
ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ, ОБЗОРЫ

УДК 579.6:636

doi:10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2018.2.5-18

**НОВЫЕ ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ *Lactobacillus reuteri*
И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИХ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ (обзор)**

Овчарова А.Н., Петраков Е.С.

*ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных, Боровск Калужской обл.,
Российская Федерация*

В связи с тем, что в 2006 году в ЕС введен запрет на кормовые антибиотики, возникает необходимость расширенного применения пробиотиков и кормовых добавок в качестве альтернативы кормовым антибиотикам. Цель работы – обзор современных данных по разработке и применению новых пробиотиков в животноводстве и новых подходов к коррекции дисбиотических нарушений. Помимо нормализации микрофлоры кишечника, пробиотики обладают дополнительными положительными эффектами – метаболическими, иммунологическими, противовоспалительными а также стимулирующими местную иммунологическую защиту. Продуктами метаболизма лактобактерий, помимо молочной кислоты, являются антибиотикоподобные субстанции, обладающие антимикробным действием по отношению как к близкородственным бактериям, так и к представителям условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Одним из наиболее перспективных для производства пробиотиков видов лактобацилл являются *Lactobacillus reuteri*. В процессе *Lactobacillus reuteri* образуются уксусная, молочная и масляная кислоты, углекислый газ и перекись водорода. Уксусная кислота ингибирует активность дрожжей, грибов и некоторых видов микроорганизмов и оказывают противомикробное действие на патогенные микроорганизмы. Масляная кислота является источником энергии для энтероцитов и обладает противоопухолевыми свойствами. Углекислый газ и перекись водорода оказывают противомикробное действие на патогенные микроорганизмы. Кроме того, что *Lactobacillus reuteri* синтезирует несколько уникальных веществ – реутерин (β -гидроксипропионовый альдегид) с широким спектром активности в отношении распространенных патогенов желудочно-кишечного тракта, а также реутерициклин – (циклическая тетрамовая кислота, активная в первую очередь в отношении грамположительных бактерий). Исследования авторов показали, что введение с кормом штаммов *Lactobacillus reuteri* оказывает у телят оптимизирующее действие на становление кишечной микрофлоры и неспецифическую резистентность, существенно увеличивает их профилактическую эффективность при расстройствах функций пищеварения телят и прирост живой массы. Сделано заключение о перспективности производства и применения в животноводстве пробиотических препаратов на основе *Lactobacillus reuteri*.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, лактобациллы, реутерин, нарушения микрофлоры.

Проблемы биологии продуктивных животных, 2018, 2: 5-18

Введение

В связи с тем, что в 2006 году в ЕС введен запрет на кормовые антибиотики, возникает необходимость расширенного применения пробиотиков и кормовых добавок в качестве альтернативы кормовым антибиотикам. Помимо нормализации микрофлоры кишечника, пробиотики обладают дополнительными положительными эффектами – метаболическими, иммунологическими, противовоспалительными а также стимулирующими местную иммунологическую защиту. Продуктами метаболизма лактобактерий, помимо молочной

кислоты, являются антибиотикоподобные субстанции, обладающие антимикробным действием по отношению как к близкородственным бактериям, так и к представителям условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Одним из наиболее перспективных для производства пробиотиков видов лактобацилл являются *Lactobacillus reuteri*. В процессе *Lactobacillus reuteri* образуются уксусная, молочная и масляная кислоты, углекислый газ и перекись водорода. Уксусная кислота ингибирует активность дрожжей, грибов и некоторых видов микроорганизмов и оказывают противомикробное действие на патогенные микроорганизмы. Масляная кислота является источником энергии для энтероцитов и обладает противоопухолевыми свойствами. Углекислый газ и перекись водорода оказывают противомикробное действие на патогенные микроорганизмы. Кроме того, что *Lactobacillus reuteri* синтезирует несколько уникальных веществ – реутерин (β -гидроксипропионовый альдегид) с широким спектром активности в отношении распространённых патогенов желудочно-кишечного тракта, а также реутерициклин – (циклическая тетрамовая кислота, активная в первую очередь в отношении грамположительных бактерий).

Цель работы – обзор современных данных по разработке и применению новых пробиотиков в животноводстве и новых подходов к коррекции дисбиотических нарушений.

Введение

Правильная организация кормления животных должна обеспечивать условия для эффективного использования кормов и регуляции действия кишечной микрофлоры в процессах пищеварения. Наряду с биологической ролью сбалансированного питания животных, большое значение имеет нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта, дефицит которой негативно влияет на многие функции организма. Современные промышленные технологии животноводства ограничивают контакт животных с естественными донорами нормальной микрофлоры. Технологические стрессы, промышленные яды, применение химиопрепаратов, пестицидов, высокая концентрация поголовья на ограниченных территориях, нарушение технологии кормления и содержания, неполноценные и несбалансированные рационы кормления приводят к нарушению микрофлоры кишечника. На этом фоне у животных формируются дисбактериозы, снижается естественная резистентность и продуктивность (Соколенко, 2015; Четвергова, 2018).

Особенно сложно оптимизировать содержание питательных веществ в сухом веществе и обеспечить сбалансированность рациона кормления у высокопродуктивных животных. Снижение иммунитета и нарушение состава микрофлоры провоцируют восприимчивость к инфекционным агентам и расстройства пищеварительных функций, особенно у молодняка. К сожалению, до сих пор одним из самых распространенных приёмов борьбы с этими заболеваниями в России ещё остаётся применение антибиотиков (Жукова, 2017). Вследствие этого происходит селекция устойчивых штаммов возбудителей, поэтому процент заболеваний и падеж молодняка продолжают оставаться достаточно высокими. Учитывая, что становление микрофлоры происходит с первых дней жизни животного, необходимо в условиях экологического неблагополучия помочь её формированию за счет внесения препаратов, созданных на основе представителей микробной нормофлоры. Применение пробиотиков в животноводстве является примером создания новых экологически безопасных технологий, способствующих повышению резистентности животных к неблагоприятным факторам внешней среды, также улучшению иммунного статуса организма, стимуляции роста и развития молодняка, улучшению качества получаемой продукции (Литвина, 2009; Гибатова, 2015).

При рождении желудочно-кишечный тракт стерилен, в природных условиях становление микрофлоры в пищеварительном тракте теплокровных животных происходит вскоре после рождения и в течение нескольких месяцев относительно стабилизируется. Самый важный источник всех микроорганизмов для новорождённого — мать, во время

контакта с которой происходит быстрая передача её микрофлоры (Ewaschuk, Dieleman, 2006; Fanaro et al., 2003). От этого процесса зависит, какая часть бактерий будет исходно преобладать в кишечнике молодняка, так как его иммунная и ферментативная системы не сформированы и организм не может проявлять селективное давление на общую популяцию бактерий (Пышманцева, 2011).

