

УДК 616.34-002-085.24

## СОВРЕМЕННЫЕ СПОРООБРАЗУЮЩИЕ ПРОБИОТИКИ В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

**Скрыпник И.Н.**, доктор медицинских наук, профессор

**Маслова А.С.**, кандидат медицинских наук

**Мандрыка Я.А.**

Высшее государственное учебное учреждение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», (г. Полтава, Украина)

**Резюме:** Наведені дані літератури щодо характеристики механізмів дії, ефективності та безпечності спороутворюючих бактерій, які застосовуються в якості пробіотиків. Викладений вплив пробіотика-біоентеросептика ентерожерміни, яка містить поліантибіотикорезистентні спори штаму *Bacillus clausii*, на порушення мікрофлори кишечника, стан імунної системи. Позитивними особливостями ентерожерміни є таксономічна ідентифікація, ефект самоелімінації, антибіотикорезистентність, високий профіль безпеки та можливість застосування з метою профілактики побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, які зумовлені прийомом антибіотиків і хіміотерапевтичних засобів.

**Ключові слова:** кишковий дисбіоз, лікування, спороутворюючі пробіотики, ефективність, безпечність.

**Резюме:** Приведены данные литературы, характеризующие механизмы действия, эффективность и безопасность спорообразующих бактерий, которые используются в качестве пробиотиков. Изложено влияние пробиотика-биоентеросептика энтерогермины, содержащей полиантибиотикорезистентные споры штамма *Bacillus clausii*, на нарушения микрофлоры кишечника, состояние иммунной системы. Положительными особенностями энтерогермины являются таксономическая идентификация, эффект самоэлиминации, антибиотикорезистентность, высокий профиль безопасности и возможность применения с целью профилактики побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленных приёмом антибиотиков и химиотерапевтических средств.

**Ключевые слова:** кишечный дисбиоз, лечение, спорообразующие пробиотики, эффективность, безопасность.

**Summary:** The literature data concerning characteristic of functioning, effectiveness and safety of spore-creating bacteria used as probiotics are presented. Enterogermina is a probiotics-bioenteroceptic that contains spores of *Bacillus clausii*, resistant to antibiotics, influences on intestinal microflora disturbance, condition of immune system. Positive peculiarity of Enterogermina is a taxonomic identification, self-elimination effect, antibiotic resistance, high safety profile and possibility of use to avoid a side effects in gastrointestinal tract as a result of antibiotics and chemical-therapy.

**Key words:** intestinal dysbiosis, treatment, spore-creating probiotics, effectiveness, safety.

Нормобиоценоз кишечника играет важную роль в поддержании ряда жизненно важных функций организма:

- участие в процессах пищеварения за счет гидролиза пищевых волокон и полисахаридов, синтезе вторичных желчных кислот (дезоксихолевой, литохолевой, урсодезоксихолевой) и витаминов [1];
- поддержание колонизационной резистентности, оказывая конкурентное взаимодействие с условно-патогенной микрофлорой, что способствует усилению протективных свойств слизистой оболочки кишечника за счет стимуляции продукции защитной слизи и укрепления межклеточных контактов.

Состав микрофлоры кишечника может изменяться в зависимости от возраста и состояния организма в целом. Микробные консорциумы организованы в многослойные биопленки, сбалансированные по своей видовой принадлежности. Однако, несмотря на наличие вариаций количественного и качественного состава микроэкологии кишечника, длительный промежуток времени он остается стабильным [21].

Проблема дисбиоза кишечника в последнее время приобретает особую актуальность в связи с бесконтрольным приемом антибактериальных препаратов, которые используются в лечении заболеваний инфекционной природы. Первоначально изменения микроэкологии кишечника носят достаточно кратковременный характер благодаря способности микрофлоры к поддержанию постоянства ее состава. В последствие дисбиотические нарушения приобретают более тяжелые и длительные формы течения, что приводит к нарушению физиологических процессов и иммунологической реактивности организма.

