлдір сақинасы бар ортаның бұлдырлығы пайда болады. Бұл ретте, қоректік ортаның рН-ы 3,8 дейін қышқылдануы жүреді. Факультативті анаэроб. Өсудің оңтайлы температурасы 370 С, максималды – 4000 С, минималды 1000 С болады.

Көміртек көзі ретінде арабиноза, рибоза, целлобиоз, галактоза, глюкоза, глюконат, рафиноза, мальтоза, мелибиоз, сахароза, лактоза, сорбит, дулцит, маннит, манноза қолданылады. Азоттың органикалық көздері ретінде: пептонды, ашытқы автолизатын немесе сығындысын, ет сығындысын, жүгері сығындысын, уыт өскіндерінің сығындысын пайдаланады. Желатинге және крахмалға әсерін тигізбейді. Н2Ѕ және индол түзбейді. Каталаза белсенділігі жоқ (1-сурет).

Штамм 1 - жоғарыда аталған белгілер негізінде *Lactobacillus plantarum*-ға жатқызылды.

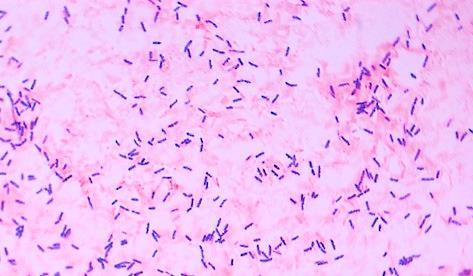
а б

Сурет 1 а – MRS қоректік ортасында өскен *L. plantarum* *1* колониялары

б - *L. plantarum* *1* (үлк. х 400) микросуреті

Штамм 15 - диаметрі 3,0-0,8=0,9 мкм, грам-оң, иілген ұштарымен аспирогенді таяқшалары бар, жалғыз, жұптасқан немесе тізбектелген болады. Көбею түрі – бинарлы бөлінеді. Қатты қоректік ортада өсу кезінде ол тегіс, қабыршақты, толқынды жиегі бар колонияларды құрайды, мөлдір емес, жылтыр болады. MRS сұйық қоректік ортасында 18-24 сағат ішінде 370 С-та өскен кезде, жоғарғы қабатта мөлдір сақинасы бар ортаның бұлдырлығы пайда болады. Бұл ретте қоректік орта ортаның қышқылдануы орташа жүреді. Факультативті анаэроб. Өсудің оңтайлы температурасы 370С, максималды – 5000 С, минималды 1000 С. Қоректік ортаны сахароза, ксилоза, манноза, арабиноза, целлобиоз, галактоза, глюкоза, лактоза, сорбит, раффиноза, манноза, раффиноза сияқты көміртектермен қышқылдандырады. Рамнозаны, крахмалды, глицеринді, мальтозаны, маннитті ферменттемейді. Азоттың органикалық көздері ретінде: пептонды, ашытқы автолизатын немесе сығындысын, ет сығындысын, жүгері сығындысын, уыт өскіндерінің сығындысын пайдаланады. Желатинге және крахмалға әсерін тигізбейді. ЕПС ортасында Н2Ѕ, индол және аммиак түзбейді. Каталаза белсенділігі жоқ (2-сурет).

Штамм 15 - жоғарыда аталған белгілер негізінде *Lactobacillus fermentum* -ге жатқызылды.

** **

а б

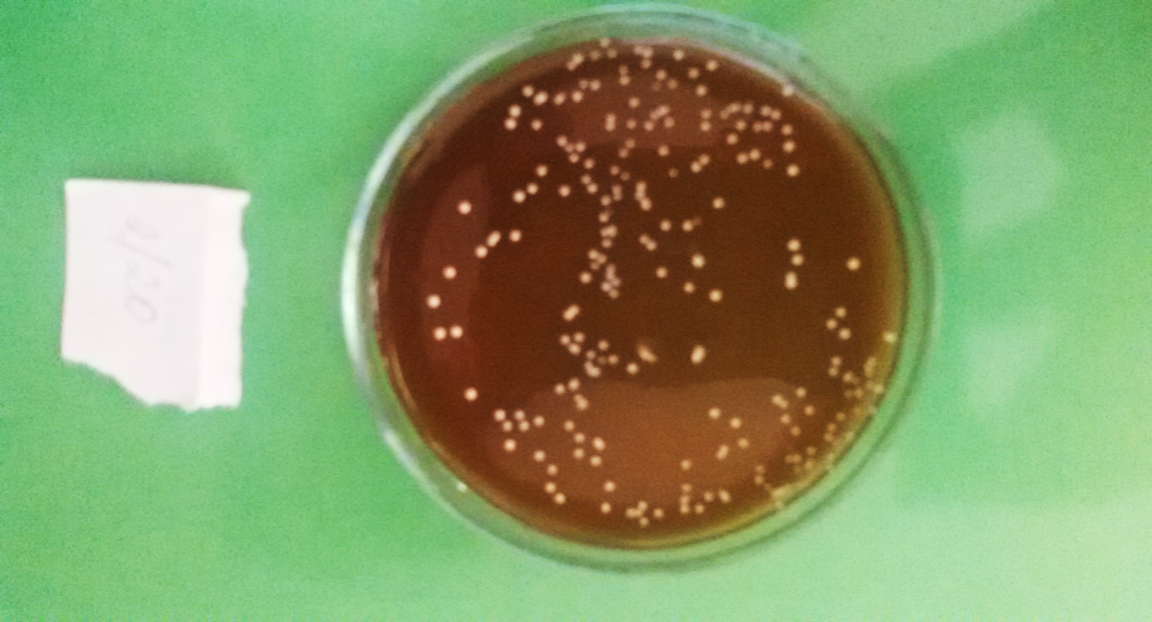
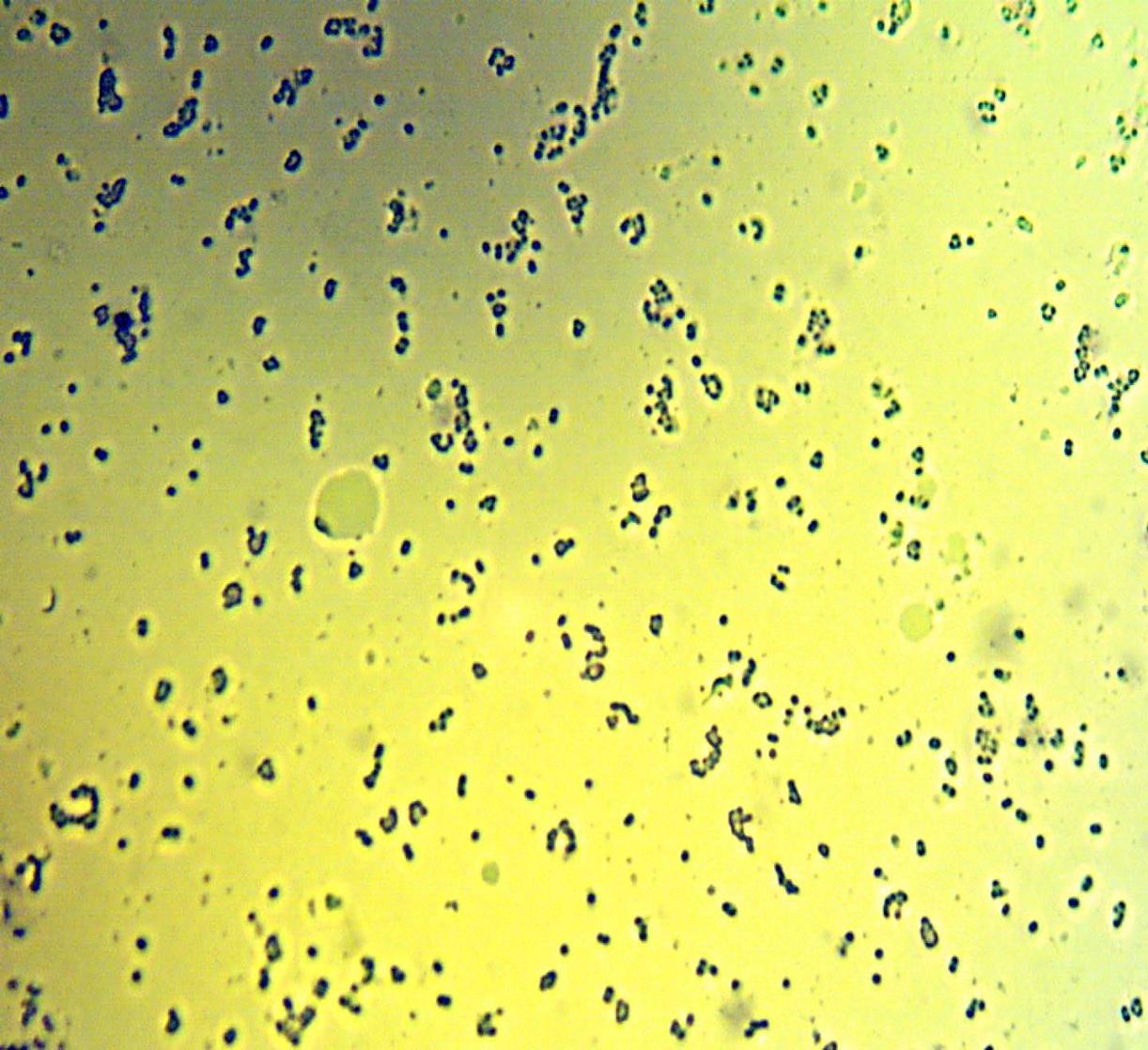
Сурет 2 - а - MRS қоректік ортасында өскен *Lactobacillus fermentum* *15* колониясы, б - *Lactobacillus* *fermentum* *15* (үлк. х 400) микросуреті

Штамм 20н - грам оң, факультативті-анаэробты, спора түзбейтін, қозғалмайтын, каталаза теріс кокки. Жасушалар жұптасып және әртүрлі ұзындықтағы тізбектер түрінде орналасқан. Сұйық гидролизденген сүтте өсірілген кезде, ол көлемнің бүкіл биіктігінде өседі, ал стерильді майсыз сүтте - сүттің бетінде біркелкі сүт ұйындысын түзеді.

Колониялардың түйіршікті құрылымы бар дөңгелек пішінді, колониялардың ішкі тереңдігі жасымық тәрізді болып келеді. Өсудің оңтайлы температурасы 37°C, қоректік ортаның рН-ы 7,2±0,2 құрайды. Көмірсуларды: лактозаны, глюкозаны, сахарозаны ашытады. Лактозаны ашыту кезінде L(+) - сүт қышқылын түзеді. Мальтозаны, маннитті, салицинді, сорбитті, рамнозаны, декстринді ашытпайды.

Қоректік орталарда рН 5,5-8,3 аралығында дамуы мүмкін; 20% өтке және 2,0% NaCl-ға төзімді; 0,1% метилен көгіне және ортаның сілтілік реакциясына тұрақсыз (рН 9,6); лакмус сүтін қалпына келтірмейді (3-сурет).

Штамм 20 - жоғарыда аталған белгілер негізінде *Lactobacillus salivarius 20н* -ге жатқызылды.

** **

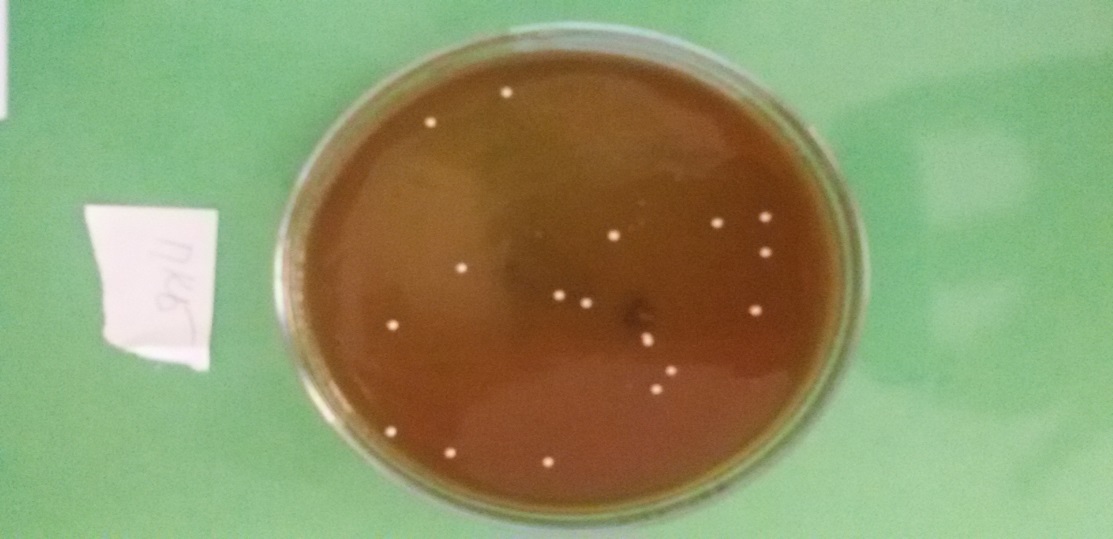
а б

Сурет 3 а - МRS қоректік ортасында өскен *Streptococcus salivarius 20н* колониясы б - *Streptococcus salivarius 20н* (үлк. х 400) микросуреті

Штамм 34 - көлемі 0,5 х 1,5-2,0 мкм, грам-оң, иілген ұштарымен, қозғалмайтын, аспорогенді таяқшалары бар. Бірақ, жасушалардың морфологиясы мен көлемі өсіру жағдайларына және қоректік ортаның құрамына байланысты өзгереді. Кобальтсыз қоректік ортада, рН 4,5-5,0 болған кезде, сонымен қатар 35-370С температурада (оңтайлы өсу температурасы 28-300С) өсу кезінде жасушалар кокки тәрізді болуы мүмкін. Каталаза түзеді. Жүгері сығындысы бар қатты қоректік ортада колониялардың диаметрі 3-5 мм, тегіс жиегі бар дөңгелек, майлы, паста тәрізді қызғылт болады. Агар-агары бар синтетикалық ортада колониялар сарғыш-қызғылт дөңгелек, майлы, паста тәрізді, диаметрі 1-3 мм. Факультативті анаэроб. Декстринді, лактозаны, глицеринді, глюкозаны ферменттейді.; ксилозаны, фруктозаны - жақсы; арабинозаны, дульцитті, мальтозаны, маннитті, рамнозаны, сорбитті, крахмалды - әлсіз ферменттейді.

Азоттың көзі ретінде күкірт қышқылды аммоний, жүгері сығындысы, ашытқы сығындысы, амин қышқылдары болуы мүмкін. Желатинді сұйылтпайды. Нитраттарды қалпына келтіреді, каталаза түзеді. Индол түзбейді (4-сурет).

Штамм 34 - жоғарыда аталған белгілер негізінде *Propionibacterim shermanii*-ге жатқызылды.

**** 

а б

Сурет 4- а - MRS қоректік ортасында өскен *Propionibacterium shermanii 34* колониясы, б - *Propionibacteriu shermanii 34* (үлк. х 400) микросуреті

Өндіріске микроағзалардың штамдарын ұсыну үшін олардың генетикалық сипаттамаларын анықтау қажет. Лактобацилл штамдарының түрін анықтау кезінде нәтижелердің сенімділігін арттыру үшін, дәстүлі әдістермен қатар, молекулалық-генетикалық зерттеу әдістерін қолданған жөн. Біздің зерттеулерімізде штамдардың генетикалық идентификациясын геннің 16S rRNA фрагментінің тікелей нуклеотидтер тізбегін анықтау әдісімен жүзеге асырылды, содан кейін нуклеотидтердің сәйкестігін Gene Bank халықаралық деректер базасында салыстырылды.

Осыған байланысты, осы штамдардың идентификациясын арнайы түрді анықтайтын праймерлерді қолдана отырып, ПТР-талдау әдісінің көмегімен жүргізілді. Бактериялардың нуклеотидтер тізбегін анықтау үшін Сенгер бойынша секвенирлеу әдісімен жүргізілді [151]. 16S rRNA генінін секвенирлеу бойынша гомологияның жоғары деңгейі анықталды, яғни: *Lactobacillus plantarum* 1 штаммы – *Lactobacillus plantarum*-мен 100%, *Lactobacillus fermentum 15* – *Lactobacillus fermentum*-мен 100%; штамм *Streptococcus salivarius 20н* – *Streptococcus salivarius*-пен 100%; *Propionibacterim shermanii 34* – *Propionibacterim shermanii* 100 % сәйкес келді.

Осы зерттеулердің нәтижесінде штамм 1 - *Lactobacillus plantarum*, штамм 15 - *Lactobacillus fermentum*, штамм 20н - *Streptococcus salivarius*, штамма 34 - *Propionibacterim shermanii* түрлеріне жататындығы расталды. Демек, микроағзалардың төрт штаммының нуклеотидтер тізбектерін салыстырмалы талдау кезінде, олардың жоғары сәйкестігін көрсетті. Сонымен қатар, Берг анықтағышына сәйкес микробқа қарсы белсенділігі бар бактериялардың тағы 10 штаммының, атап айтқанда: *L. brevis-B-3, L. cellobiosus 58н, S. lactis 43н, S. lactis 33н, L. casei 173а, L. casei 7, L. fermentum 50н, L. acidophilus 11, S. lactis 48н, S. salivarius 39н* туыстық түрлері анықталды.

**3.1.2 Бактериялық штамдардың В тобындағы дәрумендердің, гидролитикалық ферменттердің синтездеу қабілетін зерттеу**

Жануарлардың қарнынан бөлініп алынған бактериялдық культуралары В тобының дәрумендерін, сонымен қатар амилолитикалық, пектолиттік, протеолитикалық және целлюлолитикалық ферменттерді биосинтездеу қабілетіне тексерілді.

Зерттеуге алынған микроағзаларға - В5, В8, В12 дәрумендерінің биосинтез қабілеті зерттелді. Зерттеу нәтижелері 2-кестеде келтірілген.

Кесте 2 - Сүт қышқылды және пропион қышқылды бактериялық культуралардың В5 (никотин қышқылы), В8 (инозит), В12 (цианокобаламин) дәрумендерін биосинтездеу

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Бактериялардың штамдары | Дәрумендердің болуы, бірл./мг | | |
| В5 | В8 | В12 |
| *L. plantarum 1* | 0,50 | 0,85 | 0,51 |
| *L. cellobiosus 58н* | 0 | 0,20 | 0 |
| *S. lactis 43н* | 0 | 0,34 | 0 |
| *S. lactis 33н* | 0 | 0,40 | 0 |
| *L. casei 173а* | 0 | 0,30 | 0 |
| *L. casei* 7 | 0,02 | 0,35 | 0,05 |
| *L. plantarum 1 н* | 0 | 0,25 | 0 |
| *L. fermentum 50н* | 0 | 0,28 | 0,08 |
| *L. acidophilus 11* | 0 | 0,31 | 0 |
| *S. salivarius 20н* | 0,43 | 0,50 | 0,18 |
| *S. lactis 48н* | 0 | 0,29 | 0 |
| *S. salivarius 39н* | 0 | 0,20 | 0 |
| *L. fermentum 15* | 0,59 | 0,72 | 0,25 |
| *P. shermanii 34* | 2,25 | 1,0 | 2,78 |

Тәжірибеге алынған сүт қышқылды мен пропион қышқылды бактерияларының барлық штамдары В8 дәруменін (инозитті) көп немесе аз мөлшерде синтездейді. Инозит биосинтезінің ең жоғары белсенділігін *P. shermanii 34* (1,0 бірл./мг) көрсетті.

