

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ В ВЕТЕРИНАРИИ.

К.б.н., доцент кафедры фармакологии МГАВМиБ,
Данилевская Н.В.

В последние годы в нашей стране и за рубежом в ветеринарии возрос интерес к пробиотическим препаратам. Это во многих случаях позволяет решить несколько задач:

- улучшить процессы пищеварения, обмен веществ, продуктивность животных;
- повысить экономические результаты производства;
- добиться экологической безопасности производимых продуктов.

Последний аспект весьма важен, так как данные о природе аллергических, онкологических и других заболеваний, способах поддержания качества жизни и долголетия населения привели к увеличению спроса в развитых странах на натуральное, функциональное питание. Востребованными становятся полноценные по биологическим качествам продукты животноводства. В нашей стране это особенно важно в связи с ухудшением показателей состояния здоровья населения, ростом стоимости медицинского обслуживания, а также числа лиц с пищевыми аллергическими реакциями, патологией печени, других органов. Современные методы лабораторной техники позволяют легко и быстро определить остаточные количества фармакологических препаратов, другие ингредиенты, маркеры генетически модифицированных компонентов. Качество продукта легко проверить. Торговые сети, перерабатывающие предприятия требуют соответствия продукта стандартам.

Применение пробиотиков в ветеринарии способствует восстановлению пищеварения, биологического статуса, иммунного ответа, повышают эффективность вакцинаций. Снижается заболеваемость, применение фармакологических обработок и связанные с ними материальные издержки. Продукт становится конкурентоспособным как по качеству, так и по цене.

В настоящее время на ветеринарном рынке предлагается много препаратов, которые рекламируют как пробиотики. Они различны по составу, качеству, фармакологической направленности действия, показаниям к применению. В некоторых случаях пробиотики не соответствуют заявленным производителем свойствам. Иногда к отсутствию эффекта приводит неправильное применение. Это часто дискредитирует не только тот пробиотик, с которым работали в конкретном случае, но и все направление. На некоторых вопросах, которые важны для практикующего врача, мы хотели бы остановиться.

Что такое пробиотики, пребиотики, синбиотики?

Пробиотики – препараты, которые содержат живые микроорганизмы, относящиеся к нормальной, физиологически и эволюционно обоснованной флоре кишечного тракта, и положительно влияют на организм хозяина.

Пребиотики – субстраты, стимулирующие естественную микрофлору. Это большая группа веществ, которые в норме поступают животным и птице в составе рациона. Они не перевариваются и не всасываются в желудке и тонком отделе кишечника, поступают в толстый отдел кишечника, где используются в качестве питательной среды для нормальной

микрофлоры. В первые дни после рождения у млекопитающих основным пребиотическим субстратом является лактулоза. Она в необходимом количестве образуется из лактозы, входящей в состав молока. С началом использования в качестве прикорма других продуктов субстратом, способствующим росту нормальной микрофлоры, становятся элементы клеточных оболочек растений, свеклы, моркови, пектины, отруби и т.д. Пищевые волокна выполняют и другие важные функции: нормализуют моторику, предотвращают запоры, адсорбируют токсины и т.д.

Синбиотики – рациональная комбинация пробиотика и пребиотика. ЛАКТОБИФАДОЛ, который широко используется продуктивным животным и птице, относится к этой группе. В нем вместе с живыми бактериями содержатся элементы культуральной среды (в т.ч. витамины, микроэлементы), необходимые для быстрого размножения микроорганизмов. Пребиотическое действие усилено пищевыми волокнами отрубей.

Следует отметить, что многие авторы не различают термины пробиотики, пребиотики, синбиотики. Они рекламируют как пробиотики препараты, состоящие из отдельных структур клеток микробного происхождения, метаболиты, органические кислоты, а также соединения любой природы, способствующие качественному и количественному восстановлению нормальной микрофлоры. Поэтому, выбирая для использования тот или иной пробиотик, обязательно анализируйте его состав.

Препараты, представленные на Российском ветеринарном рынке и продаваемые как пробиотики, можно разделить на несколько основных групп.

