

И.Н. Скрыпник, д.м.н., профессор, А.С. Маслова, к.м.н., кафедра внутренней медицины № 1, высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Эффективность и безопасность современных спорообразующих пробиотиков при лечении нарушений микробиоценоза кишечника

В настоящее время известно значение нормобиоценоза кишечника в поддержании ряда жизненно важных функций организма. В первую очередь, это участие в процессах пищеварения за счет гидролиза пищевых волокон и полисахаридов, синтезе вторичных желчных кислот (дезоксихолевой, литохолевой, урсодезоксихолевой) и витаминов (Д.М. Хендерсон, 2010). Во-вторых, нормальная кишечная микрофлора способна к поддержанию колонизационной резистентности, оказывая конкурентное взаимодействие с условно-патогенной микрофлорой, что способствует усилению протекторных свойств слизистой оболочки кишечника за счет стимуляции продукции защитной слизи и укрепления межклеточных контактов (С.М. Кони́нг, 2011). 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 микробиоценоза кишечника, длительный промежуток времени он остается стабильным (Р.В. Eckburg, 2005; E.G. Zoetendal, 2008).

Особую актуальность проблема дисбиоза кишечника в последнее время приобретает в связи с бесконтрольным применением антибактериальных препаратов. Антибиотики являются препаратами первой линии в лечении заболеваний инфекционной природы. Первоначально изменения микробиоценоза кишечника имеют достаточно кратковременный характер благодаря способности микрофлоры к поддержанию постоянства ее состава. Впоследствии 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. Jernberg и соавт. (2007), курс лечения клиндамицином длительностью 7 дней обуславливал значительные изменения в составе бактериоидов, нормализация которого происходила в течение 2 лет. В другом исследовании, проведенном L. Dethlefsen и соавт. (2008), показаны уменьшение количества бифидобактерий и лактобацилл на 1/3 относительно нормы и значительное изменение соотношения микробных сообществ в результате 5-дневного применения ципрофлоксацина с последующим восстановлением количественного и качественного состава микробиоценоза кишечника в течение 6 мес. 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.

Многочисленными исследованиями (L. Beaugerie, J. Petit, 2004; J. Penders, E.E. Stobberingh, 2007; M. Othman, R. Agüero, H.C. Lin, 2007; A. Shreiner et al., 2008) показано, что длительные и тяжелые дисбиотические изменения микробиоценоза кишечника являются фоном и причиной развития аллергических реакций, бронхиальной астмы, синдрома раздраженного кишечника, воспалительных заболеваний кишечника, антибиотик-ассоциированной диареи, псевдомембранозного колита. В этом аспекте особое значение приобретает не только лечение уже возникших изменений микробиоценоза кишечника, но и проведение своевременных профилактических мероприятий в динамике антибактериальной терапии.

Для восстановления нормального микробиоценоза человека применяют пробиотические препараты. Пробиотики состоят из живых микроорганизмов и веществ микробного происхождения, которые при пероральном применении оказывают бактериотерапевтическое и бактериопротекторное действие при гастроинтестинальных расстройствах (С.М. Кони́нг, 2013). Положительные эффекты пробиотиков на физиологические и иммунные реакции организма хозяина позволяют широко использовать их как в качестве полезного функционального питания, так и в лечебно-профилактических целях.

Активное применение препаратов пробиотического ряда 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), сформулированным European Food Safety Authority (EFSA, 2008), согласно которым для одобрения QPS-статуса микроорганизмов необходимо определение антибиотикорезистентности и ее вариабельности (M. Gueimonde et al., 2013).

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 приживление 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 тот факт, что резистентность к антибиотикам является генетически детерминированным свойством микроорганизмов, основным механизмом

ее трансформации можно считать хромосомные мутации или горизонтальные изменения генов (M. Gueimonde et al., 2013). Геномная стабильность пробиотических средств является основой безопасности их применения и важной характеристикой особенностью, 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 (M. Gueimonde et al., 2013).

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 потребность в длительном назначении антибактериальных средств и, соответственно, необходимость одновременного применения 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 Н.А. Hong и соавт. (2005), бактерии рода *Bacillus*, *Brevibacillus*, *Clostridium*, *Sporolactobacillus* подавляют условно-патогенную и патогенную флору кишечника и связанные с ними кишечные расстройства даже в большей степени, чем классические пробиотики на основе лактобацилл и бифидобактерий. Особую осторожность в назначении пробиотиков на основе спорообразующих бактерий обусловлена, в первую очередь, их родством с патогенными и токсигенными видами (*Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens*, *C. botulinum*) и, во-вторых, их чужеродностью к нормальной микрофлоре кишечника. Способность к самозаминированию является важным обязательным свойством данного вида пробиотических препаратов.

