

## ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ РАЗРАБОТКИ НОВОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ

Н. А. ЗАБОКРИЦКИЙ,

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, доцент,

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук

(620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106)

**Ключевые слова:** пробиотики, продуцируемые метаболиты, новый фармакологический препарат для ветеринарии, перспективы разработки.

Фармакологические пробиотические препараты считаются наиболее адекватными и эффективными средствами для поддержания и коррекции микроэкологии на оптимальном уровне. Пробиотики относятся к группе медицинских иммунобиологических препаратов на основе живых бактерий, антагонистически активных в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов – возбудителей различных инфекционных заболеваний и не оказывающих отрицательного влияния на представителей нормальной микрофлоры человека. Как новый класс лечебно-профилактических препаратов, они находят все большее применение в медицинской и ветеринарной практике и показания к их назначению постоянно расширяются. Чаще всего пробиотические препараты используются для профилактики и лечения острых кишечных инфекций и коррекции дисбиотических состояний. Отметим также, что подобная терапия сопровождается, как правило, и позитивными сдвигами в системе неспецифической иммунологической защиты организма и приводит к повышению сопротивляемости организма к воздействию неблагоприятных факторов. В доступной научной литературе имеется недостаточное количество публикаций, посвященных вопросам изучения и биотехнологического производства различных видов биологически активных веществ, продуцируемых преимущественно спорообразующими микроорганизмами вида *Bacillus subtilis*, а также рядом штаммов молочнокислых бацилл. В основном внимание исследователей обращено на некоторые конкретные виды биологически активных веществ, способы их выделения, описание физико-химических и биохимических свойств, реже – на их специфическое влияние и физиологическую значимость в отношении различных тканей, органов и систем человеческого организма. Большое количество работ посвящено также вопросам получения в промышленных масштабах некоторых биологически активных веществ, в основном антибиотиков, аминокислот и ферментов. Одновременно укажем, что в целом проблема системного изучения метаболитов пробиотических бактерий в силу своей сложности еще достаточно далека от окончательного решения. Это касается вопросов синтеза биологически активных веществ при различных условиях культивирования пробиотических микроорганизмов, качественного и количественного состава компонентов БАВ, их взаимоотношений, совершенствования способов выделения, очистки и т. д.

## THE DESIRABILITY AND FEASIBILITY OF DEVELOPMENT OF NEW PHARMACOLOGICAL DRUG FOR VETERINARY USE

N. A. ZABOKRITSKIY,

doctor of medical sciences, senior researcher, associate professor

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

(106 Pervomayskaya Str., 620049, Ekaterinburg)

**Keywords:** probiotics, produced metabolites, new pharmacological drug for veterinary medicine, prospects of development.

Probiotics are considered to be the most appropriate and effective means for maintenance and correction of microecology at the optimum level in pharmacology. Probiotics are a group of medical immunobiological preparations on the basis of living bacteria of antagonistic active against pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms – causative agents of various infectious diseases and without a negative impact on the representatives of normal human microflora. As a new class of medications they are increasingly used in medical and veterinary practice and the indications for their intended use are constantly expanding. Most often, the probiotic preparations are used for the prevention and treatment of acute intestinal infections and correction of dysbiotic states. Note also that such therapy is accompanied, as a rule, and positive shifts in the system of non-specific immunological defense of the body and increases the body's resistance to adverse factors. In the available scientific literature there is an insufficient number of publications devoted to the study and the biotechnological production of various types of biologically active substances produced mainly by spore-forming microorganisms of the species *Bacillus subtilis* and several strains of lactic-acid bacilli. On the whole the attention of researchers is paid to some specific types of biologically active substances, methods of their allocation, the description of the physico-chemical and biochemical properties, less – to their specific effect and the physiological significance in relation to the various tissues, organs and systems of the human body. Quite a large number of works are devoted to the issues of obtaining on an industrial scale of some biologically active substances, mainly antibiotics, amino acids and enzymes. At the same time, we note that in general, the problem of systematic study of the metabolites of probiotic bacteria because of its complexity is still quite far from the final solution. It concerns the synthesis of biologically active substances under various conditions of cultivation of probiotic microorganisms, qualitative and quantitative composition of the components of biologically active substances, their mutual relations, the improvement of methods of isolation, purification, etc.