Неблагоприятные последствия применения антибиотиков

Современные антибактериальные препараты высокоэффективны при большинстве инфекционных заболеваний и существенно снижают показатели падежа животных, однако столь широкое их применение в ветеринарии имеет ряд существенных недостатков, зачастую встречаются необоснованное назначение препаратов данной группы и нерациональная тактика антибактериальной терапии. Немаловажной является проблема некорректного назначения антибиотиков, что обусловлено широкой доступностью антимикробных средств и отсутствием реального контроля при их использовании (Барышникова, 2012).

С внедрением в ветеринарную практику антибиотиков широкого спектра действия резко возросло число инфекций, вызванных оппортунистическими микроорганизмами эндогенного происхождения. Это факт подтверждает данные о том, что антибактериальные препараты негативно влияют на микробную экологию организма хозяина, воздействуя не только на возбудителя в месте локализации инфекции, но и на нормальную микрофлору кишечника (Шендеров, 1988). Данные многочисленных исследований свидетельствуют о способности различных антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, даже при использовании в терапевтических дозах, вызывать существенные изменения в микроэкологии человека (Барышникова, 2012).

Таким образом, следует признать, что все наиболее часто применяемые в ветеринарной практике антибиотики независимо от групповой принадлежности оказывают на состояние кишечного микробиоценоза стереотипное универсально неблагоприятное действие. Как правило, снижается количество представителей облигатной микрофлоры кишечника, в частности бифидо- и лактофлоры, тогда как количество условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, напротив, значительно увеличивается, т.е. отмечается антибиотико-опосредованная индукция дисбиоза кишечника. Даже при назначении индивидуально подобранного препарата (с учетом чувствительности к нему возбудителя) при правильной дозе и коротком курсе лечения полное восстановление количественного и качественного состава микрофлоры кишечника происходит не ранее чем через 1 мес., а довольно часто (в 5-25% случаев) развивается антибиотико-ассоциированная диарея (Хавкин, 2006; Hickson, 2011).

Кроме того, применение антибактериальных препаратов приводит к накоплению остаточных их количеств в органах и тканях животных и к другим нежелательным эффектам, таким, как появление устойчивых штаммов микроорганизмов. Всё большее число возбудителей приобретают устойчивость сразу к нескольким видам антибиотиков, что сокращает возможности их применения для лечения инфекционных заболеваний, вынуждает разрабатывать все новые и новые антибактериальные препараты (Casewell et al., 2003). Доказано, что чрезмерно широкое применение антибиотиков в животноводстве и в птицеводстве имеет прямую связь с резистентностью к лекарствам, возникающей у людей.

Результатом многолетнего бесконтрольного применения кормовых антибиотиков в промышленном птицеводстве стало широкое распространение желудочно-кишечных заболеваний, которые занимают второе место после вирусных и являются основной причиной гибели молодняка в птицеводческих хозяйствах Российской Федерации (Крюков, 2006). В птицеводческой практике известно, что при соблюдении на птицефабрике профилактических мероприятий в отношении всех инфекционных болезней всегда есть опасность развития энтеритов, вызываемых условно-патогенной микрофлорой. Этому могут способствовать даже

незначительные нарушения технологии содержания птицы, например, несвоевременная уборка помета. Устойчивость многих микроорганизмов к антибиотикам – хорошо известная проблема в птицеводстве. Она делает невозможным лечение целого ряда инфекционных заболеваний птицы. В связи с этим необходимость борьбы с энтеропатогенами без антибиотиков в настоящее время является главной задачей птицеводов всех стран (Волкова, 2014).

По данным Американской медицинской ассоциации, «сельскохозяйственные» антибиотики стали фактором загрязнения почвы и воды (Abudabos et al., 2015). Помимо применения антибиотиков в терапевтических целях, в сельском хозяйстве с целью повышения продуктивности во многих странах активно применяются кормовые антибиотики. Однако мировой опыт применения препаратов данной группы показал, что не все из них обладают абсолютной эффективностью, а повсеместная практика включения в корм животным и птице субтерапевтических количеств кормовых антибиотиков приводит к столь же нежелательным эффектам, как и использование антибиотиков с лечебными целями. Поэтому в 2006 году Евросоюз заявил о полном отказе от кормовых антибиотиков. В связи с вступлением России в ВТО, отказ от применения кормовых антибиотиков – важная задача сельского хозяйства. Таким образом, в ветеринарии возникла проблема – поиск новых путей оздоровления и лечения животных. Остро стали необходимы препараты, не вызывающие лекарственной устойчивости, обладающие выраженным антимикробным действием, в том числе и на резистентные к антибиотикам штаммы микробов. Оптимальным путём решения этой проблемы является включение в состав кормов пробиотиков (Хорошевский и др., 2003; Бондаренко и др., 2009).

Пробиотики как альтернатива антимикробным кормовым препаратам

Использование пробиотиков является одним из самых эффективных и физиологичных путей профилактики и коррекции нарушения микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, а также развивающегося вследствие этого ряда вторичных расстройств не только пищеварительной, но и иммунной и эндокринной систем (Данилевская и др., 2002; Новик и др., 2006).

На протяжении тысячелетий человечество использовало бактерии, вырабатывающие молочную кислоту (*Lactobacillaceae*), для улучшения сохранности, вкусовых качеств и питательной ценности таких скоропортящихся продуктов, как молоко, овощи, мясо, рыба, бобовые, злаки. Более 100 лет назад И. Мечников предположил, что «кишечная аутоинтоксикация» и вызываемый ею риск ускоренного старения, могут быть снижены за счёт модификации кишечной микробиоты, в том числе замещением полезными микробами протеолитических микробов, которые при переваривании белков продуцируют токсические вещества, в том числе фенолы, индолы и аммиак.

Пробиотики – это микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения положительное влияние на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина за счёт стабилизации и оптимизации функции микробиоценоза кишечника (Бондаренко, 2005).

Применение пробиотиков в ветеринарии способствует восстановлению пищеварительных функций, физиологического 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 (Данилевская, 2012). Пробиотические микроорганизмы продуцируют ферменты, аминокислоты, антибиотические вещества и другие физиологически активные субстанции, оказывающие комплексное лечебно-профилактическое действие. Поэтому в настоящее время пробиотики всё шире рассматриваются как альтернатива кормовым антибиотикам (Соколенко, 2015). Пробиотики применяют в скотоводстве, свиноводстве, птицеводстве и рыболовстве для лечения и профилактики

инфекционных болезней, повышения резистентности, коррекции нормофлоры после антибиотико- и химиотерапии, профилактики диареи и стресса, стимуляции продуктивности и повышения темпов роста. По оценкам исследователей, применение пробиотиков позволяет повысить продуктивность животных на 15-20%, эффективность лечения желудочно-кишечных заболеваний – на 30-40% и сократить заболеваемость молодняка на 20-30% (Тараканов, 2004; Васильев, 2008).