Проведен ряд клинических исследований, демонстрирующих длительность восстановления нормального состава микрофлоры кишечника после применения коротких курсов антибиотиков. Так, по данным С.Л.М. Jerberg et al., семидневный курс лечения клиндамицином вызывал значительные изменения в составе бактериоидов, нормализация которого происходила в течение 2-х лет. В исследовании L.Dethlefsen et al. [20] показано снижение на 1/3 титра бифидобактерий и лактобацилл относительно нормы и значительное изменение соотношения микробных сообществ в результате пятидневного применения ципрофлоксацина с последующим восстановлением количественного и качественного состава микроэкологии кишечника в течение 6 месяцев. Кроме того, антибактериальные препараты могут вызывать существенные изменения в метаболизме нормальных микроорганизмов, приводя к нарушению их функциональных свойств и межмикробных взаимодействий. Как следствие, снижается колонизационная резистентность нормобиоты, увеличивается процентное соотношение условно-патогенной микрофлоры с изменением ее вариабельности и функциональной активности.

Длительные и тяжелые дисбиотические изменения микроэкологии кишечника являются фоном и причиной развития аллергических реакций, бронхиальной астмы, синдрома раздраженного кишечника, воспалительных заболеваний кишечника, антибиотико-ассоциированной диареи, псевдомембранозного колита [10, 15, 16]. В этом аспекте особое значение приобретает не только лечение уже возникших изменений микроэкологии кишечника, но и проведение своевременных профилактических мероприятий в динамике антибактериальной терапии.

С целью восстановления нормального микробиоценоза человека применяют пробиотические препараты, состоящие из живых микроорганизмов и веществ микробного происхождения, которые при пероральном введении оказывают бактериотерапевтическое и бактериопротективное действия при гастроинтестинальных расстройствах [25]. Позитивные эффекты пробиотиков на физиологические и иммунные реакции организма хозяина позволяют широко использовать их как в качестве функционального питания, так и в лечебно-профилактических целях.

Активное применение пробиотиков в клинической практике с целью восстановления качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника дает основание по праву назвать XXI век эрой пробиотиков. В странах Европы одним из наиболее весомых требований, предъявляемых для бактериальных препаратов, является безопасность. Современный подход к назначению пробиотиков предполагает соответствие требованиям Qualified Presumption of Safety (QPS), основанным European Food Safety Authority (EFSA, 2008), согласно которым для одобрения QPS-статуса микроорганизмов необходимо определение антибиотикорезистентности и ее вариабельности [22].

Пробиотики включены в EFSA QPS-список (EFSA, 2012) как препараты, обладающие высоким профилем безопасности, единственным недостатком которых можно считать

недостаточную усвояемость в организме хозяина. На приживание микроорганизмов влияет наличие резистентности к хлористоводородной кислоте и желчи, что обеспечивает им возможность выжить при прохождении через верхние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), способность к размножению, адгезии к слизистой оболочке кишечника. Несомненно, детальная оценка безопасности микроорганизмов начинается с правильной идентификации штаммов и исследования *in vitro* потенциальных рисков их применения. Особого внимания с этой точки зрения заслуживает определение наличия и потенциальной изменчивости антибиотикорезистентности пробиотических средств. Учитывая факт, что резистентность к антибиотикам является генетически детерминированным свойством микроорганизмов, основным механизмом ее трансформации можно считать хромосомные мутации или горизонтальные изменения генов. Геномная стабильность пробиотических средств – основа безопасности их применения и важная характерологическая особенность, которая обеспечивает возможность в организме хозяина проявлять свойства своего вида микроорганизмов. С другой стороны, геномная стабильность обеспечивает невозможность передачи гена устойчивости к антибиотикам условно-патогенным и патогенным бактериям, что можно считать принципиально важным аспектом безопасности применения препаратов на основе живых микроорганизмов [22].