Положительная рецензия предоставлена Л. П. Ларионовым, доктором медицинских наук, профессором кафедры фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета.

Одной из актуальных и важных проблем современной фармакологической науки является обоснование и разработка новых эффективных и безопасных фармакологических препаратов для практического использования.

В настоящее время к числу высокоэффективных лечебно-профилактических медикаментозных средств отечественные и зарубежные специалисты относят пробиотические фармакологические препараты [1, 2, 4, 5, 11, 12].

Пробиотики – медицинские иммунобиологические препараты на основе живых бактерий, антагонистически активных в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и не оказывающих отрицательного влияния на представителей нормальной микрофлоры [4, 7, 9, 10–12].

Многочисленные исследования по разработке новых медицинских иммунобиологических препаратов и дальнейшему изучению механизмов действия и их фармакологических эффектов дают основание утверждать, что в XXI в. пробиотики смогут занять одно из лидирующих мест на рынке фармакологических препаратов, существенно потеснив традиционные лекарственные средства [3, 5, 7, 12].

Наука о пробиотиках в нашей стране прошла ряд этапов развития от использования культур симбиотических бактерий (лактобациллы, кишечная палочка и т. п.) до разработки препаратов на основе сапрофитных и генетически модифицированных штаммов микроорганизмов.

С использованием вышеприведенных концепции МФС была разработана новая рабочая классификация основных пробиотиков [4, 9]:

I. Препараты первого поколения – на основе симбионтных (эндогенных) микробов. Особенностью препаратов первого поколения является включение в их состав микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры ЖКТ и близкородственных к ним видов. Они способны колонизировать слизистую, приживляться (переживать) в кишечнике и характеризуются незначительной устойчивостью к влиянию факторов внешней среды, ферментов и условий, характерных для ЖКТ.

II. Препараты второго поколения – на основе сапрофитных (экзогенных) микробов, чаще всего непатогенных бацилл. Микроорганизмы, входящие в состав таких пробиотиков, не колонизируют слизистые кишечника и элиминируются из ЖКТ через 3–5 суток. Они высокоустойчивы к действию факторов внешней среды, ферментов и другим неблагоприятным условиям.

III. Препараты третьего поколения – на основе генетически модифицированных штаммов сапрофитов и симбионтов. Пробиотические микроорганизмы, на основе которых созданы эти препараты,

получены методами генной инженерии из непатогенных бацилл. Создаются генетически измененные штаммы лактобацилл и других пробиотических микроорганизмов.

В настоящее время известно достаточно много пробиотических препаратов как отечественного, так и зарубежного производства (Ветбактерин, Ветом-4, Эндобактерин, СЛ-Бактерин, Бактоцеллолактин, Бакиоспорин, Биоспорин, Споролакт, Лактобактерин и т. д.), которые предназначены для использования в ветеринарии и активными компонентами которых являются лакто- и бифидобактерии, молочнокислый стрептококк, непатогенные бактерии рода *Bacillus*, энтерококки, кишечная палочка, пропионовокислые бактерии и др. [4, 5, 11, 12].

Механизмы лечебно-профилактического действия пробиотиков в научной литературе описаны достаточно полно [1, 2, 4, 5, 9, 11, 12], и мы не будем подробно на них останавливаться.

При выборе культур производственных штаммов необходимо учитывать технологические критерии, по которым должны оцениваться штаммы [4, 8, 11]:

1. Пробиотический штамм должен обладать высокой скоростью роста, размножения, способностью к быстрому накоплению бактериальной биомассы (не менее  $(1-2) \times 10^9$  КОЕ $\times$ мл $^{-1}$ ) и различных биологически активных веществ;

2. Быть абсолютно безвредным для людей (в том числе и детей), животных и окружающей среды, выводиться из организма в максимально короткие сроки (1–2 суток);

3. Быть стабильным в отношении продуктивности и требованиям, определенным технологическими условиями культивирования;

4. Штамм должен хорошо расти при использовании сравнительно дешевых и доступных питательных сред (солянокислотные или панкреатические гидролизаты сои, казеина, рыбкопной муки и т. п.);

5. Быть фагоустойчивым;

6. Обладать устойчивостью к воздействию неблагоприятных факторов длительного хранения (не менее 12 месяцев);

7. Желательно и целесообразно использование термофильных, ацидофильных, алкалофильных или антибиотикорезистентных штаммов, что облегчает поддержание требований санитарии в условиях биотехнологического производства [4, 6, 8].