Изначально пробиотические эффекты объяснялись, в первую очередь, нормализацией микрофлоры кишечника, однако выяснилось, что пробиотики обладают широким спектром действия. Применение этих препаратов сопровождается дополнительными положительными эффектами – метаболическими (положительное влияние на обменные процессы, нормализация липидограммы, уровня сахара крови и др.), иммунологическими (улучшение показателей гуморального и клеточного иммунитета, снижение аллергизации организма), а также стимулирующими местную иммунологическую защиту, например, укрепляют слизистый защитный барьер и снижают выраженность воспаления слизистой оболочки желудка (Blum, 2003; Isolauri et al., 2004). Дополнительное использование пробиотиков и продуктов функционального питания, содержащих пищевые волокна, у больных, получающих антибиотики, положительно влияет на состояние кишечной микрофлоры и улучшает переносимость антибиотикотерапии (Caramia, 2004; Овсянников и др., 2009; Hickson, 2011).

Вместе с тем необходимо иметь в виду, что механизм действия пробиотиков остаётся ещё недостаточно изученным; для разработки высокоэффективных и безопасных пробиотических препаратов необходимо исследовать взаимодействие пробиотических штаммов с другими микроорганизмами и с организмом хозяина (Parvez et al., 2006). Помимо этого не всегда фармакологически корректно применение пробиотиков вместо антибиотиков. Антагонистическая активность пробиотических препаратов может различаться; в частности, она зависит от свойств используемых штаммов продуцировать определённый 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 нередко наблюдается вариабельный эффект (Данилевская, 2012).

В качестве основы пробиотических препаратов используются как гомо-пробиотические микроорганизмы (выделенные из организма хозяина того же биологического вида, для лечения которого они предназначены), так и гетеро-пробиотические (выделенные из организма хозяина другого биологического вида) высоко антагонистические штаммы лактобацилл, бифидобактерий и энтерококков (Глушанова, 2005).

С другой стороны, в ряде исследований выявлена недостаточная эффективность пробиотических препаратов. Одной из главных причин неэффективности пробиотиков может быть чужеродность для организма хозяина входящих в их состав микроорганизмов (Коршунов и др., 1996). Поэтому разработка новых подходов к коррекции дисбиотических нарушений продолжает оставаться одной из актуальных задач микробиологии.

Пробиотики на основе лактобацилл. Среди многочисленных пробиотиков особый интерес представляют пробиотики из живых культур бактерий рода *Lactobacillus* sp. Полная безвредность и безопасность используемых для изготовления пробиотиков апатогенных штаммов лактобацилл при высокой антагонистической и биологической активности явились основанием для их широкого изучения в качестве профилактических препаратов и для лечения многих патологических процессов у человека и животных (Капустина и др., 2012).

Основной отличительной чертой лактобактерий является выработка ими молочной кислоты и других органических кислот, которые понижают pH содержимого тонкого кишечника, тем самым создавая оптимальные условия для функционирования остальных представителей симбионтной микрофлоры. Помимо этого, продуктами метаболизма лактобактерий также являются антибиотикоподобные субстанции (например, бактериоцины),

обладающие антимикробным действием по отношению как к близкородственным бактериям, так и к представителям условно-патогенной и патогенной микрофлоры (Ljungh, Wadström, 2006). Молочнокислые бактерии также продуцируют перекись водорода, снижают окислительно-восстановительный потенциал среды, участвуют в конкуренции за сайты адгезии и питательные вещества (Соколенко, 2015).

На модели тотально лактодеконтаминированных антибиотиками белых мышей установлено, что назначение им бионесовместимого с индигенной лактофлорой штамма лактобацилл сопровождается выраженной (хотя и транзитной) колонизацией их пищеварительного тракта вводимыми микроорганизмами. Дополнительное назначение этим животным биосовместимого с исходной индигенной лактофлорой штамма лактобацилл способствует более быстрому вытеснению бионесовместимых микроорганизмов, ранее колонизировавших кишечник. На модели частично лактодеконтаминированных антибиотиками белых мышей определено, что сохранение, хотя и в низких концентрациях, представителей индигенной лактофлоры существенно сокращает сроки колонизации кишечника этих животных вводимыми извне бионесовместимыми лактобациллами. При этом восстановление численности резидентной лактофлоры происходит преимущественно за счёт усиленного размножения остаточных резидентных лактобацилл (Глушанова, 2005).

Многочисленные исследования показали, что эффекты от применения разных штаммов микроорганизмов даже одного вида лактобацилл могут существенно различаться (Захарова, 2018).

Пробиотический потенциал Lactobacillus reuteri. Одним из наиболее перспективных для производства пробиотиков видов лактобацилл являются *Lactobacillus reuteri*. Эти бактерии являются доминирующим видом лактофлоры кишечника у млекопитающих и птиц, они одними из первых колонизируют кишечник новорожденных (Casas, 2000; Hammes, Hertel, 2005).

Lactobacillus reuteri впервые были выделены немецким микробиологом Герхардом Реутером (Gerhard Reuter) из проб человеческих фекалий и кишечного содержимого в 1960-х годах. Они были отнесены к виду *Lactobacillus fermentum* (Reuter, 1965). В 1980 г. было установлено существенное различие между *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus fermentum* и было предложено определить их в новый вид *Lactobacillus reuteri* (Kandler et al., 1980).

Lactobacillus reuteri – облигатная гетероферментативная молочнокислая палочка неправильной формы с закругленными концами, микроаэрофил. Располагаются по отдельности, парами и небольшими кластерами. Продуцируют большое количество глюканов и фруктанов – экзополисахаридов, которые рассматриваются как пребиотики (Семенихина, 2016).

Благодаря специфическим ферментативным процессам, в частности гетероферментации, *Lactobacillus reuteri* в процессе своей жизнедеятельности образует короткоцепочечные жирные кислоты – уксусную и молочную. Процесс сопровождается выделением углекислого газа и этанола, что создает низкий pH в просвете кишечника. Уксусная кислота ингибирует активность дрожжей, грибов и некоторых видов микроорганизмов, а углекислый газ и перекись водорода оказывают противомикробное действие на патогенные микроорганизмы (Афонюшкин и др., 2013; Casas et al., 2000). Кроме того, *Lactobacillus reuteri* стимулируют продукцию масляной кислоты, которая является источником энергии для энтероцитов и обладает противоопухолевыми свойствами (Захарова и др., 2018). При исследовании эффектов *L. reuteri* отмечено ингибирование патогенных микроорганизмов при отсутствии влияния на обычную микрофлору кишечника. Ингибиторные и укрепляющие свойства в отношении микрофлоры выявлены в исследованиях у человека и животных (Nollet et al., 1999; Jacobsen et al., 1999; Madsen et al., 1999; Casas et al., 2000).