Дрожжи и продукты их жизнедеятельности.

Под разными коммерческими названиями продаются в больших объемах многими зарубежными и отечественными фирмами как пробиотики.

Свойства: источник легко усвояемого полноценного по составу микробного белка, витаминов. Имеют очень низкую себестоимость при производстве. Нет необходимости сохранять живые микроорганизмы, поэтому препараты можно вводить в состав кормов, подвергающихся термической обработке и гранулированию.

Фармакологическое действие.

- Повышают уровень переваримого белка и витаминов в составе рациона, стимулируя рост и продуктивность животных.
- Не способны колонизировать (заселять) кишечник, при прекращении назначения препаратов эффект исчезает сразу.
- Не восстанавливают нормальную микрофлору ЖКТ. Не являются антагонистами патогенной и условно-патогенной микрофлоры, не вытесняют её. Не влияют на колонизационную резистентность, не устраняют дисбактериозы.
- Включают большое количество нуклеиновых кислот, поэтому при использовании в больших количествах могут усилить нарушения пуринового обмена (отложения солей в суставах, мочекислый диатез у птицы).

Показания: в качестве источника легко переваримого белка и витаминов группы В.

Пробиотики, включающие споровые микроорганизмы, чаще *B.subtilis*.

Свойства: *B.subtillis* (сенная палочка) - аэроб, растет и размножается при доступе молекулярного кислорода. Широко распространен в окружающей среде, образует споры. Несмотря на то, что в тонком отделе кишечника низкий уровень кислорода, а в толстом отделе в норме свободного молекулярного кислорода нет, *B.subtillis* присутствует в фекалиях всех животных в больших количествах, так как в обычных условиях поступает с кормами. Относится к транзитным (проходящим с кормовыми массами) просветным микроорганизмам. Штаммы в составе пробиотических препаратов отбираются по выраженности антагонистических свойств к патогенной микрофлоре. Они продуцируют большое количество антибиотических и других веществ, подавляющих многие микроорганизмы. Количество антибиотиков, продуцируемых аэробными спорообразующими бактериями рода *Bacillus*, приближается к 200, а видом *B.subtilis* – около 70 (выделено и описано к настоящему времени). *B.subtillis* используют в промышленности при производстве антибиотиков класса полимиксины (с бактерицидным действием в отношении грамотрицательных бактерий).

Имеют выраженные ферментативные свойства, улучшают переваримость корма. Являются представителями гнилостной микрофлоры за счет ярко выраженных протеолитических свойств.

Фармакологическое действие.

- Часто рекомендуют вместо антибиотиков для вытеснения патогенных микроорганизмов. Это не всегда фармакологически корректно. Антагонистическая активность препаратов на основе *B.subtillis* отличается и зависит от свойств используемых штаммов продуцировать определенный спектр антибиотиков. Как и у синтетических антибиотиков, он не абсолютен. Препараты не стандартизируются по антимикробной активности, которая зависит от условий культивирования, питательной среды. Поэтому в производственных условиях часто получают переменный эффект (разная концентрация антибиотиков – трудно точно определить необходимую дозу). Иногда проявляется активность даже в отношении патогенных штаммов, которые утратили чувствительность к обычным антибиотикам. Если нет глубокого нарушения микробиоценоза и слизистой кишечника, то нормальная микрофлора может восстановиться после применения пробиотиков, содержащих *B.subtillis*, самопроизвольно. В некоторых случаях, иногда при длительном применении такие препараты сами могут провоцировать развитие дисбактериозов, привыкание и селекцию устойчивых патогенных штаммов, поражающих как кишечник, так и другие органы (легкие, суставы и т.д.).