Особого внимания заслуживает современный пробиотический препарат Энтерожермина (Sanofi-Aventis, Франция), который успешно применяется для лечения кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной и патогенной микрофлорой, антибиотикассоциированной диареи, а также для профилактики развития дисбиотических изменений на фоне антибактериальной терапии. Препарат содержит активный ингредент – полиантибиотикорезистентные споры штаммов *Bacillus clausii* (N/R, O/C, SIN и T), – изначально идентифицированный



И.Н. Скрыпник

как *Bacillus subtilis* и предназначенный для перорального применения.

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

Энтерожермина относится к подгруппе пробиотиков-биоэнтросептиков и представляет собой живые микроорганизмы, не присутствующие в составе облигатной микрофлоры человека (транзитная микрофлора), но способные элиминировать оппортунистическую микрофлору кишечника.

Род *Bacillus* насчитывает 77 видов и включает обширную группу аэробных или факультативно-анаэробных грамположительных микроорганизмов палочковидной формы, которые способны образовывать эндоспоры. Наиболее типичным является вид *B. subtilis* (M.M. Nakano, 1998).

Представители рода *Bacillus* выделяются из воды, пыли, почвы и воздуха и обладают широким спектром биологической активности, проявляя антагонистическое действие по отношению к патогенной микрофлоре и в норме не колонизируют 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.

В докладе E. Ricca, L. Baccigalupi (г. Неаполь, Италия) на курсе последипломного образования «Кишечный микробиом, питание и здоровье», проведенного под эгидой Европейской ассоциации гастроэнтерологов, эндоскопистов и нутрициологов (EAGEN; 10-11 июля 2013 г., г. Рим, Италия), особое внимание было уделено эндоспорам, которые образуют грамположительные 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 отделы кишечника, споры прорастают, приводя к колонизации ЖКТ жизнеспособными бактериями, образующими, в свою очередь, новые споры. В перспективе планируются экспериментальные исследования по изучению взаимосвязи бактерий рода *Bacillus* и клеток кишечника с акцентом на действии малых пептидов, которые продуцируются растущими бактериями.

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

Обеспечение высокого пробиотического эффекта Энтерожермины объясняется ее резистентностью к действию агрессивного содержимого верхних отделов ЖКТ – хлористоводородной кислоты, пепсина, желчных кислот. Хлористоводородная кислота выступает, по всей видимости, в роли активатора спор, так как после помещения культуры *V. 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 пробиотических штаммов *V. clausii* является значение pH 8 (F. Ciffo, 1994).

В экспериментальных исследованиях на животных установлен факт перехода 90% спор в вегетативные формы в течение первых 2 ч после введения препарата, что сопровождается интенсивной продукцией, в т. ч. и экстрацеллюлярной, физиологически активных веществ (протеолитических ферментов, антибиотиков и др.). Физиологические свойства *V. clausii* свидетельствуют о способности спорных форм размножаться, а вегетативных – выживать во время транзита по ЖКТ.

! Бактерии рода *V. clausii*, входящие в состав Энтерожермины, синтезируют:

- амилазу и липазу, нормализуя процессы пищеварения;
- аминокислоты, в т. ч. незаменимые (треонин, глутаминовую кислоту, аланин, валин, тирозин, гистидин, орнитин и др.);
- витамин В; S1N и T штаммы синтезируют около 20 нг, O/C, N/R – около 10 нг, что позволяет организму человека физиологически компенсировать витаминную недостаточность;
- около 200 антибиотиков и дипиколиновую кислоту, что свидетельствует об их широкой антимикробной активности, в т. ч. против *Helicobacter pylori* (R. Fuller, G.R. Gibson, 1998);
- 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.

Доказано, что уже на 3-й день после введения спорообразующего пробиотика значительно уменьшалось 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 (С.Р. Резник, 1979).

При попадании бактерий рода *Bacillus* в ЖКТ происходит нормализация соотношения белковых фракций крови, вероятно, за счет активации синтеза специфических иммуноглобулинов (И.Б. Сорокулова, 1998). Протеолитические, пектинолитические, липолитические и целлюлолитические свойства представителей рода *Bacillus* могут приводить к разрушению тромбов и гепарина, различных токсических продуктов и аллергенов, уменьшению образования холестериновых мицелл (В.Д. Похиленко, В.В. Перельгин, 2007).

Бактерии рода *Bacillus* в отличие от традиционных пробиотиков на основе лактобацилл 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 (G.R. Gibson, M.V. Roberfroid, 1995). Бактерии рода *Bacillus* синтезируют

субтилизин и каталазу, тем самым активизируя рост *Lactobacillus* (F. Cremonini, S. Di Caro, M. Covino et al., 2002). Активность препарата в отношении основных грамположительных бактериальных агентов (*S. aureus*, *C. difficile*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas fluorescens*), адено- и ротавирусов подтверждена результатами ряда работ (M.C. Urdaci, Ph. Bressollier, I. Pinchuk, 2004).

