

Пробиотики для профилактики и устранения дисбактериозов: рациональный выбор препаратов

В.В.Субботин, ВНИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.П.Коваленко
Н.В.Данилевская, МГАВМиБ им. К.И.Скрябина

На организм животных действует комплекс факторов, которые нарушают естественные защитные свойства нормальной пристеночной микрофлоры кишечника. Дисбиотические нарушения различной этиологии могут приводить к существенным изменениям со стороны макроорганизма и требуют адекватной коррекции.

Для восстановления нормальной микрофлоры кишечника, а вслед за ней и многочисленных физиологических функций организма, которые прямо или косвенно связаны с этой микрофлорой, предназначены пробиотические препараты. Их применение способствует улучшению пищеварения, биологического статуса, иммунного ответа, повышает эффективность вакцинаций. Снижается заболеваемость, применение фармакологических обработок и связанные с ними материальные издержки. В настоящее время на рынке предлагается много препаратов, которые рекламируют как пробиотики. Они различны по составу, качеству, направленности действия, показаниям к применению. В некоторых случаях пробиотики не соответствуют заявленным производителем свойствам. Иногда к отсутствию эффекта приводит их неправильное применение. Это часто дискредитирует не только тот препарат, 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. Они в норме поступают животным в составе рациона и используются в качестве питательной среды для нормальной микрофлоры. В первые дни после рождения у млекопитающих основным пребиотическим субстратом является лактулоза. Она в необходимом количестве наряду с лактозой входит в состав материнского молока. Далее субстратами, способствующими росту нормальной микрофлоры, становятся элементы клеточных оболочек растений, 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. 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. Выбирая для использования тот или иной пробиотик, следует обязательно анализировать его состав. Он определяет основные показания к применению и фармакологические свойства. 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 дрожжи, поэтому их можно вводить в состав кормов, подвергающихся термической обработке и гранулированию.

Фармакологическое действие и применение. Источник белка и витаминов группы В. Стимулируют рост и продуктивность животных, при прекращении назначения эффект исчезает сразу. Не являются антагонистами патогенной и условно-патогенной микрофлоры, не вытесняют её, не устраняют дисбактериозы.

Включают большое количество нуклеиновых кислот, при использовании длительно в больших количествах могут усилить нарушения пуринового и других видов обмена, вызвать аллергию, патологию почек и суставов. Так как при культивировании дрожжей в среде активно используют мочевины, то ее остатки в конечном продукте могут вызывать интоксикацию.

Пробиотики, включающие споровые микроорганизмы.

Свойства: Споровые микроорганизмы относятся к транзитным (проходящим с кормовыми массами) просветным микроорганизмам, большая часть является аэробами, растут и размножаются при доступе молекулярного кислорода. Чаще используют *B.subtilis* (сенную палочку), которая широко распространена 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.subtilis* присутствует в фекалиях всех животных, так как в обычных условиях в значительных количествах поступает из окружающей среды. Штаммы в состав пробиотических препаратов отбираются по выраженности антагонистических свойств к патогенной микрофлоре. Они продуцируют большое количество антибиотиков и других веществ, подавляющих многие микроорганизмы. *B.subtilis* используют в промышленности при производстве антибиотиков класса полимиксины (с бактерицидным действием в отношении грамотрицательных бактерий). Имеют выраженные ферментативные свойства, улучшают переваримость корма.

Фармакологическое действие и показания к применению. Часто рекомендуют вместо антибиотиков для вытеснения патогенных микроорганизмов. Антагонистическая активность препаратов на основе бактерий рода *Bacillus* отличается и зависит от свойств используемых штаммов продуцировать определенный спектр антибиотиков. Поэтому часто получают переменный эффект (трудно точно определить необходимую антимикробную дозу). Если нет глубокого нарушения микробиоценоза и слизистой кишечника, то нормальная микрофлора может восстановиться после курса применения препаратов, содержащих бациллы, самопроизвольно. В некоторых случаях при длительном применении такие препараты сами могут провоцировать развитие дисбактериозов, привыкание и селекцию устойчивых к антибиотикам патогенных штаммов, поражающих как кишечник, так и другие органы (легкие, суставы и т.д.). В этой связи, хотелось бы согласиться с мнением Б.А.Шендерова и привести цитату из его книги «Медицинская микробная экология и функциональное питание»: «Оральное назначение больших количеств живых бактерий и спор *B.subtilis* ... не может не вызывать опасений. Учитывая, что *B.subtilis* является облигатно-аэробным микроорганизмом, полагаю, что при назначении *B.subtilis*-содержащих препаратов вводимые микроорганизмы не размножаются в кишечном тракте, а наблюдаемый клинический эффект, вероятно, обусловлен присутствующими в концентрате антибиотическими веществами и ферментами, образовавшимися в период наращивания биомассы в питательной среде. В связи с этим для исключения риска возникновения каких-либо осложнений у больных, вероятно, наиболее целесообразно готовить очищенные лекарственные препараты из культуральной жидкости сенной палочки, которые не содержали бы живых бактерий и спор этого микроорганизма.

Целесообразно препараты типа Бактисубтил и Бактиспорин, содержащие антибиотические соединения, исключить из категории пробиотиков для человека и рассматривать их как комплексные неочищенные антибиотики» (стр. 106 – 107). Препараты на основе бацилл проходят через кишечник транзитом, поэтому не имеет значения, относятся они к группе ветеринарных или медицинских. Свойства будут определяться спектром продуцируемых антибиотических веществ.