Кроме того, биотехнологическое производство должно быть низкочастотным, экологически безопасным, использовать современные методы утилизации промышленных отходов.

В настоящее время в научной литературе имеется значительное количество публикаций, посвященных вопросам изучения и биотехнологического производства различных видов биологически активных

веществ, продуцируемых преимущественно спорообразующими микроорганизмами вида *Bacillus subtilis*, а также рядом штаммов молочно-кислых бацилл [4, 9–12].

В основном внимание исследователей обращено на некоторые конкретные виды биологически активных веществ, способы их выделения, описание физико-химических и биохимических свойств, реже — на их специфическое влияние и физиологическую значимость в отношении различных тканей, органов и систем организма [6, 8, 10, 11].

В целом проблема системного изучения метаболитов пробиотических бактерий в силу своей сложности еще достаточно далека от окончательного решения. Это связано с вопросами синтеза биологически активных веществ при различных условиях культивирования пробиотических микроорганизмов, качественного и количественного состава компонентов биологически активных веществ, их взаимоотношений, совершенствования способов выделения, очистки и т. д.

Актуальными и практически нерешенными остаются вопросы обоснования, разработки и создания на основе биологически активных веществ новых фармакологических пробиотических препаратов и лекарственных средств, эффективных для использования в ветеринарии. Фактически это означает необходимость разработки принципиально нового спектра пробиотических препаратов IV поколения, практически отсутствующих в настоящее время как в России, так и за рубежом, эффективность которых будет обеспечиваться не живыми микроорганизмами, а концентрированным комплексным терапевтическим и противомикробным воздействием их эндо- и экзометаболитов.

Ниже приводим обобщенный перечень некоторых основных видов биологически активных веществ, выделяемых пробиотическими микроорганизмами:

- антибиотики: микроцины, бактериоцины, бацитрацин, бацилизин, бацилломицин, бациллин, грамицидин, итурин, обутин, протидин, петрин, субтилин, токсимицин, трипанотоксин, флювомицин, эндосубтилизин;
- ферменты: протеазы, амилазы, гидролазы, оксидоредуктазы, трансферазы, лиазы, лигазы;
- аминокислоты: аланин, аспарагиновая кислота, валин, гистидин, глицин, глутаминовая кислота, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, орнитин, пролин, серин, тирозин, триптофан, треонин, фенилаланин;
- полисахариды: тейхоевые и тейхуроновые кислоты, мукопептиды и гексозамины [1, 2, 4, 5, 9];
- бактериоцины и другие пептиды с антимикробным действием, лизоцим;
- витамины, нуклеиновые кислоты, пуриновые нуклеотиды.

Практически все исследователи обращают внимание на высокую бактериостатическую, бактерицидную и иммунобиологическую активность метаболитов и приходят к выводу о перспективности их использования для создания пробиотиков нового поколения [4, 9, 10, 11, 12].

В заключение укажем, что метаболитные пробиотики станут новыми перспективными лекарственными препаратами, которые можно будет использовать в практической ветеринарии для повышения биологической устойчивости сельскохозяйственных животных к воздействию различных неблагоприятных факторов, так и лечения патологических состояний терапевтического, инфекционного (как бактериального, так и вирусного) и токсического генеза.