- Используются как источник ферментов для улучшения переваримости корма. Активными продуцентами ферментов часто являются генетически модифицированные штаммы. По нашему мнению, с осторожностью следует относиться к препаратам, обладающим протеолитическими свойствами (особенно, если отмечены нарушения со стороны печени). Известно, что основоположник идеи об использовании живых микроорганизмов для восстановления пищеварения И.И. Мечников установил, что с возрастом в нижних отделах кишечника увеличивается число микроорганизмов с протеолитическими свойствами (то есть гнилостных). Они продуцируют азотсодержащие субстраты с токсическим эффектом. Именно такие микроорганизмы И.И.Мечников в 1907 г. предложил вытеснять с использованием транзиторно или постоянно обитающих в кишечнике живых молочнокислых бактерий.

Показания: с лечебной целью при диареях, как источник ферментов для улучшения использования корма.

Производители многих препаратов на основе *B.subtillis* заявляют, что их можно подвергать нагреванию и гранулированию. Следует иметь в виду, что при 100⁰ гибнет вегетативная форма любого микроорганизма, разрушаются все ферменты, продуцируемые микроорганизмом (они являются белками и при нагревании подвергаются коагуляции). Сохраняются при нагревании только споры. Но для этого необходимо, чтобы препарат был изготовлен с достаточным выходом спор (микроорганизм переходит при культивировании в форму споры при специально созданных неблагоприятных условиях, что возможно только при грамотной технологии производства). Так как *B.subtillis* по свойствам аэроб, условия в толстом отделе кишечника животных и птиц, где молекулярный кислород отсутствует, не являются для него оптимальными. Споры в составе гранулированного корма требуют для активизации достаточного времени. Это надо учитывать, например, если пассаж по кишечнику значительно увеличен в связи с диареей. Но высокую температуру при гранулировании хорошо выдерживают антибиотики, которые в большом количестве продуцирует *B.subtillis*. Известно, что в прошлом широко применяли кормовые антибиотики, где микроорганизм был убит нагреванием, а антибиотические продукты жизнедеятельности сохранялись. Они влияли на проницаемость клеток желудочно-кишечного тракта и, увеличивая ее, стимулируют прирост.

Тенденция культивировать внутри хозяйства споровые формы самостоятельно для применения животным может быть опасной, так как необходима работа квалифицированного микробиолога, способного к дифференциальной диагностике различных микроорганизмов. Есть микроорганизмы с похожей структурой вегетативной и споровой формы, но со свойствами патогенов.

Некоторые пробиотики на основе *B.subtillis* включают генетически модифицированные штаммы микроорганизмов. Использование генетически модифицированных микроорганизмов (ГММО), их интродукция в окружающую среду, в том числе и путем использования таких ГММО в составе пробиотических препаратов, должно быть крайне осторожным. Прежде всего, это связано с вопросами биобезопасности. Наиболее уязвимым звеном экосистемы при интродукции в нее ГММО считаются микробные ассоциации, в которых может происходить вытеснение т.н. «аборигенных» микроорганизмов интродуцируемым, а также возможно качественное видоизменение микробной ассоциации из-за неконтролируемой передачи гетерологичной генетической информации от ГММО к «аборигенным» микроорганизмам. Кишечный микробиоценоз – сложная экосистема, в состав которой входит более 400 видов микроорганизмов. Возможные изменения в этой ассоциации микроорганизмов при внесении в нее ГММО, последствия влияния такой измененной ассоциации на макроорганизм остаются фактически не изученными. Очевиден и тот факт, что ГММО из кишечника животных быстро попадают в окружающую среду и могут представлять потенциальную опасность и для других природных экосистем.

Исследования названных рисков должны основываться на строгих правилах и единых принципах. Такие принципы были сформулированы специальной комиссией Национальной академии наук США в 1989 году. (Field testing genetically modified organisms: framework for decisions. National research Council. – Washington D.C.: National Acad. Press, 1989). Основные из принципов – ГММО должны иметь минимальную выживаемость во внешней среде и иметь ограниченную способность к распространению. Вряд ли спорообразующие бактерии рода *Bacillus* можно отнести к микроорганизмам с малой выживаемостью во внешней среде.

В Российской Федерации в 1998 году был принят закон «О Государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» и создана Межведомственная комиссия по проблемам генно-инженерной деятельности, регламентирующая работы с рекомбинантными штаммами микроорганизмов (ГММО). При этом до настоящего времени нет ясного понимания того, как осуществлять испытания экологической безопасности ГММО и

контролировать эти испытания. Не конкретизированы и сами критерии безопасности, которые следует изучать.