С осторожностью следует относиться к препаратам, обладающим выраженными протеолитическими свойствами (особенно, если отмечены нарушения со стороны печени). Рассматриваемые споровые микроорганизмы являются типичными представителями гнилостной микрофлоры за счет ярко выраженных протеолитических свойств. Известно, что еще 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 (гнилостных). Они продуцируют азотсодержащие субстраты с токсическим эффектом. Именно их И.И.Мечников в 1907 г. предложил вытеснять с использованием живых молочнокислых бактерий.

Производители многих препаратов на основе бактерий рода *Bacillus* заявляют, что их можно подвергать нагреванию и гранулированию. Следует иметь в виду, что при 100⁰С гибнет вегетативная форма любого микроорганизма и разрушаются все ферменты, т.к. 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). Условия в толстом отделе кишечника животных и птиц, где молекулярный кислород отсутствует, не являются для них оптимальным для перехода спор в вегетативную форму. Кроме того, спора требует для активизации времени. Это надо учитывать, особенно если транзит по кишечнику значительно сокращен во времени на фоне диареи.

Многие пробиотики на основе *B.subtilis* и других бацилл 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. Это связано с вопросами биобезопасности. 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. В любом случае следует помнить, что пробиотические препараты на основе ГММО, которые были предложены для ветеринарной практики, до настоящего времени официально не зарегистрированы в нашей стране. Имеется лишь разрешение для их широких производственных испытаний.

Пробиотики – доноры нормальной пристеночной микрофлоры кишечника

Свойства. В кишечнике человека, млекопитающих и птиц обитает более 400 видов микроорганизмов, которые выполняют различные функции. По численности и физиологической значимости преобладают бифидо- и лактобактерии. Лактобактерии являются аэротолерантными анаэробами (для роста и размножения не требуют молекулярного кислорода и он не тормозит их рост), бифидобактерии – облигатными анаэробами (размножаются только без доступа молекулярного кислорода). В норме они заселяют слои, прилежащие к клеткам ворсин в нижних отделах тонкого и в толстом отделах кишечника. Находясь там постоянно, они участвуют в примембранном пищеварении, создают

колониционную резистентность: закрепляясь на поверхности слизистой, препятствуют ее заселению патогенной и условно-патогенной флорой. Абсолютно безвредны, но препараты на основе разных микроорганизмов отличаются по свойствам, способности оказывать лечебный и профилактический эффект. Дело в том, что род бифидобактерий объединяет 24 вида микроорганизмов, род лактобактерий еще больше. Одни виды обитают у животных определенных видов, другие – у животных разных видов, третьи – у животных и человека, четвертые – только у человека. Соответственно, способность заселять кишечник у человека, животных и птиц различна. При селекции штаммов для пробиотиков учитывают эти и многие другие биологические свойства. Поэтому фармакологическая активность и эффективность пробиотиков зависит от состава штаммов, технологии производства, способов сушки. Иногда в составе пробиотиков, регулирующих кишечное пищеварение, используют энтерококки, непатогенные эшерихии, другие микроорганизмы.

Фармакологическое действие и показания к применению. Заселяют пищеварительный тракт животных и птиц нормальной микрофлорой с первых дней жизни, стимулируя пищеварение, иммунитет, обеспечивая профилактику желудочно-кишечных инфекций, вызываемых патогенной и условно-патогенной микрофлорой. Предупреждают развитие осложнений при вирусных инфекциях в виде вторичных бактериальных инфекций.

При лечении инфекционных заболеваний восстанавливают микробиоценоз и пристеночное пищеварение. Можно использовать одновременно с антибиотиками, если пробиотики включают устойчивые к антибиотикам штаммы (например, ЛАКТОБИФАДОЛ®). 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 у разных препаратов 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 при дисбактериозах 3 – 4 стадии, на наш взгляд, необходима комбинация эффективного антибиотика и пробиотика.

Восстанавливают пищеварение при дисбактериозах различной природы, после кормовых отравлений, использования фармакологических препаратов (антибиотиков, антигельминтиков, кокцидиостатиков и т.д.). Способствуют повышению иммунитета, репродуктивных свойств. Улучшают усваиваемость корма, если в составе препарата штаммы с выраженными ферментативными свойствами. Не устойчивы к высоким температурам, микроорганизмы погибают при гранулировании кормов.

Таким образом, на рынке представлена широкая гамма препаратов, именуемых пробиотиками, но имеющих весьма и весьма различные биологические свойства, фармакологические характеристики, показания, а иногда и противопоказания к применению. Надеемся, что представленная краткая характеристика основных групп этих препаратов поможет практикующим врачам при выборе необходимого препарата в той или иной конкретной ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилевская Н.В. Фармакологические аспекты применения пробиотиков. / Данилевская Н.В. // «Ветеринария» - 2005 - № 11 - С. 6-10.
2. Малик, Н.И. Ветеринарные пробиотические препараты. / Малик Н.И., Панин А.Н. // Ветеринария. – 2001. - № 1. – С. 46-51.
3. Смирнов, В.В. Спорообразующие аэробные бактерии - продуценты биологически активных веществ / В.В. Смирнов, С.Р. Резник, И.А. Василевская. – Киев: Наукова Думка, 1982. – 145 с.

4. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В 3 т. Т. 1. Микрофлора человека и животных и ее функции / Б.А. Шендеров. - М.: Грантъ, 1998. - 288 с.

5. Alvarez-Olmos M.I. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective and traditional therapy / Alvarez-Olmos M.I., Oberhelman R.A. // Clin. Infect. Dis. – 2001. - Vol. 32. - № 11. - P. 1577-1578.