При назначении пробиотиков обязательной является оценка индивидуальных особенностей каждого пациента, характера нарушений микробиоценоза с учетом спектра и специфики течения патологических процессов, ассоциированных с кишечным дисбиозом. Наиболее часто с целью лечения и профилактики нарушений микробиоценоза используют пробиотические препараты на основе *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, которые соответствуют всем требованиям, предъявляемым к пробиотикам. Основной проблемой в данной ситуации можно считать те клинические случаи, когда существует необходимость длительного назначения антибактериальных средств, и, соответственно, необходимость одновременного назначения пробиотиков с целью профилактики и лечения дисбиоза кишечника и связанных с ним интестинальных расстройств. Следовательно, генетически детерминированное свойство антибиотикорезистентности является важным критерием выбора пробиотического препарата. С этой точки зрения особого внимания заслуживают пробиотические препараты на основе спорообразующих бактерий.

По данным Hong H.A. и соавт. [23], бактерии рода *Bacillus*, *Brevibacillus*, *Clostridium*, *Sporolactobacillus* подавляют условно-патогенную и патогенную флору кишечника, и связанные с ними кишечные расстройства, в большей степени, чем классические пробиотики на основе лакто- и бифидобактерий. Осторожность в назначении пробиотиков на основе спорообразующих бактерий обусловлена их родством с патогенными и токсигенными видами (*Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens*, *C. botulinum*) и чужеродностью к нормальной микрофлоре кишечника. Способность к самоэлиминированию является важным обязательным свойством данного вида пробиотических препаратов [23].

Особого внимания заслуживает современный пробиотический препарат энтерожермина – суспензия полирезистентных штаммов спор *Bacillus clausii* ( $2 \times 10^9$ ), который успешно применяется для лечения кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной и патогенной микрофлорой, антибиотико-ассоциированной диареи, а также для профилактики развития дисбиотических изменений на фоне антибактериальной терапии. Энтерожермина содержит активный ингредиент – полиантибиотико-резистентные споры штаммов *Bacillus clausii* (N/R, O/C, SIN и T), изначально идентифицированный как *Bacillus subtilis*, и предназначенный для перорального применения.

Геном штамма *Bacillus clausii* таксономически идентифицирован в Институте Л. Пастера (Париж) в 2005 г.

Энтерожермина относится к подгруппе пробиотиков -биоэнтеросептиков и представляет собой живые микроорганизмы, не встречающиеся в составе облигатной

микробиоты человека (транзиторная микрофлора), но способные элиминировать оппортунистическую микробиоту кишечника.

Род *Bacillus* насчитывает 77 видов и включает в себя обширную группу аэробных или факультативно-анаэробных грамположительных микроорганизмов палочковидной формы, которые способны образовывать эндоспоры. Наиболее типичным является вид *B. subtilis*.

Представители рода *Bacillus* выделяются из воды, пыли, почвы и воздуха и обладают широким спектром биологической активности, проявляя антагонистическое действие по отношению к патогенной микрофлоре ЖКТ человека, выступая в качестве транзитной микрофлоры. Одновременно они синтезируют пектины, целлюлозу, ферменты, лизирующие крахмал, различные аминокислоты и антибиотики. В организм человека *Bacillus* попадают путем случайного их употребления с пищей или в результате целенаправленного приема ферментированных продуктов питания [4, 6].