В 1985 г. было обнаружено, что *Lactobacillus reuteri* синтезирует несколько уникальных веществ, одним из которых является реутерин – вещество с широким спектром активности в отношении распространённых патогенов желудочно-кишечного тракта (Dobrogosz, Lindgren, 1996). Реутерин, или β-гидроксипропионовый альдегид (β-ГПА), – молекула небольших размеров, обладающая уникальными противомикробными свойствами, провоцирующая окислительный стресс в определенных микроорганизмах *in vivo* в процессе метаболизма. *Lactobacillus reuteri* синтезирует активный реутерин в толстой кишке в анаэробных условиях при наличии достаточного количества глицерина, который является продуктом микробиологического брожения, переваривания жиров в просвете кишки, отторжения слизи и десквамированных эпителиальных клеток (Casas, 2000). Именно с продукцией реутерина связывают защитную функцию *Lactobacillus reuteri* при многочисленных заболеваниях.

Реутерин в концентрациях 10-30 мг/мл способен ингибировать рост *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *H. pylori*, а также ряда грибов и других микроорганизмов в течение 30-90 мин, не влияя на концентрацию лактобацилл в кишечнике (Axelsson et al., 1989, Chung et al., 1989), в концентрации от 15 до 30 мг/мл подавляет рост грамотрицательных и большинства грамположительных бактерий, дрожжей, грибов и не менее 10 патогенов, относящихся к простейшим (Dobrogosz et al., 1989). Для уничтожения лактобактерий, включая собственно *L. reuteri*, требуются концентрации реутерина 60-150 мг/мл (Chung et al., 1989). Известно, что все штаммы *Lactobacillus reuteri* продуцируют реутерин, но в разном количестве.

Реутерин выделен, очищен и идентифицирован как равновесная смесь мономерных, гидратированных мономерных и циклических димерных форм 3-гидроксипропиональдегида (3-НПА) (Talarico et al., 1989). Очищенный и охарактеризованный фермент – В₁₂-зависимая глицеролдегидратаза – способен конвертировать глицерин в реутерин. Для производства реутерина необходим витамин В₁₂ (Talarico et al., 1989; Таранто и др., 2003).

Известно также, что (NAD⁺)-зависимая оксидоредуктаза способна редуцировать реутерин до 1,3-пропандиола. Эти два фермента составляют механизм, с помощью которого клетки *L. reuteri* могут использовать глицерин в качестве акцептора водорода в процессе ферментации углеводов. Подобный механизм существует у многих микроорганизмов – как грамположительных, так и грамотрицательных, однако у всех остальных видов бактерий промежуточный продукт метаболизма глицерина – реутерин – распадается до 1,3-пропандиола и далее до воды и углекислого газа, и только у *L. reuteri* эффективность оксидоредуктазы, разрушающей реутерин в анаэробных условиях, достаточно низка, чтобы произошло накопление реутерина в концентрациях, токсичных для других бактериальных клеток (Афонюшкин и др., 2013).

Еще один уникальный продукт жизнедеятельности *Lactobacillus reuteri* – реутерициклин – вырабатывается многими штаммами *Lactobacillus reuteri*. Реутерициклин представляет собой циклическую тетрамовую кислоту, активную, в первую очередь, относительно бактериальной мембраны грамположительных организмов. По сути, он обладает антибактериальной активностью, в связи с чем его относят к группе антибиотикоподобных веществ (Höltzel et al., 2000). Важным свойством реутерициклина является его активность в отношении метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) и *Clostridium difficile* (Ganzle, 2004).

L. reuteri вырабатывают и другие вещества, обладающие противомикробными свойствами, в том числе бактериоцины реутерицины 6 (Toba et al., 1991).

Перспективность использования пробиотиков на основе L. reuteri. Пробиотики на основе *L. reuteri* широко используются во всем мире. Во многих зарубежных исследованиях изучена эффективность *L. reuteri* для человека и животных. Однако в России изучению этого вида лактобацилл посвящено немного исследований, основная часть этих исследований

посвящена изучению *L. reuteri* в медицине и педиатрии, а также применению его в пищевой и молочной промышленности. Для сельского хозяйства в РФ предложено использовать штамм *L. reuteri* ВКПМ В-10609 для выращивания сельскохозяйственной птицы, а также для профилактики и лечения заболеваний птицы, причем одновременно с проведением курсов антибиотикотерапии (Афонюшкин и др., 2011).

На основании данных ряда мировых исследований, показавших перспективность использования *L. reuteri* в качестве пробиотических микроорганизмов, в лаборатории биотехнологии микроорганизмов ВНИИФБиП из кишечного содержимого телят были выделены и изучены штаммы *L. reuteri*, первоначально отнесенные к *L. fermentum*. Они отвечают всем требованиям, предъявляемым к пробиотическим микроорганизмам (Петраков, 2010).

Исследования на телятах показали, что введение с кормом этих штаммов лактобацилл в физиологически эффективных дозах оказывает оптимизирующее действие на становление кишечной микрофлоры и неспецифическую резистентность, существенно увеличивает их профилактическую эффективность при расстройствах функций пищеварения телят и прирост их живой массы (Петраков, Тараканов, 2009).

Результаты научно – хозяйственного опыта показали, что выделенные штаммы лактобацилл *L. fermentum (reuteri)* В238/06 и В395/06 оказывают благотворное влияние на организм телят первого месяца жизни (Петраков, 2010). Они способствуют становлению нормальной микрофлоры кишечника путем стимуляции развития популяций бифидобактерий и лактобацилл и элиминации из биотопа сальмонелл и кишечной палочки, что приводит к более эффективному использованию энергии корма и, соответственно, увеличению среднесуточных привесов; оказывают выраженное влияние на неспецифическую резистентность телят. Данные штаммы существенно повышают фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов на 53%, общую бактерицидную активность сыворотки крови на 18% и более чем в два раза – содержание лизоцима в крови. Также отмечено увеличение содержания гемоглобина в крови животных опытных групп. При этом отмечено, что отобранные культуры оказывали разное по степени выраженности воздействие на баланс микрофлоры и защитные системы организма. Так, штамм *L. fermentum (reuteri)* В238/06 оказывал более выраженное ингибирующее действие на популяции эшерихий и сальмонелл кишечника; уровни фагоцитарной и бактерицидной активности крови при его применении были выше, чем при использовании *L. fermentum* В395/06. В то же время, штамм *L. fermentum* В395/06 более выраженно стимулировал рост количества бифидобактерий и лактобацилл в кишечнике и концентрацию лизоцима в сыворотке крови.