Исходя из этого, пробиотические препараты на основе ГММО, которые были предложены для ветеринарной практики, до настоящего времени официально не зарегистрированы в стране. Имеется лишь разрешение для их широких производственных испытаний.

Пробиотики, восстанавливающие пристеночное пищеварение и колонизационную резистентность.

Свойства. В кишечнике человека, млекопитающих и птиц обитает более 400 видов различных микроорганизмов, которые выполняют различные функции. По численности и физиологической значимости преобладают бифидо- и лактобактерии. Лактобактерии являются факультативными анаэробами, бифидобактерии – анаэробами (размножаются без доступа кислорода). В норме они заселяют слои, прилежащие к клеткам ворсин в нижних отделах тонкого и толстого кишечника и, находясь там постоянно, участвуют в примембранном пищеварении. Создают колонизационную резистентность: закрепляясь на поверхности слизистой, препятствуют ее заселению патогенной и условно-патогенной флорой. Абсолютно безвредны. Поэтому штаммы этих или других не болезнетворных бактерий, выделенные от человека, животным не вредны, как не вредны для человека штаммы, выделенные от животных. Но «не вредны» не означает «полезны», или способны оказывать лечебный и профилактический эффект. Дело в том, что бифидо- и лактобактерии, так же как и другие микроорганизмы, не все одинаковы. Род бифидобактерий, например, объединяет 24 вида микроорганизмов. Род лактобактерий еще больше. Один виды обитают только у животных определенных видов, другие – у животных многих видов, третьи – у животных и человека, четвертые – только у человека. Соответственно, способность заселять кишечник у человека, животных или птиц различна. При селекции штаммов для пробиотиков учитывают эти и многие другие биологические свойства. Поэтому физиологическая активность и эффективность разных препаратов отличается и зависит от состава штаммов, технологии производства, способов сушки. Иногда в составе пробиотиков, регулирующих кишечное пищеварение, используют энтерококки, непатогенные эшерихии, другие микроорганизмы.

Фармакологическое действие.

- Для раннего заселения (с первых дней жизни) организма животных и птиц нормальной микрофлорой (стимуляция пищеварения, иммунитета, профилактика колибактериоза, сальмонеллеза, других инфекций, вызываемых патогенной и условно-патогенной микрофлорой).

- С лечебной целью. Пробиотики, включающие устойчивые к антибиотикам штаммы (в том числе ЛАКТОБИФАДОЛ), можно назначать одновременно с ними при инфекционных заболеваниях. Если штаммы, входящие в препарат, не устойчивы к антибиотикам, то его используют после антибиотикотерапии для восстановления нормальной микрофлоры. Антагонизм к патогенной флоре проявляется в разной степени за счет продукции органических кислот, перекисей, низкомолекулярных пептидов. При легких формах диареи иногда может быть достаточным применение пробиотика на фоне ограничения диеты без антибиотиков. Но в промышленном животноводстве и птицеводстве для профилактики распространения инфекции, на наш взгляд, необходима комбинация эффективного антибиотика и пробиотика.

- Для восстановления пищеварения при дисбактериозах различной природы, после кормовых отравлений, использования фармакологических препаратов (антибиотиков, антигельминтиков, кокцидиостатиков и т.д.).

- Способствуют повышению иммунитета, продуктивности животных и птицы.

Не устойчивы к высоким температурам, микроорганизмы погибают при гранулировании кормов.

Показания к применению.

- Становление нормобиоза в пищеварительном тракте после рождения.

- Профилактика и лечение кишечных инфекций, дисбактериозов.

- Стимуляция пищеварения, колонизационной резистентности, иммунитета, продуктивности.

- Восстановление нормальной пристеночной микрофлоры после применения фармакологических препаратов, вакцинаций, кормовых отравлений.

Пробиотики - неотъемлемый компонент при организации фармакологического обеспечения в условиях промышленного животноводства и птицеводства.