В докладе E.Ricca, L.Baccigalupi (Неаполь, Италия) на курсе последипломного образования «Кишечный микробиом, питание и здоровье», проведенного под эгидой Европейской Ассоциации гастроэнтерологов, эндоскопистов и нутрициологов (EAGEN) (Рим, 10-11 июля 2013 г.) особое внимание было уделено эндоспорам, которые образуют грамм-положительные бактерии рода *Bacillus* или *Clostridium* в условиях, неблагоприятных для дальнейшей жизнедеятельности микроорганизма. Споры чрезвычайно устойчивы и повсеместно распространены в природе, что позволяет весьма успешно использовать их в качестве высокоэффективных пробиотиков. Попадая в нижние отделы кишечника, споры прорастают, приводя к колонизации ЖКТ жизнеспособными бактериями, образующими в свою очередь новые споры [5]. В перспективе планируются экспериментальные исследования по изучению взаимосвязи бактерий рода *Bacillus* и клеток кишечника с акцентом на действие малых пептидов, которые продуцируются растущими бактериями.

Началом действия всех пробиотических препаратов на основе штаммов бактерий рода *Bacillus* считается время их попадания в пищеварительный тракт, большинство из которых находится в форме спор, т.е. в состоянии анабиоза. После попадания в ЖКТ бактерии разбавляются в секрете слизистых и желудка и начинают интенсивно прорасти, независимо от физико-химического состояния желудочного содержимого.

Обеспечение высокого пробиотического эффекта энтерожермины объясняется ее резистентностью к действию агрессивного содержимого верхних отделов ЖКТ – хлористоводородной кислоте, пепсину, желчными кислотами. Хлористоводородная кислота выступает в роли активатора спор, так как после помещения культуры *B. clausii* в кислую среду желудка отмечается более интенсивное и синхронное развитие спор. Вегетативные формы бактерий живут и развиваются при pH>4,5, а оптимальными средовыми условиями для развития штаммов *B. clausii* является pH 8 [14].

В экспериментальных исследованиях на животных установлен факт перехода 90% спор в вегетативные формы в течение первых двух часов после введения препарата, что сопровождается интенсивной продукцией, в т.ч. и экстрацеллюлярной, физиологически активных веществ (протеолитических ферментов, антибиотиков и других). Физиологические свойства *B. clausii* свидетельствуют о способности споровых форм размножаться, а вегетативных – выживать во время транзита по ЖКТ.

*B. clausii*, входящие в состав энтерожермины, синтезируют:

- амилазу и липазу, нормализуя процессы пищеварения;
- аминокислоты, в том числе и незаменимые: треонин, глутаминовую кислоту, аланин, валин, тирозин, гистидин, орнитин и другие;
- витамин B<sub>2</sub>: SIN и T штаммы синтезируют около 20 нг, O/C, N/R – около 10 нг, что позволяет организму человека физиологически компенсировать витаминную недостаточность;

- около двухсот антибиотиков и дипиколиновую кислоту, что свидетельствует об их широкой антимикробной активности, в т.ч. и против *in vitro* и против *Helicobacter pylori* [18, 19].

- несколько видов пептидов, подобных по базовой структуре и в то же время отличающихся по конечным группам, что объясняет их разноплановый антибиотический эффект и замедленное формирование устойчивых вариантов [2, 7].

Доказано, что уже на третий день после введения спорообразующего пробиотика значительно снижалось количество *Staphylococcus aureus* и *E. coli*, а в последующие дни наблюдалась полная элиминация их из организма. Данный эффект подавления патогенной и условно-патогенной микрофлоры особенно важен, т.к. доказана роль патогенной микрофлоры, содержащейся в ЖКТ, в развитии бактериемии с последующей транслокацией ее в органы и ткани [3–5, 8, 13].

При попадании бактерий рода *Bacillus* в ЖКТ происходит нормализация соотношения белковых фракций крови за счет активации синтеза специфических иммуноглобулинов [12, 13]. Протеолитические, пектинолитические, липолитические и целлюлолитические свойства представителей рода *Bacillus* могут приводить к разрушению тромбов и гепарина, различных токсических продуктов и аллергенов, уменьшению образования холестерина мицелл [6].

Большинство наблюдений за людьми, принимавшими пробиотик на основе бактерий рода *Bacillus*, показали либо полную элиминацию бацилл из организма, либо наличие их в малых, не превышающих обычных, характерных для данного региона, количествах [5].