Многочисленными исследованиями подтверждено, что разные штаммы лактобацилл оказывают различное действие на организм хозяина (Глушанова, 2003; Соловьева, 2010; Данилевская, 2012). В связи с этим авторами было решено соединить полезные качества каждого из штаммов, используя их смесь в равной пропорции. В последующем штаммы были секвенированы и определены как *L. reuteri*.

В целом, разработка новых эффективных подходов к коррекции дисбиотических нарушений у животных продолжает оставаться одной из актуальных задач микробиологии. Анализ литературных данных и результаты собственных исследований авторов свидетельствуют о перспективности производства и применения в животноводстве пробиотических препаратов на основе *Lactobacillus reuteri* в связи с их выраженным положительным влиянием на продуктивность, неспецифическую резистентность и физиологические показатели животных. Кроме того, обосновано их использование в качестве альтернативы кормовых антибиотиков для получения экологически чистой продукции и повышения экономической эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афонюшкин В.Н., Филипенко М.Л., Ширшова А.Н., Маслов О.Г. Механизмы биологической активности системы *Lactobacillus reuteri* – реутерин // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2013. – № 4. – С. 70-75.
2. Афонюшкин В.Н. Троменшлегер И.Н., Дударева Е.В., Храпов Е.А., Филипенко М.Л., Маслов О.Г. Штамм бактерии *Lactobacillus reuteri* okt, используемый для производства пробиотических препаратов для сельскохозяйственной птицы: Патент РФ. – № 2468079. – 2011.
3. Барышникова Н., Белоусова Л. Антибиотики и пробиотики: обеспечение эффективности и безопасности // Врач. – 2012. – № 1. – С. 26-28.
4. Бондаренко В.М., Грачева Н.М. Дисбиотические состояния и лечебные мероприятия при них // Вестник РАМН. – 2005. – № 12. – С. 24-29.
5. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Терапевтический эффект пробиотиков // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2009. – № 1. – С. 2-3.
6. Васильев А.В., Лысенко С.Н. Влияние пробиотиков на продуктивность цыплят-бройлеров и формирование кишечного микробиоценоза // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. – 2008. – № 6. – С. 34-37.
7. Волкова И. Пробиотики, как альтернатива кормовым антибиотикам // Комбикорма. – 2014. – № 2. – С. 63-64.
8. Гибатова Р.З. Перспективы применения пробиотиков в птицеводстве // Аграрная наука в инновационном развитии АПК / Мат. межд. научно-практ. конф. – Башкирский ГАУ, 2015. – С. 70-74.
9. Глушанова Н.А. Экспериментальное обоснование новых подходов к коррекции микробиоценоза кишечника: автореф. дисс. к.мед.н. – Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии, 2005. – 27 с.
10. Глушанова Н.А. Биологические свойства лактобацилл // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 4. – С. 50-58.
11. Данилевская Н.В., Сидоров М.А., Субботин В.В. Пробиотики в ветеринарии // Ветеринария. – 2002. – № 11. – С. 6-12.
12. Данилевская Н. Фармакологические аспекты применения пробиотиков в ветеринарии // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2012. – № 10. – С. 8-14.
13. Жукова Ю.С., Наговицына Э.В. Экономическая эффективность применения пробиотиков в молочном скотоводстве // Успехи современной науки и образования. – 2017. – Т. 1. – № 5. – С. 56-58.
14. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Санникова Т.Н., Кучина А.Е., Сазанова Ю.О. Что мы знаем сегодня о *Lactobacillus reuteri*? // Медицинский совет. – 2018. – № 2. – С. 163-169.
15. Капустина О.А., Гаранкина А.Ю., Карташова О.Л., Пашинин Н.С. Взаимное влияние на факторы персистенции условно-патогенных микроорганизмов и бактерий рода *Lactobacillus* sp., входящих в состав ветеринарных пробиотиков // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2012. – № 2. – С. 1-9.
16. Коршунов В.М., Смеянов В.В., Ефимов Б.А. Рациональные подходы к проблеме коррекции микрофлоры кишечника // Вест. РАМН. – 1996. – № 2. – С. 60-65.
17. Крюков О. Спорообразующий пробиотик при выращивании бройлеров // Комбикорма. – 2006. – № 1. – С. 75-76.
18. Литвина Л.А. Пробиотики как природные иммуномодуляторы // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 138-140.
19. Новик Г.И., Мелентьев Г.И., Самарцев А.А. Биологическая активность микроорганизмов - пробиотиков // Микробиология. – 2006. – № 2. – С. 187-194.
20. Овсянников Ю.С., Тихонов Г.И., Голунова О.В. Пробиотики в ветеринарии // Ветеринарная медицина. – 2009. – № 1-2. – С. 66-68.
21. Орлова Т.Н., Дорофеев Р.В. Пробиотики - перспектива животноводства // В сб.: Аграрная наука - сельскому хозяйству. – Барнаул: Алтайский ГАУ, 2017, С. 177-180.
22. Петраков Е.С. Биологическая характеристика лактобацилл, выделенных от телят с целью отбора пробиотических культур // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2010. – № 1. – С. 111-117.