Тәжірибеге алынған басқа микроағзалармен салыстырғанда, осы дәруменді бактериялардың үш штаммы - *L. plantarum 1, S. salivarius 20н, L. fermentum 15, P. shermanii 34* жоғары деңгейде синтездеді. В5 дәрумені (никотин қышқылы) биосинтезіне бактериялардың 14 штамынан тек 5 штаммы, атап айтқанда: *L. plantarum 1, L. casei 7, S. salivarius 20н, L. fermentum15, P. shermanii 34* қабілетті болды.

В12 дәруменін (цианокобаламин) биосинтездеудің жоғары қабілеттілігін *P. shermanii 34* (2,78 бірлік/мг) пропион қышқылды бактерияларының штаммы көрсетті.

Сүт қышқылды бактериялардың үш штаммы - *L. plantarum 1, S. salivarius 20 н, L. fermentum 15* цианокобаламинді 0,18-ден 0,51-ге дейін бірл./мг мөлшерінде түзеді. Крахмалды гидролиздеу қабілеті *L. plantarum 1, L. plantarum 1 н, L. fermentum 50н, L. fermentum 15* штамдарында анықталды. Крахмал гидролизінің аймақтары сәйкесінше 20, 15, 14 және 16 мм құрайтынын көрсетті.

Протеолиттік белсенділігі *L. casei 173a, S. salivarius 39н* және *S. salivarius 20н* бактерияларында анықталды. Казеин гидролизінің аймақтары сәйкесінше, 27, 25 және 28 мм болды.

Көміртектің жалғыз көзі ретінде целлюлозада *L. casei 173a* штаммы жақсы өседі. Зерттеуге алынған шатмдардың барлығы пектолиттік белсенділікті көрсеткен жоқ.

Кейінгі зерттеулер жүргізу үшін микробқа қарсы белсенділігі жоғары, В дәрумендерді және гидролитикалық ферменттерді синтездейтін, микроағзалардың 4 штаммы: *Lactobacillus plantarum 1, Streptococcus salivarius 20н, Lactobacillus fermentum 15, Propionibacterim shermanii 34* алынды.

**3.1.3 Бактериялардың адгезивтік қабілеттілігін және интерферонға қарсы белсенділігін зерттеу**

Басқа критерийлермен қатар, микроағзалардың адгезиясына қабілеттілігі пробиотикті құруда негізгі рөл атқаратыны белгілі. 3-4 кестеде зерттелетін штамдардың адгезивті қабілетінің өсіру ортасына және ұзақтығына байланысты тәуелділігі келтірілген.

Кесте 3 - ЕПА-да өсу кезінде бактериялардың адгезияға қабілеттілігі

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Бактериялардың штамдары | Адгезия дәрежесі | Адгезивті қасиеттері бар жасушалардың % |
| *L. plantarum1* | 2 | I00 |
| *L. cellobiosus58н* | 2 | 100 |
| *S. lactis 43н* | 2 | 100 |
| *S. lactis 33н* | 2 | 100 |
| *L. casei 173а* | 2 | 100 |
| *L. casei* 7 | 2 | 100 |
| *L. plantarum 1 н* | 2 | I00 |
| *L. fermentum50н* | 2 | 100 |
| *L. acidophilus 11* | 2 | 100 |
| *S. salivarius 20н* | 2 | 100 |
| *S. lactis 48н* | 2 | 100 |
| *S.salivarius 39н* | 2 | 100 |
| *L. fermentum 15* | 2 | 100 |
| *P. shermanii 34* | 2 | 100 |

Кесте 4 - МRS қореткік ортасында өсіру кезінде бактериялардың адгезивтік белсенділігі

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бактериялардың штамдары | Өсіру ұзақтығы, сағат | | | | | |
| 24 | | 48 | | 72 | |
| Адгезивтік дәрежесі | Адгезивті жасушалардың % | Адгезивтік дәрежесі | Адгезивті жасушалардың % | Адгезивтік дәрежесі | Адгезивті жасушалардың % клеток |
| *L. plantarum 1* | 4 | 100 | 4 | 100 | 4 | 100 |
| *L. cellobiosus 58н* | 3 | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 |
| *S. lactis 43н* | 3 | 100 | 3 | 100 | 3 | 100 |
| *S. lactis 33н* | 3 | 100 | 3 | 100 | 3 | 100 |
| *L. casei 173а* | 2 | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 |
| *L. casei* 7 | 3 | 100 | 3 | 100 | 3 | 100 |
| *L. plantarum 1н* | 3 | 100 | 3 | 100 | 3 | 100 |
| *L. fermentum 50н* | 4 | 100 | 3 | 100 | 3 | 100 |
| *L. acidophilus 11* | 3 | 100 | 3 | 100 | 3 | 100 |
| *S. salivarius 20н* | 4 | 100 | 4 | 100 | 3 | 100 |
| *S. lactis 48н* | 3 | 100 | 3 | 100 | 3 | 100 |
| *S. salivarius 39н* | 3 | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 |
| *L. fermentum 15* | 4 | 100 | 4 | 100 | 4 | 100 |
| *P. shermanii 34* | 4 | 100 | 3 | 100 | 3 | 100 |
| Ассоциация | 4 | 100 | 4 | 100 | 4 | 100 |

ЕПА қоректік ортасында бактерияларды өсіру кезінде, 14 штамның бірде-біреуі адгезивті қасиетті көрсетпеді, бірақ осы штамдарды МRS қоректік ортасында өсірген кезде, адгезивтік қабілеттілігі анықталды. Бактерияларды бір тәулік өсіргеннен кейін, олардың арасында *L. plantarum 1, L. fermentum 50н, S. salivarius 20н, L. fermentum 15, P. shermanii 34* штамдары және *L. plantarum 1, S. salivarius 20н, L. fermentum 15, P. shermanii 34* бактериялар негізіндегі қауымдастығы (адгезияның 4 дәрежесі) ең жоғары адгезия қабілеттілігін көрсетті. *L. casei 173a* бактерияларының штаммы адгезивті белсенділікті көрсетпеді.

Ал *L. cellobiosus 58н, S. lactis 43н, S. lactis 33Н, L. casei 7, L. plantarum 1Н, L. acidophilus 11, S. lactis 48н, S. salivarius 39н* штамдары үшінші белсенділік дәрежесін көрсетті.

Бактерияларды өсірудің екі күннен кейін 11 штаммында адгезия қабілетінің төмендеуі байқалды. Бактерияларды екі күндік өсіруден кейін 11 штамында адгезия қабілетінің төмендеуі байқалды. Ал 3 штамм (*L. cellobiosus 58н, L. casei 173а, S. salivarius 39н*) адгезивті белсенділікті көрсеткен жоқ.

Сонымен қатар, 3 штамм: *L. plantarum 1, S. salivarius 20н, L. fermentum 15* және микроағзалардың қауымдастығы жоғары адгезияны (4 дәреже) сақтап қалды. *P. shermanii* штамының адгезия дәрежесі 4-тен 3-ке төмендеді.Тәжірибеге алынған штамдарды 72 сағат өсіруден кейін, 24 сағат өсірумен салыстырғанда, адгезивті белсенділіктің өзгеруі байқалды, ал S*. salivarius 20* штамының адгезиялық белсенділігі 1 дәрежеге төмендеді.

Сонымен, микроағзалардың иммундық қорғанысын қамтамасыз етуде маңызды рөл атқаратын, жануарлардың қанындағы интерферонды жою мүмкіндігі туралы мәліметтер бар. Зерттеулер ішек инфекцияларының қоздырғыштарына микробқа қарсы белсенділігі бар, таңдап алынған 14 штаммына және микроағзалар қауымдастығына жүргізілді. Интерферон белсенділігін анықтау бойынша әдістемелік нұсқауларға сүйене отырып, зерттелетін микроағзалар штамдарын және *Corinebacterium xerosis* тест-культураларын, интерфероны бар ЕПА қоректік ортасында 1/40 және 1/60 концентрациясында өсіру кезінде, зерттеуге алынған барлық штаммдар интерферонға қарсы белсенділігі жоқ екені анықталды.

Хлороформ буларымен алдын-ала өңделген тест-культураларды енгізудің алдында, микроағзаардың тәулі ішінде өскен колонияларының айналасында *Corinebacterium xerosis* өсуі байқалмады. Демек, зерттеуге алынған микроағзалардың штамдарында антиинтерферон белсенділігі жоқ дегенді білдіреді. Сонымен, пробиотикті құру үшін таңдап алынған микроағзалардың штамдары адгезия қабілеттілігі бар және антиинтерферон белсенділігі жоқ екенін атап өткен жөн.

**3.1.4 Таңдап алынған бактериялардың штамдарын антибиотиктерге төзімділігін анықтау**

Клиникалық тәжірибеге антибиотиктерді енгізілуі көптеген эпидемиялық аурулардың таралуын күрт шектеді. Сонымен қатар, бұл бірқатар жағымсыз салдардың пайда болуына әкелді, олардың арасында антибиотикке төзімді бактериялардың таралуы және эволюциялық қалыптасқан қожайын микробиоценоздарының бұзылуы жетекші орын алады [152-153]. Әр түрлі микроағзаларда антибиотикке төзімді штамдардың пайда болуы бірдей емес. Энтерококктың, ішек таяқшасының, стафилококтардың, микобактерия-лардың төзімді формалары тез пайда болады.

Макробиотикті жасау үшін микроағзалар штамдарын таңдап алу кезінде, олардың ветеринарияда қолданылатын антибиотиктерге және басқа да дәрілік заттарға сезімталдығын анықтау қажет.

Емдік препараттарға таңдап алынған бактериялардың төзімділігін зерттеу үшін, келесі концентрацияларда ерітінділермен сіңірілген дискілер пайдаланылды: 1 - ципрофлоксацин 30 мкг, 2 - хлорамфеникол 30 мкг, 3 - офлоксацин 5 мкг, 4 - диоксицилин гидрохлориді 30 мкг, 5 - цефтриаксон 30 мкг, 6 - тетрациклин 30 мкг, 7 - триметоприм 30 мкг, 8 - котримоксазол 25 мкг, 9 - канамицин 30 мкг, 10 - стрептомицин 10 мкг, 11 - гентамицин 30 мкг. Алынған мәліметтер 5-кестеде көрсетілген.

Кесте 5 - Сүтқышқылды және пропионқышқылды бактериялардың және қауымдастықтың антибиотиктерге қатысты резистенттілігі

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бактерия-лардың штамдары | Антибиотиктермен бактериялар мен олардың қауымдастықтарының өсуді тежейтін аймақтар, мм | | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| *L. plantarum1* | 0 | 0 | 0 | 15 | 0 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *P. shermanii 34* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| *S. salivarius 20н* | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| *L. fermentum 15* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| Қауымдастық | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| Ескерту – 1 - ципрофлоксацин 30 мкг, 2 - хлорамфеникол 30 мкг, 3 - офлоксацин 5 мкг, 4 - диоксицилина гидрохлорид 30 мкг, 5 - цефтриаксон 30 мкг, 6 - тетрациклин 30 мкг, 7 - триметоприм 30 мкг, 8 - котримоксазол 25 мкг, 9 - канамицин 30 мкг, 10 - стрептомицин 10 мкг, 11 - гентамицин 30 мкг | | | | | | | | | | | |

5-кестеден көріп отырғанымыздай, зерттелген бактериялардың штамдары үш антибиотикке, атап айтқанда, диоксицилин гидрохлоридіне (30 мкг), тетрациклинге (30 мкг) және гентамицинге (30 мкг) сезімтал болды. Доксициклин гидрохлоридіне тек *L. plantarum 1* штаммы сезімтал болды, оның тежелу аймағы 15 мм-ді құрды.Тетрациклинге екі штамның: *L. plantarum 1 және S. salivarius 20н* сезімталдығы анықталды, өсудің тежелу аймақтары, сәйкесінше 14 және 16 мм болды. Осы антибиотиктерінің әсерінен *P. shermanii 34, S. salivarius 20N, L. fermentum 15* штамдарының өсуінің тежелуі орын алды. Бұл жағдайда тежеу аймақтары, сәйкесінше 12, 12 және 15 мм болды. Барлық сыналған бактериялардың штамдары зерттеуге алынған он бір антибиотиктің сегізіне резистентті болып шықты, атап айтқанда 30 мкг ципрофлоксацинге, 30 мкг хлорамфениколге, 5 мкг офлоксацинге, 30 мкг цефтриаксонге, 30 мкг триметопримге, 25 мкг котримоксазолға, 30 мкг канамицинге, 10 мкг стрептомицинге. Зерттеуге алынған он бір антибиотиктердің біреуіне, яғни гентамицинге микроағзалар қауымдастығы сезімтал болды, өсудің тежеу аймағы 10 мм болды. Осыған байланысты, зерттелген бактериялардың штамдары антибиотиктерге өте жоғары төзімділікті көрсетті, бір немесе екі дәрілік препаратқа сезімталдығы анықталды. Қауымдастық тек бір антибиотикке (гентамицинге) сезімталдық танытты.

**3.1.5 Пробиотиктің құрамына кіретін микроағзалар штамдарының қауіпсіздік класын зерттеу**

Пробиотиктің құрамына кіретін сүт қышқылды және пропион қышқылды бактерияларының штамдарын қосу үшін әдістемелік нұсқауларға сәйкес қауіпсіздік класын анықтауға зерттеу жүргізу қажет болды.

*In vitro* жағдайында өсірілен *Lactobacillus plantarum 1* штамының ықтимал патогенді белгілерін зерттеу жүргізілді. In vitro жағдайында жұмыртқаның сарысы (сарыуызды агар) және қан (қанды агары) қосылған агарлы қоректік ортада жүргізілген тәжірибелерде *Lactobacillus plantarum 1* культурасы лецитиназа және гемолитикалық белсенділік белгілерін көрсетпегені анықталды.

Сонымен қатар, штамның вируленттілігіне зерттеу жүргізілді (ЛД50):

Штамның вируленттілігін зерттеу 10'3-тен 10'11 КТБ/см3 концентрациясында жануарлардың 8 тобында (16-18 гр. салмағы бар 6 ұрғашы және 6 еркек - 12 ақ тышқаннан) жалпы қабылданған әдіспен жүргізілді (6-кесте).

Кесте 6 - *Lactobacillus plantarum 1* культурасының жіті уыттылығын ішастарішілік және пероральді енгізу кезіндегі зерттеу нәтижелері

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Тәжірибедегі жануарлар саны | Енгізу тәсілі | КТБ/мл дозасы | Ауырған жануарлар | Жануарлардың өлімі | Тірі қалған жануарлар саны |
| 1 | 12 | Ішастарішілік  енгізу | 103 | 0 | 0 | 12 |
| 2 | 12 | Ішастарішілік  енгізу | 105 | 0 | 0 | 12 |
| 3 | 12 | Ішастарішілік  енгізу | 107 | 0 | 0 | 12 |
| 4 | 12 | Ішастарішілік  енгізу | 109 | 0 | 0 | 12 |
| Бақылау | 12 | Ішастарішілік  енгізу | Физ.еріт. | 0 | 0 | 12 |
| 5 | 12 | Пероральді | 105 | 0 | 0 | 12 |
| 6 | 12 | Пероральді | 107 | 0 | 0 | 12 |
| 7 | 12 | Пероральді | 109 | 0 | 0 | 12 |
| 8 | 12 | Пероральді | 1011 | 0 | 0 | 12 |
| Бақылау | 12 | Пероральді | Физ.еріт. | 0 | 0 | 12 |

Тәжірибелердің нәтижелері ішастарішілік және пероральді қабылдаған кезде, *Lactobacillus plantarum 1* культурасының барлық зерттелген дозалары тәжірибелік жануарлардың өліміне әкелмегенін көрсетті. Олардың барлығы белсенді және сау болды.

Тәжірибе жүргізу барысында ішкі органдарының мүмкін болатын морфологиялық өзгерістері зерттелді. Жануарларды сою кезінде нәтижелер көрсеткендей: бауыр қара-қызыл, тегіс болды. Ми мен қабыршақ заттың “суреті” айқын болды. Өкпенің құрылымы мен көлемі бойынша үстіңгі беті тегіс, бір-бірінен оңай бөлінеді, бұзылулар байқалмады.

Ішкі ағзалардың диссеминациясы кульураларды енгізгеннен кейінгі алғашқы 24 сағат ішінде ғана жүреді.

Сезімталдығын анықтау бойынша аллергенді әсері зерттелді.

Орташа аллергенді дозаны анықтау үшін ақ тұқымсыз зертханалық егеуқұйрықтарда зерттеу жүргізілді, 103, 104 ,105, 106 КТБ/бір жануарға дозада зерттелетін культура енгізілді. Бақылау ретінде физиологиялық ерітінді қолданылды. Эритема диаметрі бойынша 10 күннен кейін реакцияға бақылау жүргізілді. Зерттелетін культураның орташа аллергенді дозасы бір жануарға 9,6х105 КТБ құрады. Демек, іс жүзінде, бұл штамм аллергендік әсерге ие емес.

Жергілікті тітіркендіргіш әсері зерттелді. Зерттелетін культураны қоянның көз конъюнктивасына 1х109 дозада енгізген кезде, шел мен мөлдір қабықтың тамырларында, көздің бұрыштарындағы шырышты секрецияларында әлсіз оң реакция байқалды. Бақылаудың екінші күнінде барлық жануарларда жоғарыда аталған құбылыстар толығымен тоқтатылды және келесі 5 күнде физиологиялық нормадан ауытқулар байқалмады. Осылайша, зерттелген штамның әлсіз көрінетін жергілікті тітіркендіргіш әсері бар.

Штамдардың қолданыстағы жіктемесіне (“Өндірістік штамдардың ШРК негіздеу үшін және жұмыс аймағының ауасындағы препараттардың дайын нысандары негізінде зерттеулер қою” әдістемелік нұсқаулары) сәйкес, *Lactobacillus plantarum 1* культурасы қауіптіліктің 4-класына жатады.

In vitro жағдайында *L. fermentum 15* штамының ықтимал-патогендік белгілері зерттелді. In vitro жағдайында жұмыртқаның сарысы (сарыуызды агар) және қан (қанды агары) қосылған агарлы қоректік ортада жүргізілген тәжірибелерде, *L. fermentum 15* культурасы лецитиназа және гемолитикалық белсенділік белгілерін көрсетпегені анықталды.

Сонымен қатар, штамның вируленттілігіне зерттеу жүргізілді (ЛД50):

Штамның вируленттілігін зерттеу 10'3-тен 10'11-ге дейін КТБ/см3 концентрациясында жануарлардың 8 тобында (16-18 гр. салмағы бар 6 ұрғашы және 6 еркек - 12 ақ тышқаннан) жалпы қабылданған әдіспен жүргізілді (7-кесте).

Кесте 7 - *L. fermentum 15* культурасының жіті уыттылығын ішастарішілік және пероральді енгізу кезіндегі зерттеу нәтижелері

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Тәжірибедегі жануарлар саны | Енгізу тәсілі | КТБ/мл дозасы | Ауырған жануарлар | Жануарлар-дың өлімі | Тірі қалған жануарлар саны |
| 1 | 12 | Ішастарішілік енгізу | 103 | 0 | 0 | 12 |
| 2 | 12 | Ішастарішілік енгізу | 105 | 0 | 0 | 12 |
| 3 | 12 | Ішастарішілік енгізу | 107 | 0 | 0 | 12 |
| 4 | 12 | Ішастарішілік енгізу | 109 | 0 | 0 | 12 |
| Бақылау | 12 | Ішастарішілік енгізу | Физ.еріт | 0 | 0 | 12 |
| 5 | 12 | Пероральді | 105 | 0 | 0 | 12 |
| 6 | 12 | Пероральді | 107 | 0 | 0 | 12 |
| 7 | 12 | Пероральді | 109 | 0 | 0 | 12 |
| 8 | 12 | Пероральді | 1011 | 0 | 0 | 12 |
| Бақылау | 12 | Пероральді | Физ.еріт | 0 | 0 | 12 |

Тәжірибелердің нәтижелері ішастарішілік және пероральді қабылдаған кезде, *L. fermentum 15* культурасының барлық зерттелген дозалары тәжірибелік жануарлардың өліміне әкелмегенін көрсетті. Олардың барлығы белсенді және сау болды.