Перенос генов резистентности от пробиотика к микроорганизмам, патогенным для человека, исключен для энтерожермины, т.к. в течение многих лет применения препарата ни один ген *B. clausii* не был обнаружен у патогенных бактерий [9, 11, 17].

Споры *B. Subtilis*, в отличие от традиционных пробиотиков на основе лакто- и бифидобактерий, обладают высокой антагонистической активностью в отношении оппортунистической флоры, в частности, стафилококков, дрожжей, основных грамположительных бактериальных агентов *Staphylococcus aureus*, *C. difficile*, *Enterococcus faecium* и ротавирусов [7]. Бактерии рода *Bacillus* синтезируют субтилизин и каталазу, тем самым активизируя рост *Lactobacillus* [18].

Пробиотическое действие бацилл начинается уже при первом контакте их с эпителиоцитами ЖКТ организма человека с последующим воздействием протеолитических ферментов, каталазы, дипиколиновой кислоты на слизистую оболочку кишечника, что приводит к стимуляции обменных и пищеварительных процессов. Ингибирующее действие дипиколиновой кислоты в сочетании с усилением местного метаболизма являются вновь открытыми механизмами действия споровых пробиотиков [5].

В нижних отделах кишечника споры и вегетативные формы пробиотических штаммов *Bacillus* стимулируют иммунокомпетентные клетки кишечника и макрофаги, приводя к усилению продукции интерферонов и цитокинов.

Оригинальный механизм пробиотического эффекта энтерожермины представлен на рис. 1.

Среди спорообразующих бактерий, контаминирующих процесс производства лизина, обнаружено свойство штаммов *B. subtilis* подавлять рост стафилококков, некоторых грамотрицательных бактерий и развитие грибов рода *Candida*. Препарат активен против основных грамположительных бактериальных агентов, *Staphylococcus aureus*, *C. difficile*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas fluorescencens*, адено- и ротавирусов.



## Пробиотические эффекты Энтерожермины Транзит *Bacillus clausii* через ЖКТ



Рис. 1. Механизмы пробиотического эффекта энтерожермины

При изучении процессов адгезии бацилл на стенках кишечника доказано, что количество фиксирующихся бактерий прямо пропорционально количеству клеток в препарате. Так, при содержании  $10^6$  бацилл в 1 мл пробиотика на  $1 \text{ мм}^2$  поверхности слизистой оболочки кишечника прикрепляются несколько десятков микробных клеток.

Активность пробиотического действия в дистальных отделах кишечника зависит от особенностей патологического процесса. Так, при сниженной секреторной функции желудка и повышенной перистальтике ЖКТ, вегетативные формы бацилл обнаруживаются в кишечнике уже через несколько минут после введения препарата.

Следовательно, пробиотические эффекты спорообразующих бактерий при различных острых и хронических заболеваниях кишечника реализуются в результате:

- 1) их антагонистического влияния на патогенные бактерии под воздействием дипиколиновой кислоты спор, а также антибиотиков и ферментов, синтезируемых вегетативными формами;
- 2) стимуляции иммунокомпетентных клеток, активации выработки интерферонов;
- 3) сочетания указанных факторов, включая транслокацию в кровь, лимфу и внутренние органы, что усиливает защитные силы организма в целом.

Установлен факт повышения продукции эндогенного интерферона уже в первые минуты после попадания пробиотика в организм. Nozaki-Renard (1978) доказал активацию индукции эндогенного IFN при парентеральном введении культур бактерий рода *Bacillus*, а последние исследования показывают подобный эффект и после перорального их введения.

Доказана способность вегетативных клеток стимулировать индуцированную митогеном пролиферацию моноядерных клеток при отсутствии влияния спорных и вегетативных форм *Bacillus clausii* на продукцию IL-2 или IFN- $\gamma$  [15].