23. Петраков Е.С., Тараканов Б.В. воздействие пробиотических штаммов *Lactobacillus fermentum* на микрофлору кишечника, неспецифическую резистентность и рост телят-молочников // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2009. – № 4. – С. 91-95.
24. Пышманцева Н.А., Ковехова Н.П., Савосько В.А. Пробиотики повышают рентабельность птицеводства // Птицеводство. – 2011. – № 2. – С. 36-38.
25. Семенихина В.Ф., Раскошная Т.А., Рожкова И.В., Бегунова А.В., Ширшова Т.И. Разработка технологического процесса получения бактериального концентрата *Lactobacillus reuteri* // Вестник Орловского ГАУ. – 2016. – Т. 62. – № 5. – С. 86-93.
26. Соловьева И.В., Точилина А.Г., Новикова Н.А., Белова И.В., Иванова Т.П., Соколова К.Я. Изучение биологических свойств новых штаммов рода *Lactobacillus* // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2010. – Т. 2. – № 2. – С. 462-468.
27. Стоянова Л.Г., Устюгова Е.А., Нетрусов А.Н. Антимикробные метаболиты молочнокислых бактерий: разнообразие и свойства (обзор) // Прикладная биохимия и микробиология. – 2012. – Т. 48. – № 3. – С. 259-275.
28. Тараканов Б.В., Николичева Т.А., Алешин В.В. Пробиотики. Достижения и перспективы использования в животноводстве // Прошлое, настоящее и будущее зоотехнической науки / Труды ВИЖ. – 2004. – Т. 3. – С. 69-73.
29. Хавкин А. И., Жихарева Н. С. Антибиотикассоциированный дисбактериоз // Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 8. – 59-62.
30. Хорошевский М.А., Афанасьева А.И. Пробиотики в животноводстве // Вестник Алтайского ГАУ 2003. – № 2. – С. 290-292.
31. Четвергова И.А. Причины и следствия нарушения микрофлоры кишечника птиц // Проблемы науки. – 2018. – Т. 26. – № 2. – С. 5-7.
32. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. – М.: ГрантЪ, 1988. – Т. 1. – С. 246-285.
33. Abudabos A.M., Al-Batshan H.A., Murshed M.A. Effects of prebiotics and probiotics on the performance and bacterial colonization of broiler chickens // South Afr. J. Anim. Sci. – 2015. – Vol. 4. – P. 419-428.
34. Axelsson L., Chung T.C., Dobrogosz W., Lindgren S.E. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri* // Microb. Ecol. Health Dis. – 1989. – Vol. 2. – P. 131-136.
35. Blum S., Schiffrin E. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implication for probiotic bacteria? // Curr. Issues Intest. Microbiol. – 2003. – Vol. 4. – No. 2. – P. 53-60.
36. Caramia G. Probiotics from Mechnikoff to the current preventive and therapeutics possibilities // Pediatr. Med. Chir. – 2004. – Vol. 26. – No. 1. – P. 19-33.
37. Casas I.A., Dobrogosz W.J. Validation of the probiotic concept: *Lactobacillus reuteri* confers broad-spectrum protection against disease in humans and animals // Microb. Ecol. Health Dis. – 2000. – Vol. 12. – No. 4. – P. 247-285.
38. Casewell M., Friis C., Marco E., McMullin P., Phillips I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health // J. Antimicrob. Chemother. – 2003. – Vol. 52. – P. 159-161.
39. Chung, T.C., Axelsson L., Lindgren S.E., Dobrogosz W.J. In vitro studies on reuterin synthesis by *Lactobacillus reuteri* // Microb. Ecol. Health. Dis. – 1989. – Vol. 2. – P. 137-144.
40. Dobrogosz W.J., Casas I.A., Pagano G.A., Talarico T.L., Sjoberg B-M., Karlsson M. *Lactobacillus reuteri* and the enteric microbiota // In: The regulatory and protective role of the normal microflora (Grubb R., Midtvedt T., Norin E., eds). – London: Macmillan LTD, Publ., 1989. – P. 283-292.
41. Dobrogosz W.J., Lindgren S.E. Antibiotic Reuterin // Biotechnology Advances. – 1996. – Vol. 14. – No. 3. – P. 364-376.
42. Ganzle M.G. Reutericyclin: biological activity, mode of action, and potential applications // Appl. Microbiol. Bio-technol. – 2004. – Vol. 64. – P. 326-332.
43. Hammes W.P., Hertel C. The genera *Lactobacillus* and *Carnobacterium* // In: The Prokaryotes (M. Dworkin, ed.). New York: Springer-Verlag, 2005, P. 320-403.
44. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 4. – No. 3. – P. 185-197.
45. Hölzel A., Ganzle M.G., Nicholson G.J., Jung G. The first low molecular weight antibiotic from lactic acid bacteria: reutericyclin, a new tetramic acid // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 2000. – Vol. 39. – P. 2766-2768.

46. Isolauri E., Salminen S., Ouwehand A.C. Probiotics // Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology. – 2004. – Vol. 18. – P. 299-313.
47. Jacobsen C.N., Rosenfeldt Nielsen V. et al. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* sp. by *in vitro* techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans // Appl. Environ. Microbiol. – 1999. – Vol. 65. – P. 4949-4956.
48. Kandler O., Stetter K., Kohl R. *Lactobacillus reuteri* sp. nov. a new species of heterofermentative lactobacilli // Zbl. Bakt. Hyg. Abt. Orig. – 1980. – Vol. 1. – P. 264-269.
49. Ljungh A., Wadström T. Lactic acid bacteria as probiotics // Current Issues in Intestinal Microbiology. – 2006. – Vol. 7. – No. 2. – P. 73-89.
50. Madsen K.L., Doyle J.S., Jewell L.D., Tavernini M.M., Fedorak R.N. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116. – P. 1107-1114.
51. Nollert L.J.A., Pereira D.I., Verstraete W. Effect of a probiotic bile salt hydrolytic *Lactobacillus reuteri* on human gastrointestinal microbiota as simulated in the SHIME reactor system // Microb. Ecol. Health Dis. – 1999. – Vol. 11. – P. 1321-1326.
52. Parker R.B. Probiotics, the other half of the antibiotics story // Anim. Nutr. Health. – 1974. – Vol. 29. – P. 4-8.
53. Parvez S., Malik K.A., Ah Kang S., Kim H.-Y. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health // J. Appl. Microbiol. – 2006. – Vol. 100. – P. 1171-1185.
54. Reuter G. Das vorkommen von laktobazillen in lebensmitteln und ihr verhalten im menschlichen intestinaltrakt // Zbl. Bac. Parasit. Infec. Hyg. I Orig. – 1965. – Vol. 197(S). – P. 468-487.
55. Talarico T.L., Dobrogosz W.J. Chemical characterization of an antimicrobial substance produced by *Lactobacillus reuteri* // Antimicrob. Agents Chemother. – 1989. – Vol. 33. – P. 674-679.
56. Toba T., Samant S.K., Yoshiko E., Itoh T. Reuterin, a new bacteriocin produced by *Lactobacillus reuteri* // Lett. Appl. Microbiol. – 1991. – Vol. 134. – P. 281-286.