Тәжірибе жүргізу барысында ішкі ағзалардың мүмкін болатын морфологиялық өзгерістері зерттелді. Жануарларды сою кезінде нәтижелер көрсеткендей: бауыр қара-қызыл, тегіс болды. Ми мен қабыршақ заттың «суреті» айқын болды. Өкпенің құрылымы мен көлемі бойынша үстіңгі беті тегіс, бір-бірінен оңай бөлінеді, бұзылулар байқалмады.

Ішкі ағзалардың диссеминациясы кульураларды енгізгеннен кейінгі алғашқы 24 сағат ішінде ғана жүреді. Сезімталдығын анықтау бойынша аллергенді әсері зерттелді. Орташа аллергенді дозаны анықтау үшін ақ тұқымсыз зертханалық егеуқұйрықтарда зерттеу жүргізілді, 103, 104 ,105, 106 КТБ/бір жануарға дозада зерттелетін культура енгізілді. Бақылау ретінде физиологиялық ерітінді қолданылды. Эритема диаметрі бойынша 10 күннен кейін реакцияға бақылау жүргізілді. Зерттелетін культураның орташа аллергенді дозасы бір жануарға 9,6х105 КТБ құрады. Демек, іс жүзінде, бұл штамм аллергендік әсерге ие емес.

Жергілікті тітіркендіргіш әсері зерттелді. Зерттелетін культураны қоянның көз конъюнктивасына 1х109 дозада енгізген кезде, шел мен мөлдір қабықтың тамырларында, көздің бұрыштарындағы шырышты секрецияларында әлсіз оң реакция байқалды. Бақылаудың екінші күнінде барлық жануарларда жоғарыда аталған құбылыстар толығымен тоқтатылды және келесі 5 күнде физиологиялық нормадан ауытқулар байқалмады.

Осылайша, зерттелген штамның әлсіз оң реакция байқалды. Бақылаудың екінші күнінде барлық жануарларда жоғарыда аталған құбылыстар толығымен тоқтатылды және келесі 5 күнде физиологиялық нормадан ауытқулар байқалмады. Осылайша, зерттелген штамның әлсіз көрінетін жергілікті тітіркендіргіш әсері бар. Штамдардың қолданыстағы жіктемесіне («Өндірістік штамдардың ШРК негіздеу үшін және жұмыс аймағының ауасындағы препараттардың дайын нысандары негізінде зерттеулер қою» әдістемелік нұсқаулары) сәйкес, *L. fermentum 15* культурасы қауіптіліктің 4-класына жататындығы анықталды.

*In vitro* жағдайында *S. salivarius 20н* штамының әлеуетті-патогенді белгілерін зерттеу жүргізілді. *In vitro* жағдайында жұмыртқаның сарысы (сарыуыздық агары) және қан (қан агары) қосылған агаризацияланған қоректік ортада жүргізілген тәжірибелерде *S. salivarius 20н* культурасы лецитиназа және гемолитикалық белсенділік белгілерін көрсетпегені анықталды. Сонымен қатар, штамның вируленттілігіне зерттеу жүргізілді (ЛД50): Штамның вируленттілігін зерттеу 10'3-тен 10'11-ге дейін КТБ/см3 концентрациясында жануарлардың 8 тобында (16-18 гр. салмағы бар 6 ұрғашы және 6 еркек - 12 ақ тышқаннан) жалпы қабылданған әдіспен жүргізілді, нәтижелер 8 кестеде көрсетілген (8-кесте).

Кесте 8 - *S. salivarius 20н* культурасының жіті уыттылығын ішастарішілік және пероральді енгізу кезіндегі зерттеу нәтижелері

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Тәжірибедегі жануарлар саны | Енгізу тәсілі | КТБ/мл дозасы | Ауырған жануарлар | Жануарлар-дың өлімі | Тірі қалған жануарлар саны |
| 1 | 12 | Ішастарішілік енгізу | 103 | 0 | 0 | 12 |
| 2 | 12 | Ішастарішілік енгізу | 105 | 0 | 0 | 12 |
| 3 | 12 | Ішастарішілік енгізу | 107 | 0 | 0 | 12 |
| 4 | 12 | Ішастарішілік енгізу | 109 | 0 | 0 | 12 |
| Бақылау | 12 | Ішастарішілік енгізу | Физ.еріт | 0 | 0 | 12 |
| 5 | 12 | Пероральді | 105 | 0 | 0 | 12 |
| 6 | 12 | Пероральді | 107 | 0 | 0 | 12 |
| 7 | 12 | Пероральді | 109 | 0 | 0 | 12 |
| 8 | 12 | Пероральді | 1011 | 0 | 0 | 12 |
| Бақылау | 12 | Пероральді | Физ.еріт | 0 | 0 | 12 |

Тәжірибелердің нәтижелері ішастарішілік және пероральді қабылдаған кезде, *S. salivarius 20н* культурасының барлық зерттелген дозалары тәжірибелік жануарлардың өліміне әкелмегенін көрсетті. Олардың барлығы белсенді және сау болды.

Тәжірибе жүргізу барысында ішкі мүшелердің мүмкін болатын морфологиялық өзгерістері зерттелді. Жануарларды сою кезінде нәтижелер көрсеткендей: бауыр қара-қызыл, тегіс болды. Ми мен қабыршақ заттың “суреті” айқын болды. Өкпенің құрылымы мен көлемі бойынша үстіңгі беті тегіс, бір-бірінен оңай бөлінеді, бұзылулар байқалмады.

Ішкі ағзалардың диссеминациясы кульураларды енгізгеннен кейінгі алғашқы 24 сағат ішінде ғана жүреді.

Сезімталдығын анықтау бойынша аллергенді әсері зерттелді.

Орташа аллергенді дозаны анықтау үшін ақ тұқымсыз зертханалық егеуқұйрықтарда зерттеу жүргізілді, 103, 104 ,105, 106 КТБ/бір жануарға дозада зерттелетін культура енгізілді. Бақылау ретінде физиологиялық ерітінді қолданылды. Эритема диаметрі бойынша 10 күннен кейін реакцияға бақылау жүргізілді. Зерттелетін культураның орташа аллергенді дозасы бір жануарға 9,6х105 КТБ құрады. Демек, іс жүзінде, бұл штамм аллергендік әсерге ие емес.

Жергілікті тітіркендіргіш әсері зерттелді. Зерттелетін культураны қоянның көз конъюнктивасына 1х109 дозада енгізген кезде, шел мен мөлдір қабықтың тамырларында, көздің бұрыштарындағы шырышты секрецияларында әлсіз оң реакция байқалды. Бақылаудың екінші күнінде барлық жануарларда жоғарыда аталған құбылыстар толығымен тоқтатылды және келесі 5 күнде физиологиялық нормадан ауытқулар байқалмады. Осылайша, зерттелген штамның әлсіз оң реакция байқалды. Бақылаудың екінші күнінде барлық жануарларда жоғарыда аталған құбылыстар толығымен тоқтатылды және келесі 5 күнде физиологиялық нормадан ауытқулар байқалмады. Осылайша, зерттелген штамның әлсіз көрінетін жергілікті тітіркендіргіш әсері бар.

Штамдардың қолданыстағы жіктемесіне («Өндірістік штамдардың ШРК негіздеу үшін және жұмыс аймағының ауасындағы препараттардың дайын нысандары негізінде зерттеулер қою» әдістемелік нұсқаулары) сәйкес, *S. salivarius 20н* культурасы қауіптіліктің 4-класына жататындығы анықталды.

*In vitro* жағдайында *P. shermanii 34* штамының әлеуетті-патогенді белгілерін зерттеу жүргізілді. *In vitro* жағдайында жұмыртқаның сарысы (сарыуыздық агары) және қан (қан агары) қосылған агаризацияланған қоректік ортада жүргізілген тәжірибелерде *P. shermanii 34* культурасы лецитиназа және гемолитикалық белсенділік белгілерін көрсетпегені анықталды.

Сонымен қатар, штамның вируленттілігіне зерттеу жүргізілді (ЛД50):

Штамның вируленттілігін зерттеу 10'3-тен 10'11-ге дейін КТБ/см3 концентрациясында жануарлардың 8 тобында (16-18 гр. салмағы бар 6 ұрғашы және 6 еркек - 12 ақ тышқаннан) жалпы қабылданған әдіспен жүргізілді, нәтижелер 9 кестеде көрсетілген (9-кесте).

Кесте 9- *P. shermanii 34* культурасының жіті уыттылығын ішастарішілік және пероральді енгізу кезіндегі зерттеу нәтижелері

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Тәжірибедегі жануарлар саны | Енгізу тәсілі | КТБ/мл дозасы | Ауырған жануарлар | Жануарлар-дың өлімі | Тірі қалған жануарлар саны |
| 1 | 12 | Ішастарішілік енгізу | 103 | 0 | 0 | 12 |
| 2 | 12 | Ішастарішілік енгізу | 105 | 0 | 0 | 12 |
| 3 | 12 | Ішастарішілік енгізу | 107 | 0 | 0 | 12 |
| 4 | 12 | Ішастарішілік енгізу | 109 | 0 | 0 | 12 |
| Бақылау | 12 | Ішастарішілік енгізу | Физ. еріт. | 0 | 0 | 12 |
| 5 | 12 | Пероральді | 105 | 0 | 0 | 12 |
| 6 | 12 | Пероральді | 107 | 0 | 0 | 12 |
| 7 | 12 | Пероральді | 109 | 0 | 0 | 12 |
| 8 | 12 | Пероральді | 1011 | 0 | 0 | 12 |
| Бақылау | 12 | Пероральді | Физ. еріт. | 0 | 0 | 12 |

Тәжірибелердің нәтижелері ішастарішілік және пероральді қабылдаған кезде, *P. shermanii 34* культурасының барлық зерттелген дозалары тәжірибелік жануарлардың өліміне әкелмегенін көрсетті. Олардың барлығы белсенді және сау болды. Тәжірибе жүргізу барысында ішкі мүшелердің мүмкін болатын морфологиялық өзгерістері зерттелді. Жануарларды сою кезінде нәтижелер көрсеткендей: бауыр қара-қызыл, тегіс болды. Ми мен қабыршақ заттың «суреті» айқын болды. Өкпенің құрылымы мен көлемі бойынша үстіңгі беті тегіс, бір-бірінен оңай бөлінеді, бұзылулар байқалмады.

Ішкі ағзалардың диссеминациясы кульураларды енгізгеннен кейінгі алғашқы 24 сағат ішінде ғана жүреді. Сезімталдығын анықтау бойынша аллергенді әсері зерттелді. Орташа аллергенді дозаны анықтау үшін ақ тұқымсыз зертханалық егеуқұйрықтарда зерттеу жүргізілді, 103, 104 ,105, 106 КТБ/бір жануарға дозада зерттелетін культура енгізілді. Бақылау ретінде физиологиялық ерітінді қолданылды. Эритема диаметрі бойынша 10 күннен кейін реакцияға бақылау жүргізілді. Зерттелетін культураның орташа аллергенді дозасы бір жануарға 9,6х105 КТБ құрады. Демек, іс жүзінде, бұл штамм аллергендік әсерге ие емес. Жергілікті тітіркендіргіш әсері зерттелді. Зерттелетін культураны қоянның көз конъюнктивасына 1х109 дозада енгізген кезде, шел мен мөлдір қабықтың тамырларында, көздің бұрыштарындағы шырышты секрецияларында әлсіз оң реакция байқалды. Бақылаудың екінші күнінде барлық жануарларда жоғарыда аталған құбылыстар толығымен тоқтатылды және келесі 5 күнде физиологиялық нормадан ауытқулар байқалмады. Осылайша, зерттелген штамның әлсіз оң реакция байқалды. Бақылаудың екінші күнінде барлық жануарларда жоғарыда аталған құбылыстар толығымен тоқтатылды және келесі 5 күнде физиологиялық нормадан ауытқулар байқалмады. Осылайша, зерттелген штамның әлсіз көрінетін жергілікті тітіркендіргіш әсері бар.

Штамдардың қолданыстағы жіктемесіне («Өндірістік штамдардың ШРК негіздеу үшін және жұмыс аймағының ауасындағы препараттардың дайын нысандары негізінде зерттеулер қою» әдістемелік нұсқаулары) сәйкес, *P. shermanii 34* культурасы қауіптіліктің 4-класына жататындығы анықталды.

**3.2. Жаңа пробиотик алу технологиясын әзірлеу**

**3.2.1 Қоректік ортаның оңтайлы құрамын таңдау арқылы микроағзалар қауымдастығының өндірістік - құнды қасиеттерін стабилизациялау.**

Пробиотиктің құрамына кіретін бактерияларды өсіру үшін оңтайлы қоректік орта таңдап алынды.

Көміртектің (глюкоза, лактоза, сахароза) әртүрлі көздері бар МRS ортасы және меласса мен ашытқы сығындысы қосылған сүт сарысуы сияқты пробиотикалық микроағзаларды өсіру үшін қоректік орталар сыналды. Пробиотикалық микроағзалар термостатта 24 сағат ішінде өсірілді. Сүт қышқылды бактерияларын өсіру температурасы 370 С, пропион қышқылды бактериялары үшін - 280 С. Микроағзалардың санын есептеу стерильді ағынды суда бірқатар дәйекті сұйылту және оларды өсіп келе жатқан колонияларды есептей отырып, агаризацияланған қоректік ортаға егу арқылы жүргізілді.

Микроағзалардың микробқа қарсы белсенділігін тест-культураларға қатысты агардағы диффузия әдісімен анықталды: *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis, Salmonella gallinarum, Shigella flexneri 11, Shigella sonnei, Proteus vulgaris, Citrobacter sp., Edwardsiella sp., Yersinia sp., Escherichia coli*.

Әр түрлі көміртек көздері бар МRS ортасында пробиотикалық микроағзаларды өсіру кезінде олардың титрі nх107-ден nx1011 КТБ/мл-ге дейін болды. Алынған деректер 10-кестеде көрсетілген.

Кесте 10 – МRS қоректік ортасында көміртегі көздеріне байланысты бактериялардың өсуі

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Микроағазалар штамдары | Бактериялар титрі, КТЕ/мл, көміртек көздеріне байланысты | | |
| глюкоза | лактоза | сахароза |
| *Lactobacillus plantarum 1* | 1,88х1010 | 2,45х107 | 2,35х1010 |
| *Streptococcus salivary 20н* | 2,18х1010 | 1,29х107 | 2,35х1010 |
| *Lactobacillus fermentum 15* | 4,36х1011 | 1,84х107 | 2,35х1010 |
| *Propionibacterim shermanii 34* | 1,35х1010 | 1,20х107 | 1,19х1010 |

МRS қоректік ортасында сүт қышқылды мен пропион қышқылды бактерияларының өсуі үшін көміртектің ең оңтайлы көздері сахароза және глюкоза (1-4х1010 КТБ/мл) болып табылады. Көміртегі көзі ретінде глюкоза қосылған МRS қоректік ортасында Lactobacillus fermentum 15 штамын өсіру кезінде, жасушалардың ең көп саны (4,36х1011КТБ/мл) анықталды. Лактоза қосылған МRS қоректік ортасында өсіру кезінде, бактериялардың ең аз титрі (1-2х107 КТБ/мл) байқалады. Пробиотикалық микроағзаларды сүт сарысуында мелассаны және ашытқы сығындысын қосқан және қоспаған жағдайда өсіру кезінде титр nх107-ден nx1010 КТБ/мл-ге дейін болды. Алынған деректер 11-кестеде көрсетілген.

Кесте 11 – Меласса және ашытқы сығындысы қосылған сүт сарысуында бактериялардың өсуі

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Микроағзалар штамдары | Бактериялардың титрі, қоспалары бар 5% сарысудағы КТБ/мл | | | | |
| 3 %  меласса | 1,5 % меласса + 0,01 % ашытқы сығындысы | 1,5 % меласса + 0,015 % ашытқы сығын-дысы | 1,5 % мелассы + 0,020 % ашытқы сығын-дысы | Қоспа-сыз |
| *Lactobacillus plantarum 1* | 1,34х109 | 2,48х108 | 2,75х109 | 1,94х1010 | 1,45х107 |
| *Streptococcus salivarius 20н* | 7,19х109 | 3,38х108 | 2,64х109 | 3,34х1010 | 7,38х107 |
| *Lactobacillus fermentum 15* | 5,57х109 | 5,84х107 | 2,08х1010 | 4,28х1010 | 1,54х107 |
| *Propionibacterim shermanii 34* | 3,29х109 | 4,15х108 | 2,21х1010 | 1,45х1010 | 3,28х107 |

Қосыпасыз сүт сарысуында өскен бактериялардың жасушалары 1 мл ортасында 1-7х107 КТБ/мл-ден аспады. 3% меласса қосылған сүт сарысуында өскен бактериялардың титрі nх109 КТБ/мл-ді құрды. 1,5% меласса және 0,015-0,020% ашытқы сығындысы қосылған сүт сығындысында *Streptococcus salivarius 20н, Lactobacillus fermentum 15, Propionibacterim shermanii 34* және *Lactobacillus plantarum 1* бактериялардың жасушаларының максималды өсуі байқалды. Бұл ретте, бактериялардың титрі (1-4х1010) КТБ/мл-ге тең болды.

12-кестеде көміртегі көздеріне байланысты бактериялардың антагонистік белсенділігі бойынша мәліметтер көрсетілген.

Сурет 5 – Көміртегі көздеріне байланысты бактериялардың антагонистік белсенділігі (МRS қоректік ортасы)

МRS қоректік ортасында өскен бактериялардың антагонистік белсенділігі глюкоза және сахароза көміртегі көздері ретінде қосылған кезде ғана анықталды. Тест-культуралардың өсуінің тежелу зонасының диаметрі 9-дан 23 мм-ді құрды. Едәуір белсенділік көміртегі көзі ретінде қосылған сахарозаны қолданған кезде байқалады. Пробиотикалық бактериялардың лактозасы бар қоректік ортада өскен кезінде антагонистік белсенділігі анықталмады.

12-кестеде меласса және ашытқы сығындысы қосылған сүт сарысуында өскен бактериялардың антагонистік белсенділігі бойынша мәліметтер көрсетілген.

Сүт саруысуы негізіндегі 5 қоректік ортаның нұсқасы зерттелді:

№1 - 5% сүт сарысуы +1,5 % меласса + 0,01 % ашытқы сығындысы;

№2 - 5% сүт сарысуы +1,5 % меласса + 0,015 % ашытқы сығындысы;

№3 - 5% сүт сарысуы +1,5 % меласса + 0,020 % ашытқы сығындысы;

№4 - 5% сүт сарысуы +3% меласса; №5 - қоспасыз 5% сүт сарысуы.

Пробиотикалық бактериялардың антагонистік белсенділігі екі қоректік ортасындағы тест-культураларында анықталмады, атап айтқанда:

№4 - 5% сүт сарысуы + 3% меласса;

№5 - қоспасыз 5% сүт сарысуы.