Пероральное введение спор *B. subtilis* приводит к повышению активности секретируемого клетками IgA. В исследованиях на добровольцах показана высокая иммунологическая активность данного штамма спорообразующих бактерий и подтверждено его противовирусное действие. Таким образом, штаммы спорообразующих бактерий

обладают высокой эффективностью в качестве биологических средств нормализации микробиоценоза кишечника, а также стимуляции иммунного ответа организма.

Пробиотики положительно влияют на здоровье «хозяина» за счет сложных механизмов взаимодействия. Иммуномодулирующий эффект *B.clausii* заключается в специфической стимуляции выработки sIgA у человека и неспецифическом усилении продукции IFN- $\gamma$  у животных.

Следует учитывать, что у пациентов с выраженным иммунодефицитом при возникновении инфекций, вызванных собственно пробиотиком, наличие полирезистентного штамма существенно сокращает выбор антибиотиков.

Энтерожермина – бактериальный препарат, содержащий 4 антибиотикорезистентных штамма O/C, NR, T и SIN *Bacillus clausii*, что обуславливает их выживаемость при одновременном приеме антибиотиков [30]. Чувствительность *B.clausii* к некоторым антибиотикам изучена Национальным комитетом по клиническим и лабораторным стандартам США (1994). Штамм O/C *B.clausii* обладает устойчивостью ко всем антибиотикам, к которым имеют резистентность различной степени все 4 штамма, входящие в состав энтерожермины.

Таким образом, все четыре штамма *B. clausii* обладают широким спектром резистентности ко многим антибиотикам, которые используются для лечения ряда заболеваний: пенициллин, цефалоспорины, аминогликозиды, канамицин, тобрамицин, амикацин, макролиды, тетрациклин, хлорамфеникол, рифампицин.

Высокая степень гетерологической резистентности к антибиотикам, созданная искусственно, является базисом для предотвращения повреждения кишечной микрофлоры при проведении антибиотикотерапии [9]. Благодаря наличию антибиотикорезистентности, энтерожермина может применяться в интервале между двумя курсами антибиотиков или на фоне антибиотикотерапии.

Большинство наблюдений за людьми, принимавшими пробиотик на основе бактерий рода *Bacillus*, показали либо полную элиминацию бацилл из организма, либо наличие их в малых количествах, не превышающих обычных, характерных для данного региона [7].

Результаты научных исследований убедительно показывают, что Применение пробиотиков у больных язвенной болезнью (ЯБ), ассоциированной с *Helicobacter pylori* (HP), на фоне стандартной антихеликобактерной терапии (АХБТ) не только предупреждает возникновение побочных эффектов и снижает частоту их развития, но и повышает эффективность эрадикации и улучшает переносимость лечения [18, 19]. В реализации этого эффекта важное значение имеет способность спор и вегетативных форм пробиотика *B.clausii* адгезироваться к клеткам кишечного эпителия, предотвращая адгезию энтеропатогенных микроорганизмов по принципу конкурентного блокирования специфических локусов [12].

Выбор эффективных средств с целью профилактики побочных реакций со стороны ЖКТ, вызванных пероральной антибиотикотерапией, является важной проблемой клинической медицины. Препаратами выбора в решении этой проблемы могут быть классические пробиотики (лактобациллы и бифидобактерии) и бактериальные споры (*B.clausii*). Установлена резистентность к ванкомицину, характерная для лактобактерий определенных видов и *Enterococcus faecium*. Некоторые виды лактобактерий вырабатывают пептидогликан, определяющий нечувствительность к ванкомицину, а *Enterococcus faecium* имеет приобретенную и плазмидо-опосредованную резистентность, т.к. он является чувствительным к ванкомицину [17].

Доказана эффективность пробиотиков в качестве профилактического средства и, потенциально, Энтерожермина может быть использована для уменьшения выраженности признаков и симптомов при антибиотико-ассоциированной диарее.