REFERENCES

1. Abudabos A.M., Al-Batshan H.A., Murshed M.A. Effects of prebiotics and probiotics on the performance and bacterial colonization of broiler chickens. *South Afr. J. Anim. Sci.* 2015, 4: 419-428.
2. Afonyushkin V.N., Tromenshleger I.N., Dudareva E.V., Khrapov E.A., Filipenko M.L., Maslov O.G. [The bacterium strain *Lactobacillus reuteri* okt, used for the production of probiotic preparations for agricultural poultry]. *Patent RF*, No. 2468079, 2011.
3. Afonyushkin V.N., Filipenko M.L., Shirshova A.N., Maslov O.G. [Mechanisms of biological activity of the *Lactobacillus reuteri* system - reuterin]. *Sibirskii vestnik sel'skokhosaistvennoi nauki – Siberian Herald of Agricultural Science*. 2013, 4: 70-75.
4. Axelsson L., Chung T.C., Dobrogosz W., Lindgren S.E. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri*. *Microb. Ecol. Health Dis.* 1989, 2: 131-136.
5. Baryshnikova N., Belousova L. [Antibiotics and probiotics: ensuring efficacy and safety]. *Vrach - Physician*. 2012, 1: 26-28.
6. Blum S., Schiffrin E. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implication for probiotic bacteria? *Curr. Issues. Intest. Microbiol.* 2003, 4(2): 53-60.
7. Bondarenko V.M., Rybal'chenko O. [Therapeutic effect of probiotics]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga - Gastroenterology of St. Petersburg*. 2009, 1: 2-3.
8. Bondarenko V.M., Gracheva N.M. [Dysbiotic conditions and treatment measures]. *Vestnik RAMN – Herald of Russian Academy of Medical Sciences*. 2005, 12: 24-29.
9. Caramia G. Probiotics from Mechnikoff to the current preventive and therapeutics possibilities. *Pediatr. Med. Chir.* 2004, 26(1): 19-33.
10. Casas I.A., Dobrogosz W.J. Validation of the probiotic concept: *Lactobacillus reuteri* confers broad-spectrum protection against disease in humans and animals. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2000, 12(4): 247-285.
11. Casewell M., Friis C., Marco E., McMullin P., Phillips I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, 52: 159-161.
12. Chetvergova I.A. [Causes and consequences of disturbance of intestinal microflora of birds]. *Problemy nauki - Problems of Science*. 2018, 2: 5-7.

13. Chung T.C., Axelsson L., Lindgren S.E., Dobrogosz W.J. In vitro studies on reuterin synthesis by *Lactobacillus reuteri*. *Microb. Ecol. Health. Dis.* 1989, 2: 137-144.
14. Danilevskaya N.V., Sidorov M.A., Subbotin V.V. [Probiotics in veterinary medicine]. *Veterinariya - Veterinary Medicine*. 2002, 11: 6-12.
15. Dobrogosz W.J., Casas I.A., Pagano G.A., Talarico T.L., Sjöberg B-M., Karlsson M. *Lactobacillus reuteri* and the enteric microbiota. In: *The regulatory and protective role of the normal microflora* (Grubb R., Midtvedt T., Norin E., eds). London: Macmillan LTD, Publ., 1989, P. 283-292.
16. Dobrogosz W.J., Lindgren S.E. Antibiotic Reuterin. *Biotechnology Advances*. 1996, 14(3): 364-376.
17. Danilevskaya N. [Pharmacological aspects of the use of probiotics in veterinary medicine]. *Veterinariya sel'skokhosyaistvennykh zhivotnykh –Veterinary Medicine of Farm Animals*. 2012, 10: 8-14.
18. Ganzle M.G. Reutericyclin: biological activity, mode of action, and potential applications. *Appl. Microbiol. Bio-technol.* 2004, 64: 326-332.
19. Gibatova R.Z. [Prospects for the use of probiotics in poultry farming]. *Mat. Conf. "Agrarnaya nauka v innovatsionnom razvitii APK"* (Proc. Conf: Agrarian science in the innovative development of agribusiness). Bashkir State Agrarian University Publ., 2015, P, 70-74.
20. Glushanova N.A. [Biological properties of lactobacilli]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny - Bulletin of Siberian Medicine*. 2003, 4: 50-58
21. Glushanova N.A. *Ekspperimental'noe obosnovanie novykh podkhodov k korrektsii mikrobiotsenoza kishhechnika* (Experimental substantiation of new approaches to correction of intestinal microbiocenosis). Extended Abstract of Diss. Cand. Sci. Med., Moscow Institute of Epidemiology and Microbiology, 2005, 27 p.
22. Hammes W.P., Hertel C. The genera *Lactobacillus* and *Carnobacterium*. In: *The Prokaryotes* (M. Dworkin, ed.). New York: Springer-Verlag, 2005, P. 320-403.
23. Hölzel A., Gänzle M.G., Nicholson G.J., Jung G. The first low molecular weight antibiotic from lactic acid bacteria: reutericyclin, a new tetramic acid. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2000, 39: 2766-2768.
24. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011, 4(3): 185-197.
25. Isolauri E., Salminen S., Ouwehand A.C. Probiotics. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2004, 18: 299-313.
26. Jacobsen C.N., Rosenfeldt Nielsen V. et al. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* sp. by *in vitro* techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl. Environ. Microbiol.* 1999, 65: 4949-4956.
27. Kandler O. et al. *Lactobacillus reuteri* sp. nov. a new species of heterofermentative lactobacilli. *Zbl. Bakt. Hyg. Abt. Orig.* 1980, C1: 264-269.
28. Kapustina O.A., Garankina A.Yu., Kartashova O.L., Pashinin N.S. [Mutual influence on the persistence factors of opportunistic microorganisms and bacteria of the genus *Lactobacillus* sp., which are part of veterinary probiotics]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN - Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2012, 2: 1-9.
29. Khavkin A.I., Zhikhareva N.S. [Antibiotic associated dysbacteriosis]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha - Directory outpatient physician*. 2006, 4: 59-62.
30. Khoroshevskii M.A., Afanas'eva A.I. [Probiotics in Animal Husbandry]. *Vestnik Altaiskogo GAU – Herald of Altai State Agrarian University*. 2003, 2: <https://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1040601&selid=18025703290-292>.
31. Korshunov V.M., Smeyanov V.V., Efimov B.A. [Rational approaches to the problem of correction of intestinal microflora]. *Vestnik RAMN – Herald of Russian Academy of Medical Sciences*. 1996, 2: 60-65.
32. Kryukov O. [Spore-forming probiotic in growing broilers]. *Kombikorma - Mixed Feeds*. 2006, 1: 75-76.
33. Litvina L.A. [Probiotics as natural immunomodulators]. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal - Pacific Medical Journal*. 2009, 3: 138-140.
34. Ljungh A., Wadström T. Lactic acid bacteria as probiotics. *Current Issues in Intestinal Microbiology*. 2006, 7: 73-89.
35. Madsen K.L., Doyle J.S., Jewell L.D., Tavernini M.M., Fedorak R.N. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology*. 1999, 116:1107-1114.
36. Nollet L.J.A., Pereira D.I., Verstraete W. Effect of a probiotic bile salt hydrolytic *Lactobacillus reuteri* on human gastrointestinal microbiota as simulated in the SHIME reactor system. *Microb. Ecol. Health Dis.* 1999, 11: 1321-1326.
37. Novik G.I., Melent'ev G.I., Samartsev A.A. [Biological activity of probiotic microorganisms]. *Mikrobiologiya - Microbiology*. 2006, 2: 187-194.