Пробиотикалық бактериялар антагонистік белсенділікті №1, №2 және №3 ортасында көрсетті. Едәуір белсенділік №3 ортаны қолданған кезде байқалды, оның құрамына 5% сүт сарысуы +1,5% меласса + 0,020% ашытқы сығындысы бар.

Демек, зерттелген сүт қышқылды бактерияларының штамдарының белсенді культураларын алу үшін, 5% сүт сарысуын қоректік орта ретінде қолдануға болады, бірақ бұл үшін қоспалар, ең алдымен азотты заттар қажет.

Осыған байланысты, зерттеу нәтижесінде алынған мәліметтерге сәйкес пробиотикалық микроағзаларды, атап айтқанда: *Lactobacillus plantarum 1, Streptococcus salivarius 20н* сүт қышқылды бактерияларын*, Lactobacillus fermentum 15 және Propionibacterim shermanii 34* пропион қышқылды бактерияларын, және де көміртегі көзі ретінде сахароза немесе глюкоза болатын MRS қоректік ортасын және меласса (1,5%) және ашытқы сығындысы (0,015-0,020 %) қосылған бес пайыздық сүт сарысуын ұсынуға болады.

Кесте 12 – Меласса және ашытқы сығындысы бар сүт сарысуындағы көміртек көзіне байланысты бактериялардың антагонистік белсенділігі

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бактериялар штамдары | Тест-культуралардың өсуін тежейтін аймақтарының диаметрі, мм | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *Salmonella typhimurium* | | | *Salmonella enteritidis* | | | *Salmonella gallinarum* | | | *Shigella flexneri 11* | | | *Shigella sonnei* | | | *Proteus vulgaris* | | | *Citrobacter sp.* | | | *Edwardsiella sp.* | | | *Yersinia sp.* | | | *Escherichia coli* | | |
| 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| а | 0 | 10 | 11 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | 10 | 12 | 12 | 10 | 10 | 10 | 10 | 11 | 0 | 11 | 12 |
| б | 0 | 13 | 14 | 0 | 10 | 11 | 0 | 11 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 12 | 15 | 12 | 14 |
| в | 10 | 12 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 | 10 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 | 13 |
| г | 0 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| Ескерту:  а - *Lactobacillus plantarum 1*  б - *Streptococcus salivarius 20н*  в - *Lactobacillus fermentum 15*  *д – Propionibacterim shermanii 34*  1 - 5% сүт сарысуы +1,5 % меласса + 0,01 % ашытқы сығындысы  2 - 5% сүт сарысуы + 1,5 % меласса + 0,015 % ашытқы сығындысы  3 - 5% сүт сарысуы +1,5 % меласса + 0,020 % ашытқы сығындысы | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

**3.2.2 Препараттың дайын үлгісін алу жағдайларын таңдау**

Зерттеу объектілері  *Lactobacillus plantarum 1, Streptococcus salivarius 20н, Lactobacillus fermentum* 15 сүт қышқылды бактериялары, *Propionibacterium shermanii 34* пропион қышқылды бактериялары және қауымдастық: *L. plantarum 1 + S. salivarius 20н + L. fermentum 15 + P. Shermanii* болды.

1 мг% хлорлы кобальт қосылған MRS қоректік ортасында сүт қышқылды мен пропион қышқылды бактерияларын, сонымен қатар қауымдастықтарды термостатта 30-320С температурада 20 сағат өсірілді.

Культураларды сублимациялық кептіру кезінде мынадай қорғаныш орталары пайдаланылды: 1) №1 қорғаныш ортасы, құрамында (%): сірке қышқылды натрий - 2,5; лимон қышқылды натрий - 2,5; сахароза - 10,0; 2) №2 қорғаныш ортасы, құрамында (%): сахароза - 8,0, желатин - 1,5, майсыздандырылған сүт - 5,0; 3) көк сүт - 5%; 4) сарысу – 5%; бақылау (қорғаныш компоненттері жоқ).

Аталған компоненттерді қосқаннан кейін, сұйық культураларды пенициллин құтысына 5 мл-ден құйылды және әрқайсысы 6 сағат бойы - 300С және 600С температурада мұздатылды. Кептіру *Liobeta-35* сублимациялық кептіргіште жүргізілді. Өнімді кептіру температурасы 300С, 6 сағат құрды.

Кептіруден бұрын және кейін препараттарда бактериялардың өміршең жасушаларыдың санын, Петри табақшасында MRS қатты қоректік ортасына тиісті сұйылту жолымен культураларды себу арқылы анықталды. Сақтау кезінде кептірілген препараттардың тұрақтылығын анықтау үшін жеделдетілген әдіс қолданылды, онда құрғақ препараттар 600С температурада 15 минут қыздырылды, содан кейін тірі қалған бактериялардың саны анықталды.

Сублимацияланып кептірілген микробтық препараттардың сапасы, кептіру кезінде қолданылатын протекторларға байланысты екені белгілі.

1. Зерттеулер көрсеткендей, тәжірибеге алынған барлық қорғаныс орталарымен сублимациялық кептіру арқылы *L. plantarum 1* культурасының өміршеңдік қабілеті анықталды (13-кесте). Бұл ретте құрғақ препараттардың құрамында 1,8-ден 3,4 млрд. өміршең жасушалар/г болады және №2 қорғаныш ортасын қолданған жағдайда өміршең жасушалардың саны 1,7х1010 КТБ/г-ға дейін болады. *salivarius 20н* культураны кептіру кезінде өміршеңдігі №2 қорғаныш ортасында (3,2х1010), ал №1, 3, 4 қорғаныш ортасында (1,5-тен 3,2-ге дейін х109КТБ/г) сақталды. № 1, 3, 4 қорғаныш ортасы бар құрғақ препараттарда *L. fermentum 15* культурасының бактериялық титрі (1,7 - ден 4,6Х109 КТБ/г дейін), ал №2 қорғаныш ортасында - 1,7 Х1010 КТБ/г болды. *P. shermanii 34* (PKB) пропион қышқылды бактерияларымен де (ПҚБ) ұқсас нәтижелер алынды. Нұсқалардағы бактериялардың титрі 1,8 - 4,5 Х109 КТБ/г құрады. Микроағзалардың 4 культурасынан тұратын қауымдастық №1 және №2 қорғаныш орталарымен (сәйкесінше 6,0х1010 және 4, 2х1010 КТБ/г) лиофильді кептіру кезінде жақсы өміршеңдігін сақтап қалды. №3 және №4 қорғаныс орталарымен микроағзалардың титрі 2,5-тен 5,5х109 КТБ/г-ға дейін болды.

Кесте 13 - Сүтқышқылды және пропионқышқылды бактериялардың култураларын әртүрлі протекторлармен сублимациялық кептіру

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бактерий культуралары | Сұйық культуралардың титрі, КТБ/мл | Әр түрлі протекторлары бар құрғақ препараттардағы бактериялық жасушалардың саны, КТБ/г | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| *L. plantarum* 1 | 1,5х109 | 3,4х109 | 1,7 х1010 | 2,0 х109 | 1,8х109 | 1,5 х109 |
| *S. salivarius* 20н | 1,4 х109 | 3,2х109 | 3,2 х1010 | 2,2 х109 | 1,5х109 | 1,4 х109 |
| *L. fermentum* 15 | 1,6 х109 | 4,6х109 | 1,7 х1010 | 3,7 х109 | 1,7х109 | 1,3 х109 |
| *P. shermanii* 34 | 2,4 х109 | 4,0х109 | 4,5 х109 | 2,5 х109 | 1,8х109 | 1,5 х109 |
| Ассоциация | 2,6 х109 | 6,0х1010 | 4,2 х1010 | 5,5 х109 | 2,7 х109 | 2,5 х109 |
| Ескерту: 1) №1 қорғаныш ортасы, құрамында (%): сірке қышқылды натрий - 2,5; лимон қышқылды натрий - 2,5; сахароза - 10,0; 2) №2 қорғаныш ортасы, құрамында (%): сахароза - 8,0; желатин - 1,5, майсыздандырылған сүт - 5,0; 3) көк сүт - 5%; 4) сарысу – 5%; бақылау (қорғаныш компоненттері жоқ). | | | | | | |

Осылайша, 6,0х1010 және 4,2х1010 КТБ/г сәйкесінше бактериялардың титрі анықталған жағдайда, №1: құрамында (%) сірке қышқылды натрий - 2,5; лимон қышқылды натрий - 2,5; сахароза - 10,0 және №2: құрамында (%) сахароза 8,0; желатин - 1,5; майсыздандырылған сүт - 5,0, кіретін қорғаныш орталарымен лиофильді кептіру кезінде монокультуралар мен ассоциациялардың ең жақсы өміршеңдігі анықталды.

Сақтау кезінде кептірілген препараттардың тұрақтылығын анықтау үшін жеделдетілген әдіс қолданылды, онда құрғақ препараттар 600С температурада 15 минут қыздырады, содан кейін тірі қалған бактериялардың саны анықталды және 14-кестеде келтірілген.

Пробиотикалық бактерияларды және олардың ассоциацияларын сақтау жаңдайында кептірілген препараттардың тұрақтылығын анықтау кезінде сарысуды қорғаныш орта ретінде пайдаланған кезде ең төмен өміршеңдік деңгейі анықталды.

Бұл ретте бактериялардың титрі nх106 КТБ/г-нан аспады. Сонымен қатар, №1 қорғаныш ортасын (натрий сірке қышқылы - 2,5; натрий лимон қышқылы - 2,5; сахароза-10,0%) қолдану кезінде төмен нәтиже алынды, титрі nх107 құрады, дегенмен, қауымдастық титрі бір дәрежеге жоғары және 4,2х108 КТБ/г болды.

Кесте 14 - Жасушаларды сублимациялық кептірілген препараттарда, оларды қыздырғаннан кейін өміршеңдігін анықтау

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бактерияар культуралары | Сұйық культуралардың титрі, КТБ/мл | Қыздырғаннан кейін әртүрлі протекторлары бар құрғақ препараттардағы бактериялық жасушалардың өміршеңдігі, КТБ/г | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| *L. plantarum* 1 | 1,5х109 | 2,6х107 | 1,2 х1010 | 9,1 х108 | 5,7х106 | 5,5 х105 |
| *S. salivarius* 20н | 1,4 х109 | 5,1х107 | 1,4 х109 | 8,2 х108 | 3,3х106 | 1,8 х106 |
| *L. fermentum* 15 | 1,6 х109 | 3,4х107 | 1,1 х1010 | 9,5 х108 | 2,1х106 | 1,7 х106 |
| *P. shermanii* 34 | 2,4 х109 | 5,1х107 | 5,8 х108 | 7,8 х107 | 2,3х106 | 5,6 х105 |
| Ассоциация | 2,6 х109 | 4,2х108 | 3,2 х1010 | 9,1 х108 | 3,75х106 | 2,4 х106 |
| Ескерту: 1) №1 қорғаныш ортасы, құрамында (%): сірке қышқылды натрий - 2,5; лимон қышқылды натрий - 2,5; сахароза - 10,0; 2) №2 қорғаныш ортасы, құрамында (%): сахароза - 8,0; желатин - 1,5, майсыздандырылған сүт - 5,0; 3) көк сүт - 5%; 4) сарысу – 5%; бақылау (қорғаныш компоненттері жоқ). | | | | | | |

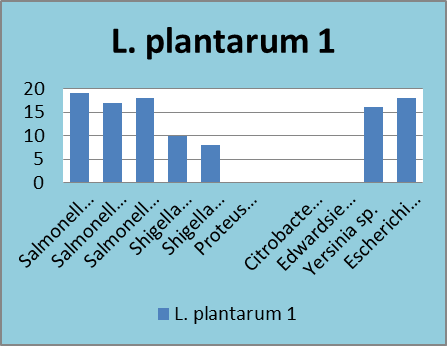
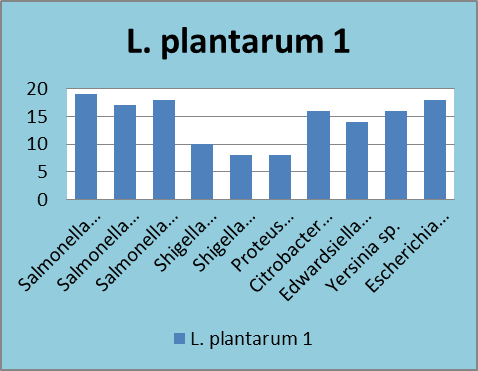
Пропионқышқылды бактериялардың кептірілген штаммының титрін (7,8 х107 КТБ/г) қоспағанда, №3 қорғаныш ортасын (көк сүт - 5%) қолдану нәтижесінде бактериялардың өміршеңдік көрсеткіші алынды, титрі 8,2-9,5х108 КТБ/г болды.

Сақтау кезінде монокультуралар да, олардың қауымдастықтары да №2 қорғаныс ортасымен шығарылған препараттарда өміршеңдігі жақсы болады, *L. plantarum 1* штамының титрі - 1,2 х1010, *S. salivarius 20н* - 1,4х109, *L. fermentum 15* - 1,1х1010, *P. shermanii 34* - 5,8х108, қауымдастықтардың титрі -3,2 Х1010 КТБ/г құрады.

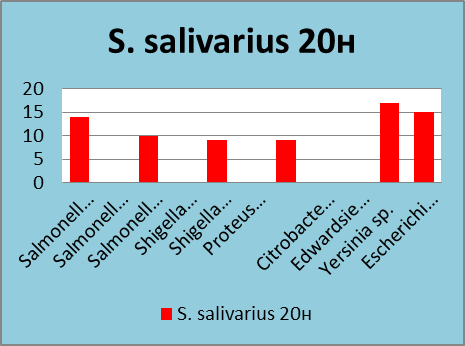
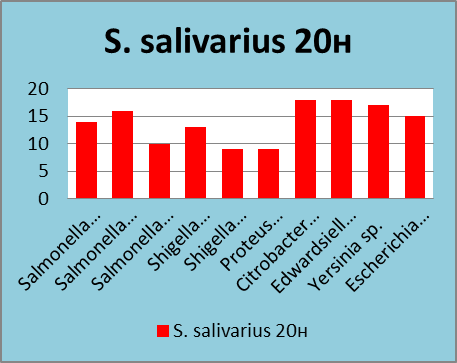
Осылайша, пробиотикалық бактерияларды және олардың ассоциацияларын сақтау кезінде кептірілген препараттардың тұрақтылығын анықтау кезінде №2 қорғаныс ортасы (сахароза 8,0%; желатин - 1,5%; майсыздандырылған сүт - 5,0%) ең жақсы болып табылады.

Монокультуралар мен олардың негізіндегі қауымдастықтардың микробқа қарсы белсенділігінің сақталуын тексеру үшін кептіруге дейінгі және кейінгі белсенділігіне салыстыру №2 қорғаныс ортасын қолдану арқылы жүргізілді.

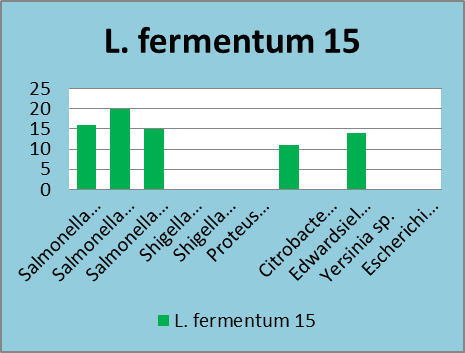
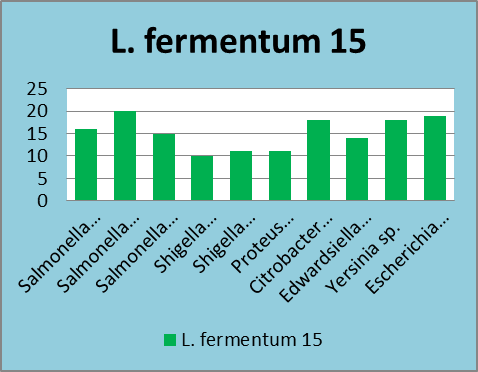
Пробиотикалық культураларды және қауымдастықтарды кептіруге дейінгі микробқа қарсы белсенділігі 6 суретте келтірілген.



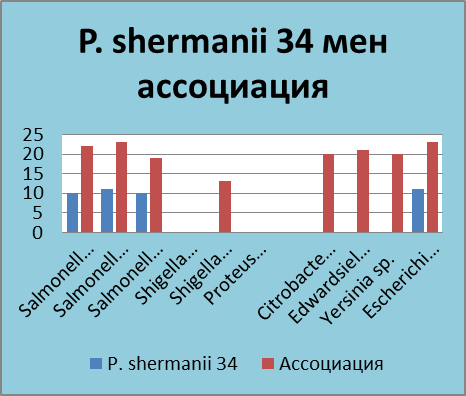
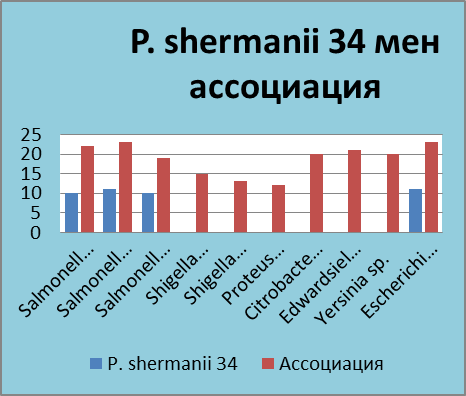
кептіргенге дейін кептіргеннен кейін



кептіргенге дейін кептіргеннен кейін



кептіргенге дейін кептіргеннен кейін



кептіргенге дейін кептіргеннен кейін

Сурет 6- Сүтқышқылды және пропионқышқылды бактериялардың лиофильді кептіруге дейін және кейін микробқа қарсы белсенділігі

Сурет 6-шы көріп отырғанымыздай, монокультуралардың да, олардың негізіндегі ассоциациялардың антагонистік белсенділігі лиофильді кептіру кезінде бірдей деңгейде сақталады. Сонымен, *L. plantarum 1* штаммымен *Salmonella typhimurium* тест-культурасының өсуін тежейтін аймағы кептіруге дейін 19,1 мм, кептіруден кейін 19,0 мм құрады; *Salmonella enteritidis* тест-культуралары - кептіруге дейін 17,0 мм, кептіруден кейін - 17,2 мм; *Salmonella gallinarum* тест-культуралары - кептіруге дейін 18,0 мм, кептіруден кейін - 18,3 мм; *Shigella flexneri 11* тест-культуралар - кептіруге дейін 10,0 мм, кептіруден кейін - 10,2 мм; *Shigella Sonnei* тест-культуралары - кептіруге дейін 8,0 мм, кептіруден кейін - 8,1 мм; *Proteus vulgaris* тест-культуралар - 8,0 мм, кептіруден кейін - 8,2 мм; *Citrobacter sp.* тест-культуралар - кептіруге дейін 16,0 мм, кептіруден кейін - 15,7 мм; *Edwardsiella sp.* тест-культуралар - кептіруге дейін 14,0 мм, кептіруден кейін -13,9 мм; тест-культуралар - кептіруге дейін 16,0 мм дейін, кептіруден кейін - 13,9 мм. *L. plantarum 1* штамының *Yersinia sp*-ге және *Escherichia coli*-ге қатысты антагонистік белсенділігі кептіруге дейін және кейін сол деңгейде қады, өсудің тежелу аймақтары сәйкесінше 16,0 және 18,0 мм болды.