Только полирезистентные пробиотики могут применяться одновременно с пероральными антибиотиками с целью превенции побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Перенос генов резистентности от пробиотика к микроорганизмам, патогенным для человека, не свойственен энтерожермине, т.к. в течение многих лет применения препарата ни один ген *B. clausii* не был обнаружен у патогенных бактерий.

Многолетний опыт применения Энтерожермины как пробиотика позволяет сделать вывод о высоком профиле безопасности препарата. При этом следует учитывать уникальные оригинальные свойства энтерожермины – резистентность к широко назначаемым антибиотикам, отсутствие передачи резистентности даже между близкими к *B. clausii* видами, отсутствие перекрестной передачи генов патогенным бактериям, несмотря на длительное применение препарата.

Учитывая выраженную антибактериальную активность энтерожермины против основных грамположительных бактериальных агентов (*Staphylococcus aureus*, *C. difficile*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas fluorescencens*), адено-и ротавирусов препарат может использоваться как альтернатива традиционной антибиотикотерапии в лечении кишечных инфекций, вызванных вышеуказанными возбудителями.

При проведении многочисленных морфологических, биохимических, бактериологических, иммунологических исследований пробиотиков на основе спорообразующих бактерий, в т.ч. и Энтерожермины, в медицинской практике и в экспериментах на животных, не было выявлено побочных нежелательных явлений, т.е. их можно считать достаточно безопасными.

Отсутствуют данные о взаимодействии препарата с другими лекарственными средствами. Споры *B. clausii* в препарате энтерожермина выживают в условиях тепла и повышенной влажности, что не требует особых условий хранения. Их жизнеспособность сохраняется при комнатной температуре в течение нескольких лет без потери клеточной активности.

Таким образом, пробиотики на основе бактерий рода *Bacillus* за счет синтеза биологически активных веществ оказывают прямое (влияют на патогенную и условно-патогенную микрофлору) и опосредованное действие (путем активации иммунного ответа; продукции различных ферментов, аминокислот, способствующих нормализации процессов пищеварения; выделения антибиотикоподобных веществ (дипиколиновой кислоты).

Отличительной особенностью эффективного пробиотика с высоким профилем безопасности энтерожермины для перорального применения, содержащего активный ингредиент – полиантибиотико-резистентные споры *Bacillus clausii*, является возможность назначения препарата как альтернативы антибиотикотерапии при лечении кишечных инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus*, *C. difficile*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas fluorescencens*), использование его как с профилактической, так и лечебной целями при одновременном назначении антибиотиков. Бактериальные пробиотики целесообразны для профилактики и лечения побочных эффектов со стороны ЖКТ, вызванных приемом химиотерапевтических средств.

## Литература

1. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304с.
2. Вьюницкая В.А. Некоторые механизмы действия новых микробиотиков / В.А. Вьюницкая, Н.В. Бойко, Н.Я. Спивак, Л.А. Ганова // Микробиологические и биотехнологические основы интенсификации растениеводства и кормопроизводства. – Алма-Ата, 1990. – С.17.
3. Мазанкова Л.Н. Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике / Л.Н. Мазанкова, Е.А. Лыкова // Дет. инфекции. – 2004. - №1. – С. 18-23.
4. Осипова И.Г. Споровые пробиотики / И.Г. Осипова, Н.А. Михайлова, И.Б. Сорокулова, Е.А. Васильева, А.А. Гайдеров // Журн. микробиол. – 2003. – №3. – С. 113-119.