В настоящее время в России функционируют современные предприятия, которые используют новейшие технологии. Одновременно восстанавливаются производства с более старым, приобретенным в прошлом оборудованием и технологиями. Однако во всех случаях отмечается действие факторов, способствующих нарушению нормальной микрофлоры у сельскохозяйственных животных и птицы.

1. Используют новые породы высокопродуктивных животных и птицы с интенсивным обменом веществ. Они более требовательны к условиям содержания и кормления. Действие патогенетических факторов быстро приводит к функциональным срывам со стороны различных систем и органов.

2. Остается фактор отрицательного влияния крупномасштабного производства с высокой концентрацией поголовья на ограниченных территориях, что приводит к необходимости многочисленных вакцинаций и высокой антигенной нагрузке.

3. Вакцинальный и технологический стресс резко снижает резистентность, способствует персистенции условно-патогенной микрофлоры в желудочно-кишечном тракте и других биотопах (легкие, мочеполовые пути, кожный покров).

4. Многие живые аттенуированные вакцины (особенно из так называемых «горячих» штаммов) приводят к прямой колонизации клеток кишечника, респираторной и других систем и к поствакцинальным сдвигам в микрофлоре соответствующих областей.

5. Резко возросла фармакологическая нагрузка на животных и птицу. Вопреки сложившимся стереотипам, нарушать микробиоценоз могут не только антибиотики, антигельминтики и кокцидиостатики, но и избыточно назначаемые кормовые добавки.

6. Существенно ухудшилась экологическая ситуация. Корма, воздух, вода могут быть дополнительными источниками токсических веществ, пестицидов, которые

нарушают слизистую оболочку различных полостей, прямо влияют на микробиоценоз.

7. Широко распространены кормовые микотоксикозы.

Таким образом, действует комплекс факторов, которые нарушают естественные защитные свойства нормальной пристеночной микрофлоры. Питаясь гранулированными, часто обработанными термически кормами, животные в замкнутых помещениях лишены контакта с естественными донорами нормальных микроорганизмов, доступными в природе (почва, насекомые, растения). В связи с циклическими дезинфекциями, бессистемным и длительным использованием антибиотиков, особенно широкого спектра действия, в окружающей среде происходит селекция резистентной к антибиотикам микрофлоры. На наш взгляд, часто создается ситуация, которую мы можем сравнить с так называемой стационарной «госпитальной инфекцией» в медицине. Возникли ассоциированные инфекции, которые могут протекать как остро, так и латентно без высокой смертности. Они приводят к резкому снижению производственных показателей.

Естественно, нельзя отказаться от вакцинаций, дезинфекций, применения антибиотиков, антигельминтиков, кокцидиостатиков при соответствующих показаниях. Но восстановить нормальную микрофлору после их применения необходимо. Если слизистая пищеварительного тракта нарушена, эффективное производство невозможно, так как пищевые компоненты корма просто не усваиваются.

Выбирая пробиотик, вдумчиво отнеситесь к его фармакологическим свойствам. Если необходимо нормализовать приемлемое пищеварение, вы не получите эффекта от препаратов на основе дрожжей. Сильные антагонисты на основе *B. subtilis* будут эффективны только при лечении отдельных инфекциях. Отказаться от антибиотиков полностью нельзя, так как возможна реальная угроза распространения инфекции на все поголовье с резким снижением производственных показателей. Препараты, включающие лакто- и бифидобактерии, могут быть не эффективны, если производятся на основе медицинских или фармакологически не активных в кишечнике животных и птицы штаммов микроорганизмов. Получив отрицательный результат, проанализируйте, не связан ли он с другими обстоятельствами (прекратили назначение витаминов, недостаточный фронт поения, что привело у птицы к мочекиислому диатезу, слабое поголовье молодняка с врожденным дефицитом ферментативной функции, хронический токсикоз с поражением печени и т.д.). Только при грамотном планировании всего комплекса ветеринарных мероприятий удастся получить экономический результат от применения пробиотиков.