*S. salivarius 20н* штамын кептіруге дейін және кептіруден кейін микробқа қарсы белсенділігі келесі тест-культураларға - *Salmonella typhimurium, Salmonella gallinarum, Shigella sonnei, Proteus vulgaris, Edwardsiella sp,. Yersinia sp.* және *Escherichia coli*-ге қатысты сол деңгейде сақталды, өсудің тежелу аймағының диаметрі – сәйкесінше 14,0; 10,0; 9,0; 9,0; 18,0; 17,0; 15,0 мм. Тест-культуралардың осы сүт қышқылды бактерияларының штамдарына *Shigella flexneri 11* және *Citrobacter sp*.-нің өсуінің тежелу аймақтары, сәйкесінше 13,0-13,1 және 18,0-17,9 мм құрады.

*L. fermentum 15* штамын кептіруге дейін және кептіруден кейін микробқа қарсы белсенділігі келесі тест-культураларға - *Salmonella typhimurium, Salmonella gallinarum, Shigella sonnei, Proteus vulgaris, Edwardsiella sp,. Yersinia sp.*-ге қатысты сол деңгейде сақталды, өсудің тежелу аймағының диаметрі – сәйкесінше 16,0; 20,0; 15,0; 11,0; 14,0; 18,0 мм құрады. Тест-культуралардың осы сүт қышқылды бактерияларының штамдарына *Shigella flexneri 11* және *Citrobacter sp*.-нің өсуінің тежелу аймақтары, сәйкесінше 10,0-10,3; 11,0-10,8; 18,0-17,8; 19,0-18,7 мм құрады.

*P. shermanii 34* пропион қышқылды бактерияның штаммы кептіргенге дейін және кептіргеннен кейін алты тест-культураларға, атап айтқанда: *Shigella flexneri 11*, *Shigella sonnei*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter sp.*, *Edwardsiella sp., Yersinia sp*.-ға антагонистік белсенділікті көрсетпеді.

*P. shermanii 34* штамын кептіруге дейін және кептіргеннен кейін микробқа қарсы белсенділігі келесі тест-культураларға - *Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Salmonella gallinarum, Yersinia sp.*-ге қатысты сол деңгейде сақталды, өсудің тежелу аймағының диаметрі – сәйкесінше 10,0; 11,0; 10,0; 11,0 мм құрады.

*Қауымдастықты* кептіруге дейін және кептіргеннен кейін микробқа қарсы белсенділігі келесі сегіз тест-культураларға - *SSalmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Salmonella gallinarum, Shigella sonnei, Citrobacter sp., Edwardsiella sp., Yersinia sp.* және *Escherichia coli-*ге қатысты сол деңгейде сақталды, өсудің тежелу аймағының диаметрі – сәйкесінше 22,0; 23,0; 19,0; 13,0; 20,0; 21,0; 20,0; 23,0 мм құрады. Тест-культуралардың осы қауымдастыққа *Shigella flexneri 11* және *Proteus vulgaris*-тің өсуінің тежелу аймақтары, сәйкесінше 15,0-15,3 және 12,0-12,1 мм құрады.

Монокультуралардың да, олардың негізінде әзірленген ассоциация-лардың да антагонистік белсенділігі лиофильді кептіру кезінде бастапқы деңгейде сақталады.

Сонымен, зерттеу нәтижесінде лиофильді кептіру кезінде монокультуралар мен ассоциациялардың ең жақсы өміршеңдігі анықталды. Сақтау кезінде №1 қорғаныс ортасы қолайлы болып шықты, оның құрамында (%) сірке қышқылды натрий - 2,5; лимон қышқылды натрий - 2,5; сахароза - 10,0 және №2 қорғаныш ортасының құрамына (%) сахароза - 8,0; желатин - 1,5; майсыздандырылған сүт - 5,0, бұл ретте бактериялардың титрі, сәйкесінше 6,0х1010 және 4,2х1010 КТБ/г құрады.

Пробиотикалық бактерияларды және олардың қауымдастығын сақтау кезінде кептірілген препараттардың тұрақтылығын анықтау үшін №2 қорғаныс ортасы (сахароза 8,0 %; желатин - 1,5%; майсыздандырылған сүт - 5,0%) қолайлы болып табылады.

Монокультуралардың (*Lactobacillus plantarum 1, Streptococcus salivarius 20н, Lactobacillus fermentum 15* сүт қышқылды бактериялары, *Propionibacterium shermanii 34* пропион қышқылды бактериялары) және олардың негізіндегі ассоциациялардың антагонистік белсенділігі лиофильді кептіру кезінде бастапқы деңгейде сақталады.

**3.2.3 Ауыл шаруашылығы жануарларына препараттың тиімділігін сынау**

Лактобактериялар негізінде дайындалған пробиотикалық препараттар сальмонеллаларға, ішек таяқшаларына, кандидозға, стафилококктарға, шіріткіш бактерияларға қатысты күшті бактериостатикалық әсерге ие, ас қорыту жолымен байланысты иммундық жүйені көтермелейді, қан сарысуына токсиннің түсуін болдырмайды, колонизациялық төзімділікті жоғары деңгейде сақтай отырып, ішек микробиоценозын қалыпқа келтіруге ықпал етеді

Диспессияны алдын-алу және емдеу мақсатында жаңа туған бұзауларға және қозыларға *Lactobacillus plantarum 1, Streptococcus salivarius 20н, Lactobacillus fermentum 15* сүт қышқылды бактериялары негізіндегі және *Propionibacterim shermanii 34* пропион қышқылды бактериялары негізіндегі сұйық пробиотик берілді.

Тәжірибеде 5 бас жаңа туған бұзау және 3 бас диспепсиямен ауыратын, сондай-ақ 5 бас жаңа туған қозы және 10 бас диспепсиямен ауыратын төлдері қолданылды.

Диспепсияны алдын алу үшін пробиотик жаңа туған бұзауларға күніне бір рет бір басқа 50 мл-ден және жаңа туған қозыларға бірінші тамақтандырар алдында 15 минут бұрын 5 күн бойы бір басқа 15 мл-ден берілді.

Алдын алу мақсатында пробиотик берілген жануарлар 10 күн бойы бақыланды. Емдеу мақсатында пробиотик ауру бұзауларға күніне 3 рет бір басқа 50 мл-ден, ауру қозыларға - толық сауыққанға дейін аш қарынға бір басқа 15 мл-ден берілді.

Зерттеуге алдын алу мақсатында препарат алмаған бақылау жануарлары (3 бұзау және 5 қозы) алынды.

Тәжірибелі және бақылау жануарларды бір профилакторийдің жеке жасушаларына орналастырылды.

«Ақбоз» ЖШС шаруашылығында жоғарыда сипатталған сызба бойынша жас бұзаулар мен қозылардың диспепсиясына қарсы емдік-алдын алу құрал ретінде сүт қышқылды және пропион қышқылды бактериялар негізіндегі сұйық пробиотиктің тиімділігі сыналды.

Бақылау нәтижелері 15 және 16 кестелерде көрсетілген.

Кесте 15 - Пробиотиктің бұзаулардағы алдын алу тиімділігін сынау

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Шаруашылық жүргізуші субъектінің, елді мекеннің атауы | Жануардың түрі, жасы және сәйкестендіру нөмірі | Пробиотик қабылдаған жануарлар саны | |
| барлығы | ауырған жануарлар |
| «Ақбоз» ЖШС | бұзау, бір күндік, №101 | 1 | жоқ |
| «Ақбоз» ЖШС | бұзау, екі күндік, № 102 | 1 | жоқ |
| «Ақбоз» ЖШС | бұзау, екі күндік, № 104 | 1 | жоқ |
| «Ақбоз» ЖШС | бұзау, екі күндік, № 105 | 1 | жоқ |
| «Ақбоз» ЖШС | бұзау, екі күндік, № 107 | 1 | жоқ |

Кесте 16 - Пробиотиктің қозылардағы алдын алу тиімділігін сынау

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Шаруашылық жүргізуші субъектінің, елді мекеннің атауы | Жануардың түрі, жасы және сәйкестендіру нөмірі | Пробиотик қабылдаған жануарлар саны | |
| барлығы | ауырған жануарлар |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, үш күндік, №205 | 1 | жоқ |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, екі күндік, № 206 | 1 | жоқ |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, екі күндік, № 208 | 1 | жоқ |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, екі күндік, № 209 | 1 | жоқ |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, екі күндік, № 211 | 1 | жоқ |

№16 және №17 кестелерден көріп отырғанымыздай, алдын алу мақсатында пробиотик қабылдаған барлық бұзауларда және қозыларда ауру тіркелмеген.

Алдын алу мақсатында пробиотик қабылдамаған бақылау жануарларының зерттеу нәтижелері 17-кестеде келтірілген.

Кесте 17 - Пробиотик қабылдамаған бұзаулар мен қозыларды бақылау

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Шаруашылық жүргізуші субъектінің, елді мекеннің атауы | Жануардың түрі, жасы және сәйкестендіру нөмірі | Пробиотик қабылдаған жануарлар саны | |
| барлығы | ауырған жануарлар |
| «Ақбоз» ЖШС | бұзау, бір күндік, № 222 | 1 | жоқ |
| «Ақбоз» ЖШС | бұзау, бір күндік, № 225 | 1 | 1 |
| «Ақбоз» ЖШС | бұзау, бір күндік, № 230 | 1 | 1 |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, бір күндік, № 115 | 1 | жоқ |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, бір күндік, № 118 | 1 | 1 |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, бір күндік, № 132 | 1 | жоқ |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, бір күндік, № 144 | 1 | 1 |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, бір күндік, № 158 | 1 | 1 |

Кестеден көріп отырғанымыздай, препарат қабылдамаған жануарлар тобында екі бұзау мен үш қозы ауырып қалды, бұл жануарлардың жалпы санынан сәйкесінше 66,6 және 60% шамамен құрады. Сынақтың екінші күні ауырған жануарларда диарея, жоғары температура, әлсіздік, тәбеттің төмендеуі тіркелді. Сынақ үшін алынған ауру бұзаулар мен қозыларда температураның 390С-қа дейін жоғарылауы байқалды. Бір күн ішінде диарея байқалды. Ауру жануарлар әлсіздік, жабыңқы және көп жатқаны байқалды. Препаратты ауру жануарларға тамақтандырудан 15 минут бұрын күніне 3 рет 50 мл-ден бұзауға және 15-ден мл қозыға берілді. Сынақ нәтижелері 18 және 19 кестелерде көрсетілген.

Кесте 18 - Пробиотиктің емдік тиімділігін бұзауларда сынау

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Шаруашылық жүргізуші субъектінің, елді мекеннің атауы | Жануардың түрі, жасы және сәйкестендіру нөмірі | Пробиотик қабылдаған жануарлар саны | |
| барлығы | сауыққан,  күндер |
| «Ақбоз» ЖШС | бұзау, бір күндік, № 201 | 1 | 4 |
| «Ақбоз» ЖШС | бұзау, бір күндік, № 212 | 1 | 5 |
| «Ақбоз» ЖШС | бұзау, бір күндік, № 244 | 1 | 4 |

Кесте 19 - Пробиотиктің емдік тиімділігін қозыларда сынау

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Шаруашылық жүргізуші субъектінің, елді мекеннің атауы | Жануардың түрі, жасы және сәйкестендіру нөмірі | Пробиотик қабылдаған жануарлар саны | |
| барлығы | сауыққан төлдер,  күндер |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, үш күндік, № 223 | 1 | 2 |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, үш күндік, № 225 | 1 | 3 |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, екі күндік, № 230 | 1 | 3 |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, үш күндік, № 204 | 1 | 2 |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, бір күндік, №207 | 1 | 3 |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, бір күндік, № 241 | 1 | 3 |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, үш күндік, № 248 | 1 | 2 |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, бір күндік, № 200 | 1 | 3 |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, бір күндік, № 213 | 1 | 2 |
| «Ақбоз» ЖШС | қозы, үш күндік, № 217 | 1 | 2 |

Емдеу басталғаннан кейін 2 күн өткен соң бұзаулардың әл-ауқаты жақсарды. Температура 37,5-тен нормаға дейін төмендеді, диарея тоқтап, тәбет жақсарды. Емдеудің толық курсы 5 күн болды. Бұзаулар 4-5 күн ішінде толық сауығып кетті.

Емдеу басталғаннан 2 күн өткен соң қозылардың әл-ауқаты да жақсарды.Температура 38-ден нормаға дейін төмендеді, диарея тоқтап, тәбет жақсарды. Қозылар 2-3 күн ішінде толық сауығып кетті.

Сонымен, *Lactobacillus plantarum 1, Streptococcus salivarius 20н, Lactobacillus fermentum 15,* сүт қышқылды және *Propionibacterim shermanii 34* пропионқышқылды бактериялар негізінде жасалған сұйық пробиотиктің емдік-профилактикалық тиімділігі жаңа туған бұзаулар мен қозыларға сыналды.

Сынақ жүргізу нәтижесінде, пробиотик қабылдаған бұзаулар мен қозыларда алдын алу мақсатында ауру тіркелмегені анықталды. Алынған мәліметтер зерттеуге алынған пробиотикалық препараттың 100% алдын алу тиімділігі туралы айтады.

Емдік мақсатта пробиотик қабылдаған, диспепсиямен ауыратын бұзаулардың сауығуы 4-5 күнде, қозылардың сауығуы 2-3 күнде болды.

Алдын алу мақсатында препарат алмаған жануарлар тобында сынақтың екінші күні екі бұзау мен үш қозы ауырып қалды, бұл топтағы жануарлардың жалпы санынан, сәйкесінше 66,6 және 60% құрады.

Сүт қышқылды мен пропион қышқылды бактериялары негізінде жасалған пробиотикті бұзаулар мен қозылардың диспепсиясына қарсы емдік және алдын алу құралы ретінде пайдалануға болады. Бұл жағдайда ауру жануарларды емдеу үшін антибиотиктер мен басқа бактерияға қарсы препараттарды қолдану қажет емес.

Сонымен қатар, құлындардың диспепсиясына қарсы пробиотикалық препарат сыналды. Жаңа туған құлындарға *Lactobacillus plantarum 1, Streptococcus salivarius 20н, Lactobacillus fermentum 15* сүт қышқылды және *Propionibacterim shermanii 34* пропион қышқылды бактериялары негізінде жасалған сұйық пробиотик берілді.

Тәжірибеде екі күндік жастағы 6 бас жаңа туған құлындар және 2 бас диспепсиямен ауыратын құлындар пайдаланылды.

Диспепсияны алдын алу үшін пробиотикті 6 жаңа туған құлындарға 5 күн ішінде алғашқы тамақтандырар алдында басында 70 мл-ден берілді.

Емдік мақсатта пробиотикті күніне 3 рет 2 ауру құлынға 70 мл-ден аш қарынға толық сауыққанға дейін берілді.

Бақылау нәтижелері 20 және 21-кестелерде көрсетілген.

Кесте 20 - Пробиотиктің емдік тиімділігін құлындарда сынау

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Шаруашылық жүргізуші субъектінің, елді мекеннің атауы | Жануардың түрі, жасы және сәйкестендіру нөмірі | Пробиотик қабылдаған жануарлар саны | |
| барлығы | ауырған жануарлар |
| «Ақбоз» ЖШС | құлын, бір айлық, № 3021 | 1 | жоқ |
| «Ақбоз» ЖШС | құлын бір айлық, № 3017 | 1 | жоқ |

Кестеде көрсетілгендей, алдын алу мақсатында пробиотик қабылдаған барлық құлындарда ауру тіркелмеген.

Сынаққа алынған ауру құлындарда температураның 390С дейін жоғарылауы байқалды. Ауру құлындарға препаратты тамақтанудан 15 минут бұрын күніне 3 рет 70 мл-ден берілді. Сынақ нәтижелері 2-кестеде келтірілген.

Кесте 21 - Пробиотиктің емдік тиімділігін құлындарда сынау

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Шаруашылық жүргізуші субъектінің, елді мекеннің атауы | Жануардың түрі, жасы және сәйкестендіру нөмірі | Пробиотик қабылдаған жануарлар саны | |
| барлығы | сауыққан жануарлар  күндер |
| ТОО «Ақбоз» | құлын бір күндік, № 3033 | 1 | 4 |
| ТОО «Ақбоз» | құлын, бір күндік, № 3044 | 1 | 5 |

Құлындардың 2 күннен кейін әл-ауқаты жақсарды. Температура 37,5-тен 38,00 С-қа дейін төмендеді, диарея тоқтап, тәбет жақсарды. Емдеудің толық курсы 5 күн болды. Құлындар 4-5 күн ішінде толығымен сауығып кетті.

Сынақтар нәтижесінде алдын алу мақсатында пробиотик қабылдаған құлындарда ауру тіркелмегені анықталды. Емдік мақсатта пробиотик қабылдаған құлындар 4-5 тәулікте сауығып кетті.

**4. Ауылшаруашылық малдарының ауруға қарсы төзімділігін арттыратын экологиялық таза препараттың (пробиотик) экологиялық және экономикалық тиімділігі.**

Қоғамдық өндірістің ешбір саласы ауыл шаруашылығы сияқты табиғи ресурстарды пайдаланумен байланысты емес. Аграрлық өндіріс жағдайында табиғи ресурстарды алдымен, жерді пайдалану қорғау шараларымен біріктірілуі керек. Жер бетіндегі адам еңбегінің жемісі-бұл дамудың қай кезеңінде болмасын, әр қоғам өмірінің ең қажетті шарты. Ауыл шаруашылығында жер тек қызмет орны және аумақтық операциялық база ретінде ғана емес, сонымен қатар, ең алдымен, өндіріс құралы және негізгі құрал ретінде қызмет етеді.

Қазіргі жағдайда аграрлық-мал шаруашылығы кешені жердің және қоршаған ортаның басқа элементтерінің негізгі ластаушысы болып қала береді: қалдықтар мен мал шаруашылығы кешендерінің, фермалар мен құс фабрикаларының сарқынды сулары, улы химикаттар мен пестицидтерді пайдалану, қайта өңдеу өнеркәсібі, әлсіреу өндірістік және технологиялық тәртіп, кең аумақтарға шашыраған ауылшаруашылық нысандарында бақылауды жүзеге асырудағы қиындықтар-осының бәрі қоршаған ортаны қорғау. Мал шаруашылығы кешендерін орналастыру, жүйелерді таңдау мәселелерін шешу кезінде мал шаруашылығы қалдықтарын өңдеу және пайдалану мамандары мынаны негізге алды қоршаған ортаның жетекші компоненттері-атмосфералық ауа, топырақ, су объектілері -іс жүзінде экологиялық тұрғыдан таусылмайды. Табиғат пайдалану және қорғау саласындағы қатынастарды құқықтық реттеу ауыл шаруашылығындағы қоршаған орта экологиялық-экономикалық шаруашылық өндірісті біріктіретін қоғамдық өндірістің жұмыс істеу негіздерін әрекет және онымен өзара әрекеттесетін табиғат. Сондықтан барлығының басты міндеттерінің бірі табиғатты ұтымды пайдалану және қорғау шаруашылық жүргізуші субъектілер болып табылады. Қоршаған ортаны қорғау, оны жүзеге асыру қажетті шарт болып табылады, өндірістік-шаруашылық қызметтің бір бөлігі.