### Литература

1. Забокрицкий Н. А. Биологически активные вещества, синтезируемые пробиотическими микроорганизмами родов *Bacillus* и *Lactobacillus* // Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17. № 3. С. 80–90.
2. Забокрицкий Н. А. Иммунофармакологическая оценка влияния экспериментального образца биогепатопротектора на некоторые показатели гуморального иммунитета // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7. № 2–3. С. 41–43.
3. Забокрицкий Н. А. Краткий обзор современного состояния рынка фармакологических препаратов (отечественных и импортных) на основе пробиотических бактерий // Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17. № 4. С. 3–15.
4. Забокрицкий Н. А. Обоснование направлений в разработке и экспериментальном изучении новых фармакологических препаратов на основе пробиотиков и их биологически активных продуктов : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. Челябинск, 2014. 47 с.
5. Забокрицкий Н. А. Пробиотики как новый класс современных медицинских иммунобиологических препаратов // Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17. № 5. С. 30–39.
6. Забокрицкий Н. А. Сравнительная оценка гепатопротективной активности бактериальных культур некоторых пробиотических микроорганизмов на выживаемость лабораторных животных // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7. № 2–3. С. 38–40.
7. Забокрицкий Н. А. Фармако-физиологические аспекты разработки современных биогелей в составе трансдермальных терапевтических систем и изучение их терапевтической эффективности в эксперименте // Здоровье и образование в XXI веке. 2014. Т. 16. № 4. С. 269–273.

8. Лабинская А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / 3-е изд., перераб. и доп. М. : Бином, 2012. 394 с.
9. Holzapfel W. H., Schillinger U. Introduction to pre- and probiotics // Food Research International. 2002. № 35. P. 109–116.
10. Kailasapathy K. A., Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. // Immunol. Cell. Biol. 2000. Vol. 78. P. 80–88.
11. Lee Y. K., Salminen S. Handbook of Probiotics and Prebiotics / 2<sup>nd</sup> rev. ed. New York : John Wiley and Sons, Ltd., 2009. 161 p.
12. Russel J., Cohn R. Probiotics. Edinburgh : LENNEX Corp. 2012. P. 5–58.

#### References

1. Zabokritskiy N. A. The biologically active substances produced probiotic microorganisms of the genera *Bacillus* and *Lactobacillus* // Health and Education in the XXI Century. 2015. Vol. 17. № 3. P. 80–90.
2. Zabokritskiy N. A. Immunopharmacological assessment of the impact of an experimental sample of bioreporter on some indices of humoral immunity // Russian journal of immunology. 2013. Vol. 7. № 2–3. P. 41–43.
3. Zabokritskiy N. A. A brief overview of the current state of the market of pharmacological products (domestic and imported) on the basis of probiotic bacteria // Health and Education in the XXI Century. 2015. Vol. 17. № 4. P. 3–15.
4. Zabokritskiy N. A. Study areas in the development and experimental study of new pharmacological products based on probiotics and their bioactive products : abstract of dis. ... dr. med. sciences; Chelyabinsk, 2014. 47 p.
5. Zabokritskiy N. A. Probiotics as a New Class of Modern Medical Immunobiological Pharmaceuticals // Health and Education in the XXI Century. 2015. Vol. 17. № 5. P. 30–39.
6. Zabokritskiy N. A. Comparative evaluation of hepatoprotective activity of bacterial cultures of some probiotic microorganisms on the survival of laboratory animals // Russian journal of immunology. 2013. Vol. 7. № 2–3. P. 38–40.
7. Zabokritskiy N. A. Pharmaco-physiological aspects of development of modern biogels as part transdermal therapeutic systems and the study of their therapeutic efficacy in experiment // Health and Education in the XXI Century. 2014. Vol. 16. № 4. P. 269–273.
8. Labinskaya A. S. Microbiology with technique of microbiological studies / 3rd rev. ed. M. : Binom, 2012. 394 p.
9. Holzapfel W. H., Schillinger U. Introduction to pre- and probiotics // Food Research International. 2002. № 35. P. 109–116.
10. Kailasapathy K. A., Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. // Immunol. Cell. Biol. 2000. Vol. 78. P. 80–88.
11. Lee Y. K., Salminen S. Handbook of Probiotics and Prebiotics / 2<sup>rd</sup> rev. ed. New York : John Wiley and Sons, Ltd., 2009. 161 p.
12. Russel J., Cohn R. Probiotics // Edinburgh : LENNEX Corp. 2012. P. 5–58.