5. Осипова И.Г. Доклинические испытания новых споровых пробиотиков / И.Г. Осипова, И.Б. Сорокулова, Е.А. Васильева, Е.В. Буданова // Вестн. РАМН. – 2005. - №12. – С. 36-40.
6. Похиленко В.Д. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность / В.Д. Похиленко, В.В. Перельгин // Химическая и биологическая безопасность. – 2007. - №2-3. – С. 20-41.
7. Скрыпник И.Н. Кишечная микробиота, питание и здоровье: основные аспекты курса последипломного образования EAGEN (Италия, Рим, 10-11.07.2013)/ И.Н. Скрыпник // Сучасна гастроентерологія. – 2013. - №4. – С. 147-154.
8. Янковский Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С.Янковский, Г.С. Дымент. – К.: ТОВ «Червона Рута- Турс», 2008. – 552с.
9. Bozdogan B. Chromosomal aadD2 encodes an aminoglycoside nucleotidyltransferase in *Bacillus clausii* / B. Bozdogan, S. Galopin, G. Gerbaud, P. Courvalin, R. Leclercq // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. – Vol. 47. – P. 1343-1346.
10. Beaugerie L. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhea / L. Beaugerie, J.C. Petit // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 18, N 2. – P. 337-352.
11. Caldini G. Inhibition of 4-nitroquinoline-1-oxide genotoxicity by *Bacillus* strains / G. Caldini, F. Trotta, G. Cenci // Res. Microbiol. – 2002. – Vol. 153. – P. 165-171.
12. Casula G. *Bacillus* probiotics: spore germination in the gastrointestinal tract / G. Casula, S. M. Cutting // Appl. and Environ. Microbiol. – 2002. – Vol. 68. – P. 2344-2352.
13. Cenci G. Tolerance to challenges miming gastrointestinal transit by spores and vegetative cells of *Bacillus clausii* / G. Cenci, F. Trotta, G. Caldini // J. Applied Microbiology. – 2006. – Vol. 101. – P. 1208-1215.
14. Ciffo F. Determination of the spectrum of antibiotic resistance of the *Bacillus subtilis* strains of Enterogermina / F. Ciffo // Chemioterapia. – 1984. – Vol. 2, № 1. – P. 45-51.
15. Ciprandi G. Probiotics in paediatric allergy: evidence and perspectives for *Bacillus clausii* / G. Ciprandi, M.A. Tosca // Ital. J Paed Allergy Immunol. – 2002. – Vol. 2. – P. 49-57.
16. Ciprandi G. Cytokines evaluation in nasal lavage of allergic children after *Bacillus clausii* administration: A pilot study / G. Ciprandi, M.A. Tosca, M. Milanese et al. // Pediatr. Allergy. Immunol. – 2004. – Vol. 15. – P. 148-151.
17. Courvalin P. Antibiotic resistance: the pros and cons of probiotics / P. Courvalin // Dig. Liver Disease. – 2006. – Vol. 38, Suppl. 2. – S. 261-265.
18. Cremonini F. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study / F. Cremonini, S. Di Caro, M. Covino et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 2744-2749.
19. Degtyaryova I. Modern approaches to antihelicobacterial therapy and primary prophylaxis of the intestinal dysbiosis in peptic ulcer patients / I. Degtyaryova, I. Skrypnyk, S. Skopichenko // Gut. – 2001. – Vol. 49, Suppl. III. – N. 3166.
20. Dethlefsen L. The pervasive effects of on antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing / L. Dethlefsen, Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. // PLoS Biol. – 2008. – N 6 (11). – P. 280.
21. Eckburg P.B. Diversity of the human intestinal microbial flora / P.B. Eckburg, Bik T.M., Bernstein C.N. et al. // Science. – 2005. – Vol. 308 (5728). – P. 1635-1638.
22. Gueimonde M. Antibiotic resistance in probiotic bacteria / M. Gueimonde, Sanchez B., Clara G. de los Reyes-Gavilan, Margolles A. // Front. Microbiology – 2013. – Vol. 4. – P.11-17.
23. Hong H.A. The use of bacterial spore formers as probiotics / H.A. Hong, L.H. Duc, S.M. Cutting // FEMS Microbiol. Rev. – 2005. – Vol. 29, N 4. – P.813-835.