Ауыл шаруашылығының негізгі ерекшелігі, басқа салаларға қарағанда материалдық өндіріс жерді негізгі және ештеңе ретінде қолдана отырып, оның өндірістік және экономикалық қызметінің тікелей байланысынан тұрады ауыстырылатын өндіріс құралдары. Ауыл шаруашылығындағы қоғамдық өндіріс негізінен жұмыс күшін негізгі жұмыс күшіне қосу формасына байланысты, сонымен қатар, өндірістің өте ерекше құралы - жер. Бұл ерекшелігі ауыл шаруашылығы - табиғи-климаттық факторларға тәуелділік тұрақты және тұрақты сипат. Жерден басқа, ауылшаруашылық процесінде түрлі табиғи ресурстардың тұтас кешені пайдаланылады және қорғауға жатады.

Агроэкожүйелердің топырақтары ең көп нашарлайды. Агроэкожүйелердің тұрақсыз күйінің себебі оңтайлы өзін-өзі реттеуді, құрылымы мен өнімділігін қамтамасыз етпейтін жеңілдетілген фитоценозға байланысты. Егер табиғи экожүйелерде биологиялық өнімділік табиғаттың табиғи заңдарының әсерімен қамтамасыз етілсе, онда агроэкожүйелердегі дақылдың шығымдылығы толығымен адамға, деңгейге байланысты болады оның агрономиялық білімі, техникалық жабдықталуы, әлеуметтік-экономикалық жағдайы және т.б. топырақты қорғау – әлемнің көптеген мемлекеттері мен өңірлерінің кезек күттірмейтін проблемасы [154-156]

Соңғы жылдарда Қазақстанда нан өнімдерін тұтынудың азаюы және етті тұтынудың едәуір ұлғаюы байқалады, бұл халықтың рационындағы сапалы өзгерістерді көрсетеді. Әлеуметтік сауалнамалардың деректеріне сәйкес [157], Қазақстанда органикалық өнімдер туралы білетін (респонденттердің 43%) және олар үшін көбірек төлеуге дайын (69%) тұтынушылардың белгілі. Қазақстан тұтынушылары органикалық немесе экологиялық қауіпсіз өнімдердің пайдасына таңдау жасауға дайын болуының негізгі себебі, бұл олардың денсаулыққа, қоршаған ортаға әсері және дәмдік қасиеттері сияқты сипаттамалар. Ет, балық өнімдері және сүт өнімдері сұранысқа ие органикалық өнімдер рейтингінде үздік үштікке кіреді.

Экологиялық таза мал өнімдерін алуда елеулі проблема бар. Атап айтқанда, Salmonella typhimurium тамақ инфекциясы (құс еті мен жұмыртқа) әлемнің көптеген елдерінде тіркеледі, бұл халықтың сальмонеллез ауруына әкеледі. Қазақстанда ауыл шаруашылығы жануарларының, құстардың және балықтардың жас төлдерінің асқазан-ішек аурулары жұқпалы емес этиологияның барлық тіркелетін ауруларының басым бөлігін құрайды. Мәселен, республиканың көптеген шаруашылықтарында бұзаулардың 35-тен 52% - ға дейін ауырады. Ірі қара малдың ас қорыту органдары ауруларының үлес салмағы 38,34% – ды құрайды, оның ішінде төл аурулары-48,76 %. Асқазан-ішек ауруларының пайда болуындағы негізгі қоздырғыштардың ішінде рота және корона вирустары, паровирус, диарея вирусы, коли эшерихиясы, сальмонелла, диплококктар және басқа қоздырғыштар басым рөл атқарады.

Қазіргі таңда экологиялық мәселелердің туындауына байланысты антропогендік фактордың қоршаған ортаға адамдарға ғана емес сонымен қатар өсімдіктер мен жануарлар дүниесіне де үлкен күрт өзгеріс әкеліп отыр. Сол себептен популяциялық деңгейден қарастыратын болсақ барлығы бір – бірімен байланысты. Биоалуантүрліліктің деңгейлерін сонымен қатар жануарлар мен өсімдіктер дүниесін қорғауда таза экологиялық тұрғыдан пробиотиктерді қолдану қазіргі заман талабына сай келетіндігін атап өту керек.

Мал шаруашылығы өнімдерінің экологиялық қауіпсіздігіне қойылатын жоғары талаптар бүкіл әлемде қоздырғыштары шартты патогендік микрофлора болып табылатын аурулардың эпизоотиялық процесін бақылауды оңтайландыру мәселелеріне көптеген әдістемелік тәсілдерді қайта қарауға және ауылшаруашылық жануарлары мен құстарды биологиялық қорғауды қамтамасыз ете алатын экологиялық қауіпсіз препараттардың жаңа буынын дамыту қажеттілігін мойындауға мәжбүр етті. Лактобацилли, бифидобактерии, энтерококки сияқты жануарлар мен құстардың қалыпты ішек микробиоценозының негізгі өкілдерінің ішінен тірі бактерияларды қамтитын пробиотикалық препараттар осы талаптарға толық жауап бере алады.

Ауылшаруашылық жануарларының ішектерінің қалыпты өмір сүру жағдайлары сүт қышқылы бактерияларының ерекше қасиеттеріне (сүт қышқылының түзілуіне, жануарлардың ішек эпителийіне қосылу қабілетіне, антимикробтық және антентеротоксиндік белсенділікке, төмен рН-ға жоғары қарсылыққа) байланысты жасалады және сақталады. Дәл осы қасиеттер пробиотиктер ретінде қолдануға арналған сүт қышқылы бактерияларының өнеркәсіптік препараттарында сақталуы керек.

Ведомствоның мәліметінше, 2021 жылы мал шаруашылығының жалпы өнімінің көлемі 3,6% - ға артып, 3104,5 млрд теңгені құрады. Қабылданған шаралардың арқасында мал мен құс саны тұрақты қарқынмен өсуде. 2021 жылдың қорытындысы бойынша ірі қара мал басы 8,2 млн басты құрады, бұл 2020 жылдың деңгейінен 4,3% – ға артық, қой мен ешкі басы 4% – ға (20,9 млн бас), жылқы басы 10,5% - ға (3,5 млн бас), түйе басы 6,9% - ға (243,4 мың бас) ұлғайды. Шаруашылықтардың барлық санаттарында құс саны 10,6% - ға 47 787,4 мың басқа дейін өсті. Тиісінше мал шаруашылығы өнімдерін өндіру: ет – 5% – ға және сүт-3,2% - ға ұлғаяды. Мал азығымен қамтамасыз ету саласында 2022 жылға 24,2 млн тонна шөп, 1,6 млн тонна пішендеме, 2,0 млн тонна сүрлем, 4,8 млн тонна сабан және 5,2 млн тонна құнарлы жем дайындалды. Бұл ауыл тұрғындарының ауыл шаруашылығы құрылымдары мен жеке қосалқы шаруашылықтарында мал басын қысқы кезеңге азықпен қамтамасыз етуге мүмкіндік береді. Бұдан басқа, министрлік облыстардың әкімдіктерімен бірлесіп, ауыл шаруашылығы жануарларын азықпен қамтамасыз етудің жүйелі шараларын пысықтады, олар 2022-2025 жылдарға арналған жемшөп өндірісі саласын дамыту жөніндегі Жол картасында көрініс тапты. Қазақстан Республикасы Ұлттық экономика министрлігі Статистика комитетінің деректері бойынша [158] 2021 жылға ірі қара мал басы 6,2 млн.басты, қой мен ешкі – 17,9 млн. басты, шошқа - 0,8 млн. басты, жылқы - 1,3 млн. басты, түйе - 0,17 млн. басты және барлық түрдегі құс - 37,8 млн. басты құрады.

**ҚОРЫТЫНДЫ**

Емдеу-алдын алу және физиологиялық әсер ететін микробиологиялық препараттарды антибиотиктерге және химиялық өсу стимуляторларына балама ретінде қолдануға болады. Бірақ, осы уақытқа дейін патологияның белгілі бір түрлерінде бактериялық терапияның тиімділік дәрежесі туралы жеткілікті айқындық жоқ. Бұл жағдай микробиологиялық препараттарды толық зерттеуді қажет етеді.

Қазіргі уақытта аралас этиологияның инфекцияларының саны артқаны белгілі. Бұл ішек инфекцияларына толық қатысты. Мысалы, колибактериоздық инфекциялар көбінесе сальмонеллез инфекциясымен және басқалармен бірге жүреді. Бұл құбылыс әсіресе жас ауылшаруашылық жануарлары мен құстарды бордақылау кезінде жиі кездеседі, мал шаруашылығына айтарлықтай экономикалық зиян келтіреді.

Жоғарыда аталған фактілерді ескере отырып, зерттеудің мақсаты ауылшаруашылық жануарларының ауруларына төзімділікті арттыру үшін сүт қышқылды және пропион қышқылды бактериялары (пробиотиктер) негізінде микробиологиялық емдік-алдын алу препарат жасау болды.

Емдік - алдын алу препараттың құрамына бактериялардың штамдарын таңдап алу үшін антагонистік белсенділікті, антибиотикке резистенттілігі және адгезивтік қабілеті бар биологиялық белсенді заттарды (В тобының витаминдері, гидролитикалық ферменттер) синтездеу қабілеті зерттелді.

Зерттеу объектісі ретінде сау жануарлардың асқазан-ішек жолынан бөлініп алынған сүт қышқылды бактерияларының 13 штамдары: *Lactobacillus plantarum 1, Lactobacillus brevis B-3, Lactobacillus cellobiosus 58н, Streptococcus lactis 43н, Streptococcus lactis 33Н, Lactobacillus casei 173а, Lactobacillus casei 7, Lactobacillus plantarum 1Н, Lactobacillus fermentum 50н, Lactobacillus acidophilus 11, Streptococcus Salivarius 20н, Streptococcus Lactis 48н, Streptococcus Salivarius 39н, Lactobacillus fermentum 15* және “Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы” ЖШС Микробтық препараттар зертханасының Микроағзалар коллекциясынан *Propionibacterium Shermanii 34* пропион қышқылды бактерияларының штаммы алынды.

Антагонистерді таңдап алу үшін тест-культуралар ретінде *Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Salmonella gallinarum, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Proteus vulgaris, Citrobacter sp., Edwardsiella sp., Yersinia sp., Escherichia coli* бактериялары алынды.

Зерттеу нәтижесінде антагонистік белсенділігі бойынша бактериялардың 4 штаммы, атап айтқанда *L. plantarum 1, L. fermentum 15, S. salivarius 20н* сүт қышқылды бактерияларының 3 штаммы және *P. shermanii 34* пропион қышқылды бактерияларының 1 штаммы таңдап алынды. Таңдап алынған бактериялардың морфологиялық және физиологиялық және химиялық қасиеттері зерттелді және олардың түрлері анықталды.

Зерттеуге алынған микроағзалар В5, В8, В12 дәрумендерінің биосинтез қабілетіне зерттелді. Инозит биосинтезінің (В8) ең жоғары белсенділігін *P. shermanii 34* (1,0 бірл./мг) көрсетті. Тәжірибеге басқа алынған микроағзалармен салыстырғанда бактериялардың төрт штаммы - *L. plantarum 1, S. salivarius 20н, L. fermentum 15, P. shermanii 34 -* осы дәруменді жоғары деңгейде синтездеді. В5 дәруменінің биосинтезіне (никотин қышқылына) бактериялардың 14 штамынан тек 5 штамм қабілетті болды, атап айтқанда *L. plantarum 1, L. casei 7, S. salivarius 20н, L. fermentum15, P. shermanii 34*. В12 дәруменінің (цианокобаламиннің) биосинтезіне ең үлкен қабілетін пропион қышқылды бактерияларының *P. shermanii 34* штаммы (2,78 бірл./мг) көрсетті. Сүт қышқылды бактерияларының үш штаммы - *L. plantarum 1, S. salivarius 20н, L. fermentum 15* цианокобаламинді 0,18-ден 0,51 бірл./мг мөлшерінде түзеді.

Таңдап алынған пробиотикалық микроағзалардың 4 штаммы, атап айтқанда *Lactobacillus plantarum 1, Streptococcus salivarius 20н, Lactobacillus fermentum 15, Propionibacterim shermanii 34* - В тобының витаминдерін (B5, B8, B12) және гидролитикалық ферменттерді (амилолитикалық және протеолитикалық) синтездейтін, жоғары микробқа қарсы белсенділікке ие.

Пробиотиктің құрамына бактерияларды қосу шарттарының бірі - адгезиялық белсенділіктің болуы. Бұл қоректік ортаның құрамына және өсіру уақытына байланысты. Бактериялардың 14 штаммын МПА қоректік ортасында өсірген кезде, ешқайсысы адгезиялық қасиетке ие болмады, бірақ бұл штаммдарды МРС ортасында өсіргенде адгезиялық қасиеті пайда болады. Бактерияларды бір тәулік өсіргеннен кейін, едәуір адгезивті қабілеттілікті *L. plantarum 1, L. fermentum 50н, S. salivarius 20н, L. fermentum 15, P. shermanii 34* штамдары және *L. plantarum 1, S. salivarius 20н, L. fermentum 15, P. shermanii 34* (адгезияның 4 дәрежесі) негізіндегі қауымдастық көрсетті. L. casei 173a бактерия штаммы адгезивтік белсенділікті көрсетпеді. Ал, қалған штаммдар, атап айтқанда *L. cellobiosus 58н, S. lactis 43н, S. lactis 33Н, L. casei 7, L. plantarum 1Н, L. acidophilus 11, S. lactis 48н, S. salivarius 39н* үшінші белсенділік дәрежесіне ие болды. Екі күндік өсіруден кейін бактериялардың 11 штаммында адгезия қабілетінің төмендеуі байқалды. 3 штамм (*L. cellobiosus 58н, L. casei 173а, S. salivarius 39н*) адгезия белсенділік қабілетін көрсетпеді. Сонымен қатар, 3 штамм, атап айтқанда *L. plantarum 1, S. salivarius 20н, L. fermentum 15* штамдары және қауымдастық жоғары адгезиясын (4 дәрежесін) сақтап қалды. *P. shermanii 34* штамында адгезия дәрежесі 4-тен 3-ке төмендеді. 72 сағаттық өсіруден кейін 24 сағаттық өсірумен салыстырғанда адгезиялық белсенділіктің өзгеруі тәжірибеге алынған штамдарда байқалмады, *S. salivarius 20* штаммын қоспағанда, өйткені оның адгезиялық белсенділігі бір дәрежеге төмендеді.

Препаратты жасау үшін таңдап алынған пробиотикалық бактериялар жоғары адгезиялық қабілетке ие және антиинтерферон белсенділікке ие емес.

Пробиотиктің құрамына микроағзаларды таңдап алынған критерийлерінің бірі - ветеринарияда қолданылатын дәрілік препараттарға төзімділік болып табылады.

Бактериялардың барлық тексерілген штаммдары зерттеуге алынған он бір антибиотиктің сегізіне (диоксицилин гидрохлоридінен (30 мкг), тетрациклиннен (30 мкг) және гентамициннен (30 мкг) басқа), атап айтқанда 30 мкг ципрофлоксацинге, 30 мкг хлорамфениколға, 5 мкг офлоксацинге, 30 мкг цефтриаксонға, 30 мкг триметопримаға, 25 мкг котримоксазолға, 30 мкг канамицинге, 10 мкг стрептомицинге резистентті болып шықты. Зерттеуге алынған он бір антибиотиктің біреуіне ғана: гентамицинге микроағазалар қауымдастығы сезімтал болды, өсудің тежелу аймағы 10 мм болды. Осылайша, бактериялардың зерттелген штамдары бір немесе екі дәрілік препараттарғ сезімталдықты көрсете отырып, антибиотиктерге жеткілікті жоғары төзімділік көрсетті. Қауымдастық тек бір антибиотикке (гентамицинге) сезімталдықты көрсетті. Пробиотикалық микроағзалардың бірқатар дәрілік препараттарға төзімділігін ескере отырып, оларды антибиотикалық терапия кезінде асқазан-ішек жолдарының қалыпты микрофлорасын қалпына келтіру үшін қолдануға болады.

Пробиотик құрамына кіретін микроағзалар штамдарының қауіпсіздік класына зерттеулер жүргізілді. Зерттеу нәтижелері бойынша *L. plantarum 1, L. fermentum 15, S. salivarius 20н, P. shermanii 34* бактериялардың штамдары қауіптіліктің 4-класына жатады.

Микроағзалар қауымдастығының өндірістік және құнды қасиеттерін қоректік ортаның оңтайлы құрамын таңдау арқылы тұрақтандыру жүргізілді. Зерттеу нәтижесінде алынған мәліметтерге сәйкес, пробиотикалық микроағзаларды, атап айтқанда: *L. plantarum1, S. salivarius 20н, L. fermentum 15* сүт қышқылды және *P. shermanii 34* пропион қышқылды бактерияларды өсіру үшін, көміртегі көзі ретінде сахароза немесе глюкоза болатын және меласса қосылған бес пайыздық сүт сарысуы (1,5%) және ашытқы сығындысы (0,015-0,020 %) қосылған МRS қоректік ортасын ұсынуға болады.

Препараттың дайын формасын алу шарттары таңдап алынды. Микроағзаларды сублимациялық кептіру кезінде мынадай қорғаныш орталары пайдаланылды: 1) № 1 қорғаныш ортасы, құрамында ( % ): сірке қышқылды натрий - 2,5; лимон қышқылды натрий - 2,5; сахароза - 10,0; 2) № 2 қорғаныш ортасы, құрамында (%): - сахароза 8,0, желатин - 1,5, майсыздандырылған сүт - 5,0; 3) көк сүт – 5%; 4) сарысу – 5%; бақылау (қорғаныш компоненттерінсіз). Монокультуралардың да, олардың негізінде жасалған қауымдастықтардың да антагонистік белсенділігі лиофильді кептіру кезінде бастапқы деңгейде сақталады.

Осыған байланысты, зерттеу нәтижесінде лиофильді кептіру кезінде монокультуралар мен ассоциациялардың ең жақсы өміршеңдігі анықталды. Микроағзаларды сақтау үшін ең қолайлы №1 қорғаныш ортасы, оның құрамына (%) сірке қышқылды натрий - 2,5; лимон қышқылды натрий - 2,5; сахароза - 10,0 және №2 қорғаныш ортасы таңдалды, оның құрамына (%) сахароза 8,0; желатин - 1,5; майсыз сүт - 5,0 кіреді, бұл ретте бактериялардың титрі, сәйкесінше 6,0х1010 және 4,2х1010 КТБ/г құрады.

Кептірілген препараттардағы пробиотикалық бактериялардың және олардың қауымдастығын сақталуын анықтау кезінде, №2 қорғаныс ортасы (сахароза 8,0 %; желатин - 1,5%; майсыз сүт - 5,0%) ең қолайлы болып табылады.

Монокультуралардың (*L. plantarum1, S. salivarius 20н*, *L. fermentum 15* сүт қышқылды бактериялары және *P. shermanii 34* пропион қышқылды бактериялары) және олардың негізінде жасалған қауымдастықтың антагонистік белсенділігі лиофильді кептіру кезінде бастапқы деңгейде сақталады.

Препарат жаңа туған жануарларға – бұзауларға, қозыларға, құлындарға сыналды.

Сынақ жүргізу нәтижесінде пробиотикті алдын алу мақсатында қабылдаған бұзауларда, қозыларда, құлындарда ауру тіркелмегені анықталды. Диспепсиямен ауыратын, емдік мақсатта пробиотик қабылдаған бұзаулар мен құлындар 4-5 күн ішінде сауықты, қозылар 2-3 күн ішінде сауықты.