38. Orlova T.N., Dorofeev R.V. [Probiotics - the prospect of livestock]. In: *Agrarnaya nauka - sel'skomu khozyaistvu* (Agricultural science to agriculture). Barnaul: Altaiskii GAU, 2017, P. 177-180.
39. Ovsyannikov Yu.S., Tikhonov G.I., Golunova O.V. [Probiotics in veterinary medicine]. *Veterinarnaya meditsina - Veterinary Medicine*. 2009, 1-2: 66-68.
40. Parker R.B. Probiotics, the other half of the antibiotics story. *Anim. Nutr. Health*. 1974, 29: 4-8.
41. Parvez S., Malik K.A., Ah Kang S., Kim H.-Y. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J. Appl. Microbiol.* 2006, 100: 1171-1185.
42. Petrakov E.S. [Biological characteristics of lactobacilli isolated from calves for the purpose of sampling probiotic cultures]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2010, 1: 111-117.
43. Petrakov E.S., Tarakanov B.V. [Effects of probiotic strains of *Lactobacillus fermentum* to intestinal microflora, nonspecific resistance and growth of calves]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2009, 4: 91-95.
44. Pyshmantseva N.A., Kovekhova N.P., Savos'ko V.A. [Probiotics increase the profitability of poultry farming]. *Ptitsevodstvo - Poultry Science*. 2011, 2: 36-38.
45. Reuter G. Das vorkommen von laktobazillen in lebensmitteln und ihr verhalten im menschlichen intestinal trakt. *Zbl. Bac. Parasit. Infec. Hyg. I Orig.* 1965, 197S: 468-487.
46. Semenikhina V.F., Raskoshnaya T.A., Rozhkova I.V., Begunova A.V., Shirshova T.I. [Development of the technological process for obtaining bacterial concentrate *Lactobacillus reuteri*]. *Vestnik Orlovskogo GAU - Herald of Orlov State Agricultural University*. 2016, 62(5): 86-93.
47. Shenderov B. A. *Meditinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noe pitanie* (Medical microbial ecology and functional nutrition). Moscow: Grant Publ., 1988, Vol. 1, P. 246-285.
48. Solov'eva I.V., Tochilina A.G., Novikova N.A., Belova I.V., Ivanova T.P., Sokolova K.Ya. [Study of biological properties of new strains of the genus *Lactobacillus*]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo - Bulletin of Lobachevsky Nizhny Novgorod University*. 2010, 2(2): 462-468.
49. Stoyanova L.G., Ustyugova E.A., Netrusov A.N. [Antimicrobial metabolites of lactic acid bacteria: diversity and properties (a review)]. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya - Applied Biochemistry and Microbiology*. 2012, 48(3): 259-275
50. Tarakanov B.V., Nikolicheva T.A., Aleshin V.V. [Probiotics. Achievements and prospects for use in animal husbandry]. In: *Proshloe, nastoyashchee i budushchee zootehnicheskoi nauki / Trudy VIZh* (Past, present and future of zootechnical science / Proceedings of VIZh). 2004, Vol. 3, P. 69-73.
51. Talarico T.L., Dobrogosz W.J. Chemical characterization of an antimicrobial substance produced by *Lactobacillus reuteri*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989, 33: 674-679.
52. Toba T., Samant S.K., Yoshiko E., Itoh T. Reuterin 6, a new bacteriocin produced by *Lactobacillus reuteri*. *Lett. Appl. Microbiol.* 1991, 134: 281-286.
53. Vasil'ev A.V., Lysenko S.N. [Effect of probiotics on the productivity of broiler chickens and the formation of intestinal microbiocenosis]. *Kormlenie sel'skokhozyaistvennykh zhivotnykh i kormoproizvodstvo - Feeding Farm Animals and Feed Production*. 2008, 6: 34-37.
54. Volkova I. [Probiotics, as an alternative to fodder antibiotics]. *Kombikorma - Mixed Feeds*. 2014, 2: 63-64.
55. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugyan N.G., Sannikova T.N., Kuchina A.E., Sazanova Yu.O. [What do we know about *Lactobacillus reuteri* today?]. *Meditinskii sovet - Medical advice*. 2018, 2: 163-169.
56. Zhukova Yu.S., Nagovitsyna E.V. [Economic efficiency of probiotics application in dairy cattle breeding]. *Uspekhi sovremennoi nauki i obrazovaniya - Successes of modern science and education*. 2017, 5(1): 56-58.

**New probiotic preparations based on *Lactobacillus reuteri*
and prospects of using them in animal husbandry (a review)**

Ovcharova A.N., Petrakov E.S.

*Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition,
Borovsk, Kaluga oblast, Russian Federation*

ABSTRACT. Due to the interdiction on the use of feed antibiotics in the EU in 2006, there is a need to expand the use of probiotics and feed additives as an alternative to fodder antibiotics. The purpose of this work is to review current data on the development and use of new probiotics in animal husbandry and new approaches to the correction of dysbiotic violations. In addition to normalizing the intestinal microflora, probiotics have additional positive effects – metabolic, immunological, anti-inflammatory and also stimulating local immunological defense. The lactobacillus metabolism products, in addition to lactic acid, are antibiotic-like substances that have an antimicrobial effect against both closely related bacteria and to representatives of the opportunistic and pathogenic microflora. One of the most promising species for the production of lactobacilli probiotics is *Lactobacillus reuteri*. In the process of *Lactobacillus reuteri* metabolism, acetic, lactic and butyric acids, carbon dioxide and hydrogen peroxide are formed. Acetic acid inhibits the activity of yeasts, fungi and some microorganisms, and has an antimicrobial effect on pathogenic microorganisms. Butyric acid is a source of energy for enterocytes and has anti-tumor properties. Carbon dioxide and hydrogen peroxide have an antimicrobial effect on pathogenic microorganisms. In addition, *Lactobacillus reuteri* synthesizes several unique substances – reuterin (β -hydroxypropionic aldehyde) with a wide spectrum of activity against common pathogens of the gastrointestinal tract, as well as reutericyclin (cyclic tetramic acid, active primarily against gram-positive bacteria). Investigations of the authors have shown that the addition of *Lactobacillus reuteri* to feedstuffs in calves has an optimizing effect on the formation of intestinal microflora and nonspecific resistance, substantially increases their prophylactic efficacy in digestion disorders and growth of live weight. A conclusion is made about the prospects for the production and use in the animal industry of probiotic preparations based on *Lactobacillus reuteri*.

Keywords: calves, intestinal microflora, lactobacilli, reuterin, microflora disorders, growth performance

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2018, 2: 5-18

Поступило в редакцию: 15.04.2018

Получено после доработки: 25.05.2018

Овчарова Анастасия Никитовна, к.б.н., с.н.с., тел. +7(964)146- 68- 62;

Петраков Евгений Сергеевич, к.б.н., зав. лаб., тел.+7 (961) 125 71 47; petrakov30@gmail.com