Тәжірибе нәтижелері сүт қышқылды және пропион қышқылды бактериялары негізінде жасалған пробиотикті пероральді қабылдаған кезде ауыл шаруашылық жануарларының жас төлдерінің ішек инфекцияларына қарсы тиімді емдік-профилактикалық құрал болып табылатынын көрсетеді. Бұл жағдайда ауру жануарларды емдеуде антибиотиктер мен басқа бактерияға қарсы препараттарды қолдану қажет емес, сонымен қатар буаз жануарларды вакцинациялау қажет емес.

Микробиологиялық препаратты ауыл шаруашылығы жануарларының төлдеріне кең өндірістік сынақтар жүргізу және ветеринариялық тәжірибеге енгізу үшін ұсынуға болады.

**ӨНДІРІСКЕ ҰСЫНЫС**

1. Жануарлардың асқазан-ішек жолдарына қарсы ветеринарияда қолданатын негізгі емдік препараттарға төзімді, биологиялық белсенді заттарды (В тобының дәрумендері және гидролитикалық ферменттер) түзетін қабілетімен сипатталатын, адгезивті қабілеті бар, *Lactobacillus plantarum 1, Lactobacillus fermentum 15, Streptococcus salivarius 20* сүт қышқылды және *Propionibacterim shermanii 34* пропион қышқылды бактериялар негізінде жасалған ауыл шаруашылық жануарларының ауруларына қарсы экологиялық таза препарат (пробиотик) жасалды

2. «Полилактовит» прбиотикалық препараты Алматы облысы Жаркент қаласында орналасқан «МСХ Ақбоз» шаруа қожалығында сынақтан өтіп, диарея белгілері бар жаңа туған бұзауларға, қозыларға, құлындарға емдік және профилактикалық тиімділігі расталды.

3. Микробиологиялық препаратты құрғақ түрінде алу технологиясы әзірленді.

**ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ**

1 Глушанова Н.А., Блинов А.И., Бахаев В.В. Об антагонизме пробиотическихлактобацилл // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2004, N № 6.- С.37-39.

2 Anadуn A., Martнnez-Larranaga M.R., Aranzazu-Martнnez M. Probiotics for animal nutrition in the European Union. Regulation and Safety Assessment. Regulatory Toxicology // Pharmacology. – 2006. – Vol. 12. – P. 91-95.

3 Гайдук А.Г., Хазиахметов Ф.С. ПробиотикВитафорт в рационах утят //  Птицеводство. - 2011. - № 12. - С. 27.

4 Gavrilova N.N., Ratnikova I.A. Test of therapeutic and preventive effectiveness of probiotic // Abstr. of International Conference «Probiotics and Prebiotics». – Koshica, Slavenia, 2011. – P. 87.

5 Gavrilova N.N., Ratnikova I.A., Melnikov V.G. Probiotic Lactovit-K for fighting against coccidiosis infectous-invasive diseases of poultry and diseases of honey bees// Abstr. Of ХХХIV of the Society for Microbial Ecology and Disease. – Yokohama,

6 Бобровская И.В., Неминущая Л.А., Еремец Н.К., Провоторова О.В., Лихашерстова С.В., Еремец В.И., Самуйленко  А.Я. Биотехнологии новых пробиотиков и синбиотических комплексов для сельскохозяйственных животных и птицы // Биотехнология: реальность и перспективы в сельском хозяйстве: мат. междунар. н.-п. конф. – Саратов, 2013. - С. 8-10.

7 Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Баякышова К., Каптагай Р.Ж., Утегенова Н.М., Ыбышева С.Д. Пути снижения заболеваемости бруцеллезом // Научный журнал «Альманах мировой науки». – 2018. - №1 (21).- С. 35-38.

8 Жумабеков Г.Ж. Охрана окружающей среды - Алматы., 2002-54 С.

9 Gavrilova N., Ratnikova I., Sadanov A., Melnikov V., Bayakyshova K., Chugai O. Development of a probiotic for treatment and prophylaxis of mixed Intestinal infections in young farm animals // Abstr. of 12th International Scientific Conference on Probiotics, Prebiotics, Gut Microbiota and Health, IPC. - Budapest, Hungary, 2018. - P. - 71-72.

10 Ратникова И.А., Гаврилова Н.Н., Баякышова К., Турлыбаева З.Ж., Утегенова Н.М., Кошелева Л.А., Беликова О.А. Оценка безопасности пробиотических микроорганизмов и препаратов // Сборник н. тр. «Актуальные проблемы развития современной науки и образования» М. -Ч1. - 2015. -С. 45-48.

11 Н.Н. Гаврилова, 1А.К. Саданов, И.А. Ратникова,Ж.Е. Сагидолдина. Испытание экологически чистого пробиотического препарата против диспепсии телят и ягнят// Известия НАН РК, сер. биол. и мед. – 2020. - № 4.

12 Gavrilova N. N., Ratnikova I. A., Bayakyshova K., Utegenova N.M., Kaptagai R. Zh. The effectiveness of dry probiotic in the treatment and prevention of salmonellosis // International Journal of Pharmaceutical Research. 2018. - Vol. 10, Issue 4. – C. 626-631.ISSN: 09752366

13 Мырзабаев, А.Б. Дала экожүйесі биоалуантүрлілігі: оқу құралы / А.Б. Мырзабаев.- Алматы: Эверо баспасы, 2014.- 109 б.

14 Баубеков С.Ж. Табиғатты қорғаудағы экология негіздері: оқулық/ С.Ж. Баубеков, С.Т. Дуйсенбаева.- Алматы: Эверо, 2015.- 181-194 б.

15 Демина Т. А. Экология, природопользование, охрана окружающей среды. М.: Аспект Пресс, 2008ж. 185 с.

16 Макконнелл, Р.Л. Қоршаған ортаны қорғау мәселелері: тұрақты болашаққа көзқарас [Мәтін]: оқулық / Р.Л. Макконнелл, Д.К. Абель; ағыл. тілінен ауд. Г.Б.Абиева, Г.Ж.Жомартова; ҚР Білім және ғылым м-трлігі.- 4-бас.- Алматы: Дәуір, 2017.- 320 б.

17 Ұлықпан, Қ. Жануарлар экологиясы [Мәтін]: 2-арнайы кітап: оқу құралы / Қ. Ұлықпан.- Алматы: Эпиграф, 2016.- 224 б.

18 Сәтімбеков, Р. Қазақстанда ерекше қорғалатын табиғи аумақтар және биоалуантүрлілік [Мәтін]: оқу құралы / Р. Сәтімбеков.- Алматы: Эверо, 2015.- 472 б.

19 Мейірбеков, А.Қ. Табиғатты пайдалану және оны қорғау негіздері: оқу құралы / А.Қ. Мейірбеков, Г.С. Оспанова.- Алматы: Эверо, 2015.- 151 б.

20 Бондаренко В.М., Чупринина Р.П., Воробьева М.А. Механизм действия пробиотических препаратов // Биопрепараты. - 2003. - № 3. - С. 2-5.

21 Тулемисова Ж.К. Микробиологические основы создания и использования биопрепаратов пробиотического действия. Докт. диссерт. –Алматы: -2003. –210с.

22 Gavrilova N. N., Sadanov A. K., Seitbattalova A. I., Bayakyshova K., Kaptagai R. Zh. Selecting active strains of lactic acid bacteria antagonistic to the pathogens of brucellosis // Annals of Agri Bio Research. 2019 -24 (2) - pp. 255-259.ISSN: 09719660

23 Сагидолдина Ж.Е., Ратникова И.А., Ерекеева С.Ж., Байжүніс М.Ж.Актуaльность применение пробиотиков в животноводстве // Материалы тезисов Владимир

24 Ratnikova I.A., Gavrilova N.N., Sagidoldina Zh.E. Creation of a probiotic of a broad spectrum of activity on the basis of lactic acid and propioni acid bacteria for veterinary medicine // ИзвестияНАНРК, сер. биол. имед. – 2019. – № 5. – С. 17-23.

25 Н.Н. Гаврилова, 1А.К. Саданов, Г.К. Таубекова, И.А. Ратникова,Ж.Е. Сагидолдина. Пробиотик против смешанной кишечной инфекции молодняка сельскохозяйственных животных // Актуальная биотехнология.- 2019. - №3(30). - С. 268-270.

26 Пименов, Н.В Определение доброкачественности и биологической ценности мяса телят при лечении эшерихиоза / Н.В. Пименов, Ю.В. Петрова, Э.У. Шихбабаев // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. –2017. – N 2. – С. 16-19.

27 Дорушина В.В., Морозова Т.И. Характеристика культур, выделенных от больной и павшей птицы в неблагополучных по сальмонеллезу и колибактериозу птицехозяйствах// Сб. науч. тр. – Ленингр. Вет. Ин-т. – 1990.- С. 21-22.

28 Субботин, В.В. Сальмонеллёзы – актуальная проблема ветеринарной медицины / В.В. Субботин, М.Н. Лощинин, Н.А. Соколова, С.А. Коломьщев // Журнал «Ветеринария и кормление». – 2013. – No 4. – С. 59-61.

29 Аблов А.М., Анганова Е.В., Анганова Е.В., Батомункуев А.С., Трофимов И.Г. Заболеваемость сальмонеллезом сельскохозяйственных животных на территории иркутской области // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2-11. – С. 2381-2384.

30 Каврук, Л.С. Тесты, критерии и методы ускоренной санитарнобактериологической оценки репродукторных помещений животноводческих ферм и пути оптимизации в них микробиоценоза: автореф. дис. д-ра вет. наук. – М.: ВНИИВСГЭ, 1994. – 43 с.

31 Сидоров, М. А. Основы профилактики желудочно-кишечных заболеваний новорожденных животных / М. А. Сидоров, В. В. Субботин // Ветеринария. – 1998. – № 1. – С. 3-6.

32 Макаров, В. В. Ветеринарная эпидемиология распространенных инфекций: состояние и тенденции риска / В. В. Макаров и др.// Ветеринарная патология. – 2009. – № 1 (28). – С. 15-20.

33 Макаров, В. В. Факторные болезни / В. В. Макаров// Российский ветеринарный журнал. – 2017. – № 4. – С. 22-27.

34 Пирожков, М. К. Диагностика, специфическая профилактика и лечение при бактериальных болезнях животных / М. К. Пирожков, С. В. Ленев, Е. В. Викторова, С. А. Стрельченко, Л. И. Тихонов, О. Д. Скляров// Ветеринария. – 2011. – № 1. – С. 24-28.

35 Сидорчук, А.А. Современные представления о зоонозах/ А.А. Сидорчук // Российский ветеринарный журнал Сельскохозяйственные животные. – 2012. – № 4. – С.7-11.

36 Ленченко, Е. М. Характеристика токсигенности энтеробактерий, выделенных при желудочно-кишечных болезнях сельскохозяйственных животных / Е. М. Ленченко, Е. А. Мансурова, А. В. Моторыгин // Сельскохозяйственная биология. – 2014. – № 2. – С. 94-104.

37 Ленченко, Е. М. Оценка эффективности схем бактериологического исследования на наличие сальмонелл / Е. М. Ленченко, Кхай Фан Ван, Ю. А. Ватников // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2017. – № 4. – С. 13-15.

38 Субботин, В.В. Сальмонеллёзы – актуальная проблема ветеринарной медицины / В.В.Субботин, М.Н. Лощинин, Н.А.Соколова, С.А.Коломьщев // Журнал «Ветеринария и кормление». – 2013. – №4. – С.59-61.

39 Шахов, А.Г. Иммунный статус белых крыс при заражении Salmonella cholerae suis на фоне подострого т-2 токсикоза / А.Г. Шахов, Л.Ю. Сашнина, Ю.Н. Масьянов, Г.А. Вострилова и соавт. //Сельскохозяйственная биология, 2015. – Т. 50, № 2. – С. 245-254.

40 Джупина, С.И. Роль L-Формы бактерий в эпизоотическом процессе болезней продуктивных животных / С.И. Джупина // Ветеринарная патология. – 2016. – Т3, №57. – С. 5-11.

41 Маннапова, Р. Т. Влияние разных доз биологически активных продуктов пчеловодства на естественную резистентность животных / Р. Т. Маннапова, Ю. Н. Кутлин // Современные проблемы науки и образован. – 2016. – № 3. – С. 384.

42 Шадрова, Н.Б. Протеомические свойства изолятов бактерии рода Salmonella / Н.Б. Шадрова, О.В. Прунтова, Г.С. Скитович// Ветеринария сегодня. – 2016. – №2 (17) – с. 31–34.

43 Куликовский, А.В. Мониторинг сальмонеллезов в странах ЕС и Российской Федерации / А.В. Куликовский, А.Н. Панин // Ветеринария. – 2017. – №2. – С. 3-6.

44 Костенко, Ю.Г. Проблема пищевого сальмонеллеза и пути ее решения / Ю.Г. Костенко, М.В. Храмов, А.Д. Давлеев // Ветеринария. – 2016. №2. – С.9-12.

45 Yen T.T. Quantification, Serovars, and Antibiotic Resistance of Salmonella Isolated from Retail Raw Chicken Meat in Vietnam / Ta Thi Yen, Nguyen Thanh Trung, To Bich Phuong, Pham Xuan Da, Le Thi Hong Hao, Nguyen Thi Giang, Walid Q. Alali, Isabel Walls, Michael P. Doyle // Journal of Food Protection. – 2014. – Vol. 77. – No. 1. – P. 57-66.

46 Виткова, О.Н. Изучение антибитикорезистентности сальмонелл, выделенных от животных и из пищевых продуктов животного происхождения на территории Российской Федерации / О.Н. Виткова, О.Е. Иванова, С.Б. Базарбаев, В. И. Белоусов // Ветеринария Кубани. – 2015. – No 2 – С. 11-15.

47 Zengmin M. Prevalence and Antimicrobial Resistance of Salmonella Isolates Recovered from Retail Pork in Major Village Markets in Tai'an Region, China / M. Zengmin, L. Song, K. Qin, Z. Yufa // Journal of Food Protection. – 2017. – Vol. 80(10) – Р. 1635-1640.

48 Moe A.Z. Prevalence and Antimicrobial Resistance of Salmonella Isolates from Chicken Carcasses in Retail Markets in Yangon, Myanmar / Aung Zaw Moe, Peter Paulsen, Duangporn Pichpol, Reinhard Fries, Herlinde Irsigler, Maximilian P.O Baumann, Kyaw Naing Oo // Journal of Food Protection. – 2017. – Vol. 80 (6). – P. 947- 951.

49 Анганова, Е.В. Проблема антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных болезней животных и птиц / Е.В. Анганова, А.М. Аблов, А.С. Батомункуев, А.А. Плиска // Вестник АПК Ставрополья. – 2017. – No2 (28). – С. 55-58.

50 Zhang P. Surveillance of antimicrobial resistance among Escherichia coli from chicken and swine, China, 2008–2015 / Zhang P, Shen Z, Zhang C, Song L, Wang B, Shang J, Yue X, Qu Z, Li X, Wu L, Zheng Y, Aditya A, Wang Y, Xu S, Wu C // Veterinary Microbiology. – 2017. – Vol. 203. – P. 49-55.

51 Заугольникова М.А., Вистовская В.П. Выявление антибиотиков в молоке методом иммуноферментного анализа // Сборник научных статей международной конференции. Алтайский государственный университет. – 2015. – С. 1584–1587.

52 Леонтьева, И. Витабациллин для сохранения здоровья новорожденных телят / И. Леонтьева // Ветеринария сельскохозяйственных животных. - 2012. - № 6. - С. 55-57.

53 Абдуллаева Л.В. Контроль показателей безопасности молока и молочной продукции // Молочная промышленность, 2013. – № 9. – С. 53–54;

54 Каня И.П. Антибиотики в молоке//Современные научные исследования: теория, методология, практика. – 2014. – Т. 1. – № 4. – С. 290–297.

55 Карычев Р. Современные методики определения антибиотиков в молоке // Переработка молока. – 2011. – № 3 (137). – С. 16–17;

56 Гинзбург О. Современные методики определения антибиотиков в молоке // Молочная промышленность. –2012. –№ 2. – С. 50–51).

57 Игнатенко А.В. Методы определения остаточных количеств антибиотиков и ингибирующих веществ в молоке // Труды Белорусского государственного технологического университета. Серия 4: Химия, технология органических веществ и биотехнология. – 2012. – Т. 1. – №. 4. – С 75–9;

58 Буркин М.А., Гальвидис И.А. Мониторинговое исследование контаминации молока антибиотиками с помощью иммуноферментного анализа // Молекулярная медицина, 2010. – № 4. – С. 47–51;

59 Гераймович О.А., Малинина З.Ю. Систематизация стандартизованных методов определения ингибирующих веществ и антибиотиков в молоке и молочных продуктах // Молочная промышленность, 2009. –№ 9. –С. 44–5;

60 Determination of Residues in Milk by Enzyme–Linked Immunosorbent Assay: Improvement by Biotin-Streptavidin-Amplified System / Li Wang, Yan Zhang, Xiang Gao, Zhenjuan Duan, Shuo Wang // Journal of agricultural and food chemistry. – 2010. – Vol. 58. – № 6. – P. 3265–3270.

61 Чернышева В.В., Чернышева И.В. Опасные контаминанты в сырье для производства сырокопченых колбас // Наука и образование: современные тренды. – 2014. – № 5 (5). – С. 252–264.

62 Воронежцева О.В., Еремин С.А., Ермолаева Т.Н. Определение аминогликозидных антибиотиков в пищевых продуктах методом поляризационного флуоресцентного иммуноанализа // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. –2009. –№ 2. – С. 11–7.

63 Капитонова Е.А., Гласкович М.А., Кузьменко П.М., Гласкович С.А., Соболев Б.Н. Современное состояние и проблемы применения антибиотиков в сельском хозяйстве // Ученые записки учреждения образования "Витебская ордена "Знак почета" государственная академия ветеринарной медицины". – 2011. Т. 47. – № 2–1. – С. 284–288;

64 Гласкович М.А. Как обойтись без кормовых антибиотиков? / М. А. Гласкович, Л. В. Шульга // Первые Международные Беккеровские чтения: сборник научных трудов по материалам научно–практической конференции, Волгоград, 27–29 мая 2010 г. // Волгоградский государственный университет. – Волгоград, 2010. – Ч. 2 – С. 90 –92).

65 Буркин М.А., Кононенко Г.П., Буркин А.А. Методы санитарного контроля животноводческой продукции. Иммуноферментный анализ левомицетина. // Сельскохозяйственная биология, 2012. – № 4. – С. 113–119.

66 Донкова Н.В. Оценка остаточного количества антибиотиков тетрациклиновой группы в мясе, субпродуктах и яйцах птиц в условиях экспериментальной лекарственной интоксикации // Сибирскийвестник сельскохозяйственной науки. – 2005. – № 2. – С. 58–63.;

67 Кальницкая О.И. Ветеринарно–санитарный контроль остаточных количеств антибиотиков в сырье и продуктах животного происхождения. Диссертация на соискание ученой степени доктораветеринарных наук. – Москва, 2008. – 343 с.

68 Донкова Н.В. Оценка остаточного количества антибиотиков тетрациклиновой группы в мясе, субпродуктах и яйцах птиц в условиях экспериментальной лекарственной интоксикации // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2005. – № 2. – С. 58–63, 2012;

69 Клетикова Л.В., Бессарабов Б.Ф., Козлов А.Б. Эколого–гигиенические аспекты применения антибиотиков // Научный поиск. – 2013. – № 2. – С. 36–39.

70 Донкова Н.В. Контаминация антибиотиками птицепродукции в условиях экспиремента // Вестник Омского государственного аграрного университета. – 2012. – № 4 (8). – С. 74–78.

71 Капитонова Е.А., Гласкович М.А., Кузьменко П.М., Гласкович С.А., Соболев Б.Н. Современное состояние и проблемы применения антибиотиков в сельском хозяйстве // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2011. Т. 47. – № 2–1. – С. 284–288.

72 Комаров и др., 2007; Капитонова и др., 2011.

73 Азибекян А.С., Курысько В.А., Заичко Г.Н. Антибиотики в нашей пище // Успехи в химии и химической технологии. – 2013. – Т. 27. – № 5 (145). – С. 123–126;

74 Клетикова Л.В., Бессарабов Б.Ф., Козлов А.Б. Эколого–гигиенические аспекты применения антибиотиков // Научный поиск. – 2013. – № 2. – С. 36–39.

75 Dibner J.J., Richards J.D. Antibiotic growth promoters in agriculture: History and mode of action // Poult. Sci. 84. – 2005. – Р. 634–643.

76 Калинин М.Н., Грибанов Е.Н., Оскотская Э.Р. Скрининг некоторых продуктов животного происхождения на содержание остаточных количеств левомицетина // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. –2012. –№6 (50). –С. 93–5

77 Белюстова К.О., Соколова Л.И. Определение содержания левомецитина в пищевых продуктах с различной массовой долей жира. // Техника и технология пищевых производств. – 2011. – Т. 3. – № 22. – С. 107–111;

78 Бутко М.П., Посконная Т.Ф. Определение левомицетина в продуктах животного происхождения иммуноферментным анализом // Российский журнал «Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии». –2015. –№ 2 (14). – С. 9–5.

79 Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Пшеничникова Е.О., Нахиева Э.А. Разработка методики определения хлорамфеникола в мясных продуктах. // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 4. – С. 82–90.

80. Bilandzic N., Varenina I., Solomun Kolanovic B. Control of chloramphenicol in samples of meat, meat products and fish // MESO: The first Croatian meat journal. – 2011. – Vol.13. – № 3. – P. 192–196.

81 Белюстова К.О., Соколова Л.И. Определение содержания левомецитина в пищевых продуктах с различной массовой долей жира. // Техника и технология пищевых производств. – 2011. – Т. 3. – № 22. – С. 107–111.

82 Буркин М.А., Кононенко Г.П., Буркин А.А. Методы санитарного контроля животноводческой продукции. Иммуноферментный анализ левомицетина. // Сельскохозяйственная биология, 2012. – № 4. – С. 113–119.

83 Шульга Н.Н., Шульга И.С., Плавщак Л.П. К проблеме антибиотиков в продуктах животноводства // Дальневосточный аграрный вестник. – 2017. - №4(44). – С. 150-156.

84 Симджи Ш., Дул Р., Козлов Р.С. Рациональное применение антибиотиков в животноводстве и ветеринарии // Клиническая микробиологическая антимикробная химиотерапия – 2016. – Т. 18. - № 3. – С. 186-190.

85 Симджи Ш., Дул Р., Козлов Р.С. Рациональное применение антибиотиков в животноводстве и ветеринарии // Клиническая микробиологическая антимикробная химиотерапия – 2016. – Т. 18. - № 3. – С. 186-190.

86 Ефимов А.А., Щербаков Г.Г., Ширяев Г.Г. Клинико-гематологические и ферментативные исследования у здоровой и больной диспепсии телят // Сб. науч.тр. Ленинградского вет. ин-та. - 1990. - Т. 62. - С. 31-34.

87 Сидоров М.А., Субботин В.В. Основы профилактики желудочно-кишечных заболеваний новорожденных животных // Ветеринария. - 1998. - № 1. - С. 3-6.

88 Субботин В.В., Сидоров М.А Профилактика желудочно-кишечных болезней новорожденных животных с симтомокомплексом диареи // Ветеринария. - 2001. - № 4. - С. 3-7.

89 Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков // Микробиол. журн. - 1998. - №4. - С. 107-111.

90 Сидоров М.А., Субботин В.В. Нормальная микрофлора животных и ее коррекция пробиотиками // Ветеринария. - 2000. - № 11.-С. 17-22.

91 Ушакова Н.А., Некрасов Р.В., Правдин В.Г., Кравцова Л.З., Бобровская О.И., Павлов Д.С. Новое поколение пробиотических препаратов кормового назначения // Фундаментальные исследования. - 2012. - №1.- С. 184-192.

92 Левахин В.И.  и др. Пробиотики в животноводстве // Вестник  мясного  скотоводства. - 2013. -  Т. 1, № 79. - С. 7-10.

93 Некрасов  В.Р.  Пробиотик  нового  поколения  в  кормлении  коров // Достижения  науки  и  техники  АПК. - 2013. - №  3. - С. 38-40.

94 Hunter J.O., Madden J.A. A review of the role of the gut microflora in irritable bovel syndrome and the effects of probiotics // Br. J. Nutr. - 2002. - Vol. 88 - P. 67-72.

95 [https HYPERLINK "https://vet174.ru/kormlenie/pitatelnost\_kormov/rol-vitaminov"](file:///C:\Users\User\Downloads\https%20HYPERLINK%20%22https:\vet174.ru\kormlenie\pitatelnost_kormov\rol-vitaminov%22)

96 Бочаренко В.А. Значение витаминов в кормлении животных: автореф. – Харьков, 2007. – 22 с.

97 Шалатонов И.С. Факторы, влияющие на обеспеченность жвачных животных витаминами // Зоотехния. - №6. - 2004.

98 Онищенко Г.Г, Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии. - М.: Изд-во Наука, 2002. – 118 с.

99 Anadуn A., Martнnez-Larranaga M.R., Aranzazu-Martнnez M. Probiotics for animal nutrition in the European Union. Regulation and Safety Assessment. Regulatory Toxicology // Pharmacology. – 2006. – Vol. 12. – P. 91-95.

100 Овсянников Ю.С., Г.И. Тихонов, О.В. Голунова Пробиотики в ветеринарии //  Ветеринарная  медицина. - 2009. - №  1-2. - С. 66-68.

101 Гайдук А.Г., Хазиахметов Ф.С. Пробиотик Витафорт в рационах утят //  Птицеводство. - 2011. - № 12. - С. 27.

102 Бобровская И.В., Неминущая Л.А., Еремец Н.К., Провоторова О.В.,  Лихашерстова С.В., Еремец В.И., Самуйленко  А.Я. Биотехнологии новых пробиотиков и синбиотических комплексов для сельскохозяйственных животных и птицы // Биотехнология: реальность и перспективы в сельском хозяйстве: мат. междунар. н..-п. конф. – Саратов, 2013. - С. 8-10.

103 Гаврилова Н.Н., Лукашева Л.М., Лукашева Л. М., Илялетдинов А. Н., Егизбаева Х.И., Утепбергенов Б. К. Рахимбердина Р. М. Способ профилактики и лечения колибактериоза птиц.// Патент РК № 2048810, опубл. 27.11.1995.

104 Егизбаева Х.И., Гаврилова Н.Н., Лукашева Л.М., Ларин С.А. Рекомендации по борьбе с ассоциативными инфекционно-инвазионными заболеваниями птиц. Алматы, 2000. – 11с.

105 Gavrilova N.N., Ratnikova I.A. Test of therapeutic and preventive effectiveness of probiotic // Abstr. of International Conference «Probiotics and Prebiotics». – Koshica, Slavenia, 2011. – P. 87.

106 Gavrilova N.N., Ratnikova I.A., Melnikov V.G. Probiotic Lactovit-K for fighting against coccidiosis infectous-invasive diseases of poultry and diseases of honey bees// Abstr. of ХХХIV of the Society for Microbial Ecology and Disease. – Yokohama, Japan, 2011. – Р. 33.

107 Ратникова И.А. Антагонизм молочнокислых бактерий в отношении возбудителей инфекционных заболеваний медоносных пчел // Вестник сельскохозяйственной науки Казахстана. – 2002. – № 9. – С. 19-21.

108 Предварительный пат. 13768 РК. Средство для лечения и профилактики американского гнильца пчел / Гаврилова Н.Н., Керимбаев А., Ратникова И.А., Батырова К.И.; опубл. 09.08.2002, Бюл. №12. – 2 с.

109 Гаврилова Н.Н, Ратникова И.А., Баякышова К., Захаренко Л.И. Создание ассоциации из молочнокислых и пропионовокислых бактерий, активной в отношении колибактериоза и сальмонеллеза// Биотехнология.-2005. - №2. - С.26-32.

110 Гаврилова Н.Н., Березин В.Э., Ратникова И.А., Кадырбаев. Средство для профилактики болезни Ньюкасла// Пред. патент № РК, №2005/0254.1; Заяв. 24.02.2005; Приоритет 24.02.2005(Казахстан).

111 Ратникова И.А., Гаврилова Н.Н., Треножникова Л.П, Баякышова К. Хасенова А.Х. Устойчивость к желчи молочнокислых, пропионовокислых, бактерий и их ассоциаций, адаптированных к низкому значению рН // Вестник Каз. гос.университета им. Аль-Фараби.- 2012.- №4.(56). - С. 94-97.

112 Ratnikova I.A., Gavrilova N.N., Sadanov A.K., Bayakyshova K., Turlybayeva Z.Zh. Study of the effect of probiotic microorganisms and their associations on the cellular immunity and morphological composition of the blood of rabbits// Theses of International Scientific Conference on “Probiotics and Prebiotics – IPC 2016”. –P.113-114.

113 Ратникова И.А., Саданов А.К., Баякышова К. Изучение возможности переноса гена резистентности у пробиотических бактерий//Сборник научных трудов по материалам научно-практической конференции «Развитие науки и образования в современном мире».- М.-2014.-Ч1.- С. 79-81.

114 Ратникова И.А., Гаврилова Н.Н., Баякышова К., Турлыбаева З.Ж., Утегенова Н.М., Кошелева Л.А., Беликова О.А. Оценка безопасности пробиотических микроорганизмов и препаратов// Сб.н. тр. «Актуальные проблемы развития современной науки и образования». Ч1.- М. -2015.- С. 45-48.

115 Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Баякышова К., Турлыбаева Т.Ж., Кошелева Л.А., Камзаева А.С. Пути увеличения антагонистической активности у пробиотических бактерий при профилактике и лечении дисбактериозов различной этиологии // Микробиология жене вирусол. - №3. – 2015. – С. 24-35.

116 Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Баякышова К., Турлыбаева З.Ж., Утегенова Н.М., Кошелева Л.А., Беликова А.О. Повышение антагонистической активности производственных штаммов молочнокислых бактерий // Микробиология және вирусология. - 2016. – № 2. – С. 80-104.

117 Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Баякышова К., Турлыбаева З.Ж., Беликова А.О., Кошелева Л.А., Камзаева А.С. Подбор условий получения сухого препарата пробиотика против смешанной кишечной инфекции для ветеринарии // Микробиология жене вирусология. - №2. – 2015. –№ 2(9). - С. 55-62.

118 Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Баякышова К., Турлыбаева З.Ж., Утегенова Н.М., Кошелева Л.А., Беликова А.О. Подбор условий культивирования ассоциаций из пробиотических бактерий широкого спектра антимикробного действия // Микробиология және вирусология. - 2016. – № 3. – С. 55-62.

119 Narbayeva D., Myrzabekov Zh., Ratnikova I., Gavrilova N., Barakhov B., Tanbayeva G. Comparative Assessment of the Feasibility of Some Probiotic Cultures as a Means for Sanitization of Cows´ Udders // Biology and Medicine. – 2016, 8:7 DOI 10.4172/0974-8369.1000345.

120 Субботин В.А., Н.В. Данилевская. Опыт применения пробиотика лактобифадол в различных отраслях животноводства и в птицеводствев // Эффективное животноводство, No 4 (62), 2009, стр. 40-41.

121 Пышманцева, Н.А. Об эффективности максимально раннего применения пробиотиков у цыплят яичных пород / Н.А. Пышманцева, А.Е. Чиков, Д.В. Осепчук, Н.П. Ковехова // Проблемы биологии продуктивных животных. - 2011. - № 1. - С. 93-99.

122 Пышманцева, Н.А. Влияние пробиотика «Бацелл» в рационах молодняка кур-несушек на переваримость питательных веществ корма /Н.А. Пышманцева, И.Р. Тлецерук, Н.П. Ковехова, З.В. Псхациева // Известия Горского государственного аграрного университета. - 2011. - Т. 48. - № 2. - С. 90-92.

123 Шагалиев, Ф. Пробиотики в стартовых рационах телят /Ф. Шагалиев, Р. Сулейманов, И. Хуснутдинов // Животновод. России. - 2012. - № 9. - С. 60-61.

124 Некрасов, Р. Эффективность применения пробиотика Лактоамиловорина в кормлении телят / Р. Некрасов, Н. Анисова, М. Чабаев, О. Павлюченкова, М. Карташов, // Молочное и мясное скотоводство. - 2012. - № 6. - С. 19-21.

125 Псхациева, З.В. Минеральные вещества и пробиотики: совместное применение / З.В. Псхациева // Международный научно-исследовательский журнал. - 2014. - № 4-1 (23). - С. 94-96.

126 Р.Б. Темираев, В.В. Тедтова, З.Т. Баева, Л.Р. Мосесян / Устойчивое развитие горных территорий. – 2011. – №1 (7). – С. 97-104.

127 Тедтова, В.В. Формирование продуктивных качеств сельскохозяйственных животных и птицы при повышении биологической полноценности кормления / В.В. Тедтова // Автореферат диссертации д.с.-х.н. – Владикавказ, 2012. – 46 с.

128 А. Башаров, Ф. Хазиахметов // Ветеринария сельскохозяйственных животных. - 2012. - № 1. - С. 54-55.

129 Воробьев, А. В. Комплексное лечение диспепсии телят с использованием биологических препаратов / А. В. Воробьев, А. П. Жуков, Е. Б. Шарафутдинова // Известия Оренбургского государственного аграрного

университета. - 2014. - № 1 (45), ч. 1. - С. 73-76.

130 Воробьев, А.В. Использование комплексного пробиотического препарата в профилактике и лечении болезней желудочно-кишечного тракта телят / А.В. Воробьев, А.И. Фадеев, А.В. Савинков, Н.С. Титов, О.О. Датченко, // <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/pages/2004/121.htm>, 2015.

131 Иваненко О., Зухрабов М., Грачева О. // Ветеринария сельскохозяйственных животных. - 2014. - № 2. - С. 37-40.

132 Петраков, Е. С. Оптимальная дозировка препарата пробиотических лактобацилл для телят / Е. С. Петраков, Н. С. Петракова // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. - 2013. - № 6 (44), ч. 1. - С. 116-119.

133 Порваткин, И. В. Влияние Олина на белковый обмен у телят /И. В. Порваткин, Л.Ю. Топурия // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. - 2011. - № 4 (32). - Ч. 2. - С. 315-317.

134 Санданов, Ч.М. Лечение гастроэнтерита телят пробиотиком Сахабактисубтил / Ч.М. Санданов, Е.Н. Митыпова // Вестник Бурятского государственного университета. - 2012. - Спец. вып. - С. 145-147.

135 Использование пробиотика Виафорт в рационах телят, поросят и ягнят /Ф.С. Хазиахметов, Г.О. Нугуманов, А.А. Камильянов // Российский электронный научный журнал Башкирского Государственного Аграрного Университета. – Уфа, 2013 - 2308-9644http://journal.bsau.ru/directions/03-00-00-biological-sciences/index.php?ELEMENT\_ID=207.

136 Берги қысқаша анықтағышы / Г.А. Заварзина басылымында – М.: Мир, 1990. - 495 с., Bergey,smanual of determinative bacteriology // Co-Eds. R.E. Bachanan, M.E.Gibbons, Baltimore. – 19…. – 1268 p.)

137 Котлуков В.К. Пробиотики в клинической и амбулаторной практике педиатра. – Москва, 2014г. – 27с.

138 O’Sullivan D.J. Screening of intestinal microflora for effective probiotic bacteria// J. Ag. Food Chem. – 2001. – Vol. 49. – P.1751-1760.

139 Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Баякышова К., Ыбышева С.Д., Турлыбаева З.Ж. Increase of antagonistic activity of probiotic microorganisms by additivesinthe composition of the nutrien tmedium // Сборник научных трудов по материалам научно-практической конференции «Актуальные проблемы развития науки и образования». М. – 2014 - Ч.1. – С. 34-41.

140 Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Саданов А.К., Баякышова К. Влияние состава питательной среды на антагонистическую активность молочнокислых бактерий против возбудителей заболеваний сельскохозяйственных животных // Материалы VI международной научно-практической конференции «Биотехнология: взгляд в будущее». - Ставрополь, 2020. – С. 12.

141 Краткий определитель бактерий Берги /Под ред. Дж. Хоулта. – 1978. – 444 с.

142 Spano G. Characterization of Lactobacillus plantarum from wine must by PCR species-specific and RAPD-PCR / G. Spano, L. Beneduce, D. Tarantino [et al.]. // Letters in Applied Microbiology. – 2002. – Vol. 35. – P. 370–374.

143 Гизатулина С.С. и др. Изучение адгезивной способности грамотрицательных бактерий, выделенных от больных диареями // Сб. науч. тр. Кишечные инфекции у детей. - М., 1986. - С.106-110.

144 «Методическим рекомендациям к постановке исследований по оценке вирулентности штаммов продуцентов микроорганизмов, предназначенных для получения продуктов микробиологического синтеза» (М.,1982)

145 Методы общей бактериологии. – М: Мир. – 1983. – Т 3. – 263 с.

146 Методических указаний «По экспериментальному обоснованию ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды» (М,1993)

147 Биргер М.О. «Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования» (М.,1982).

148 Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях.- М.: Медицина.- 1975.- 296 с.

149 Han K. Rapid identification of Lactobacillus acidophilus by restriction analysis of the 16S–23S rRNA intergenic spacer region and flanking 23S rRNA gene / K. Han, Y. Kim, S. Choi [et al.]. // Biotechnology Letters. – 2005. – Vol. 27. – P. 1183–1188.

150 Mohania D. Molecular approaches for identification and characterization of lactic acid bacteria / D. Mohania, R. Nagpal, M. Kumar [et al.]. // Journal of Digestive Diseases. – 2008. – Vol. 9. – P. 190–198.

151 Sanger F., Niclein S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors // Proc Natl Acad Sci USA. - 1977. - Т. 74. - С. 5463-546.

152 Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М.: Изд-во МГУ, 1994. – 512 с.

153 Методических указаний «Постановка исследований для обоснования ПДК производственных штаммов и на основе готовых форм препаратов в воздухе рабочей зоны» (М.,1983)

154 Бобылев С.Н. Экономика природопользования: Учебник. – М.: ИНФРА – М, 2004 – XXVI, 501 с.

155 Ващенко И.М. Биологические основы сельского хозяйства: Учебник для вузов / Под общ. ред. проф. И.М. Ващенко. – Изд-во: Академия. - Москва, 2004.- 544 с.

156 Захваткин Ю.А. Основы общей и сельскохозяйственной экологии: Учебник для вузов / Под общ. ред. проф. Ю.А. Захваткина. - Издательство «Мир», 2003. - 360 с. 5. Кисленко В.Н. Общая и ветеринарная экология / Под общ. ред. проф. В.Н. Кисленко. - М.:Колосс, 2006. - 344 с.

157 Дудикова Г.Н., Чижаева А.В. Роль пробиотических препаратов в получении экологически безопасной животноводческой продукции в Казахстане // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 10-1. – С. 9-11

158 inform.kz <https://www.inform.kz/ru/chislennost-pogolov-ya-skota-i-pticy-uvelichilas-v-kazahstane_a3902886>