Пробиотическое действие бацилл начинается уже при первом их контакте 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 (И.Г. Осипова и соавт., 2005). Ингибирующее

действие дипиколиновой кислоты в сочетании с усилением местного метаболизма являются вновь открытыми механизмами действия спорных пробиотиков. Большинство наблюдений за лицами, 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 (В.В. Смирнов, С.Р. Резник, 1980).

В нижних отделах кишечника споры и вегетативные формы пробиотических штаммов *Bacillus* стимулируют иммунокомпетентные клетки кишечника и макрофаги, приводя к усилению продукции интерферонов и цитокинов (K. Godic Torcar, B.V. Matijasic, 2003; P. Courvalin, 2006).

Механизм пробиотического эффекта Энтерожермины представлен на рисунке.

При изучении процессов адгезии бацилл на стенках кишечника доказано, что количество фиксирующихся бактерий прямо пропорционально количеству клеток в препарате. Так, при содержании 10⁶ бацилл в 1 мл пробиотика на 1 мм² 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

Продолжение на стр. 30.



Подвійний удар по дисбактеріозу



Капсули¹:
Дорослим по 2–3 капсули на добу
Дітям від 5 років по 1–2 капсули на добу

Суспензія²:
Дітям від 28 днів життя по 1 флакону 1–2 рази на добу
Дорослим по 1 флакону 2–3 рази на добу

ЕНТЕРОЖЕРМІНА – СУЧАСНИЙ ПРОБІОТИК-БІОЕНТЕРОСЕПТИК подвійної дії, що очищує від патогенної та відновлює нормальну мікрофлору кишечника^{1,2}

- ✓ Швидко усуває діарею у пацієнтів з кишковим дисбактеріозом³
- ✓ Має протимікробну та імуномодулюючу дію⁴
- ✓ Можна застосовувати одночасно з антибіотиками^{1,2}

¹Інструкція для медичного застосування препарату Энтерожерміна капсули.

Наказ МОЗ України № 596 від 16.09.2011. Р.П. МОЗ України № UA/4234/02/01 від 16.09.2011.

²Інструкція для медичного застосування препарату Энтерожерміна суспензія для перорального застосування.

Наказ МОЗ України № 632 від 03.10.2011. Р.П. МОЗ України № UA/4234/01/01 від 01.09.2010.

³Адаптовано Арцезе А. Пробиотическая активность *Bacillus clausii* при диарее у детей // Современная педиатрия. — 2008. — № 4 (21). — С. 166–169.

⁴Звягінцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І., Шаргород І.І., Гаманенко Я.К. ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДИСБАКТЕРІОЗУ // Методичні рекомендації. — Харків. — 2012.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Інформація подана скорочено.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

Звергати в недоступному для дітей місці. Реклама лікарського засобу.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, вул. Жильницька, 49–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI

И.Н. Скрыпник, д.м.н., профессор, А.С. Маслова, к.м.н., кафедра внутренней медицины № 1, высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Эффективность и безопасность современных спорообразующих пробиотиков при лечении нарушений микробиоценоза кишечника

Продолжение. Начало на стр. 28.

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.

Установлен факт повышения продукции эндогенного интерферона уже в первые минуты после попадания пробиотика в организм.

Доказана способность вегетативных клеток стимулировать индуцированную митогеном пролиферацию моноядерных клеток при отсутствии влияния спорных и вегетативных форм *Bacillus subtilis* на продукцию интерлейкина-2 или интерферона- γ (G. Cirgandi et al., 1986).

Пероральное введение спор *B. subtilis* приводит к повышению активности секреторного клетками иммуноглобулина А (G. Fiorini, C. Cimminello, R. Chianese, 1985). 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 макроорганизма за счет сложных механизмов взаимодействия. Иммуномодулирующий эффект *B. clausii* заключается в специфической стимуляции выработки sIgA и неспецифическом усилении продукции интерферона- γ .

Следует всегда помнить, 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 (P. Mazza, F. Zani, P. Martelli, 1992). Чувствительность *B. clausii* к некоторым антибиотикам изучена согласно рекомендациям Национального комитета 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 4 штамма *B. clausii* обладают широким спектром резистентности ко многим антибиотикам, которые используются для лечения ряда заболеваний: пенициллину, цефалоспорином, аминогликозидам, канамицину, тобрамицину, амикацину, макролидам, тетрациклину, хлорамфениколу, рифампицину.

Высокая степень гетерологической резистентности к антибиотикам, созданная искусственно, является основой для предотвращения повреждения кишечной микрофлоры при проведении антибиотикотерапии (B. Bozdogan, 2003). Благодаря

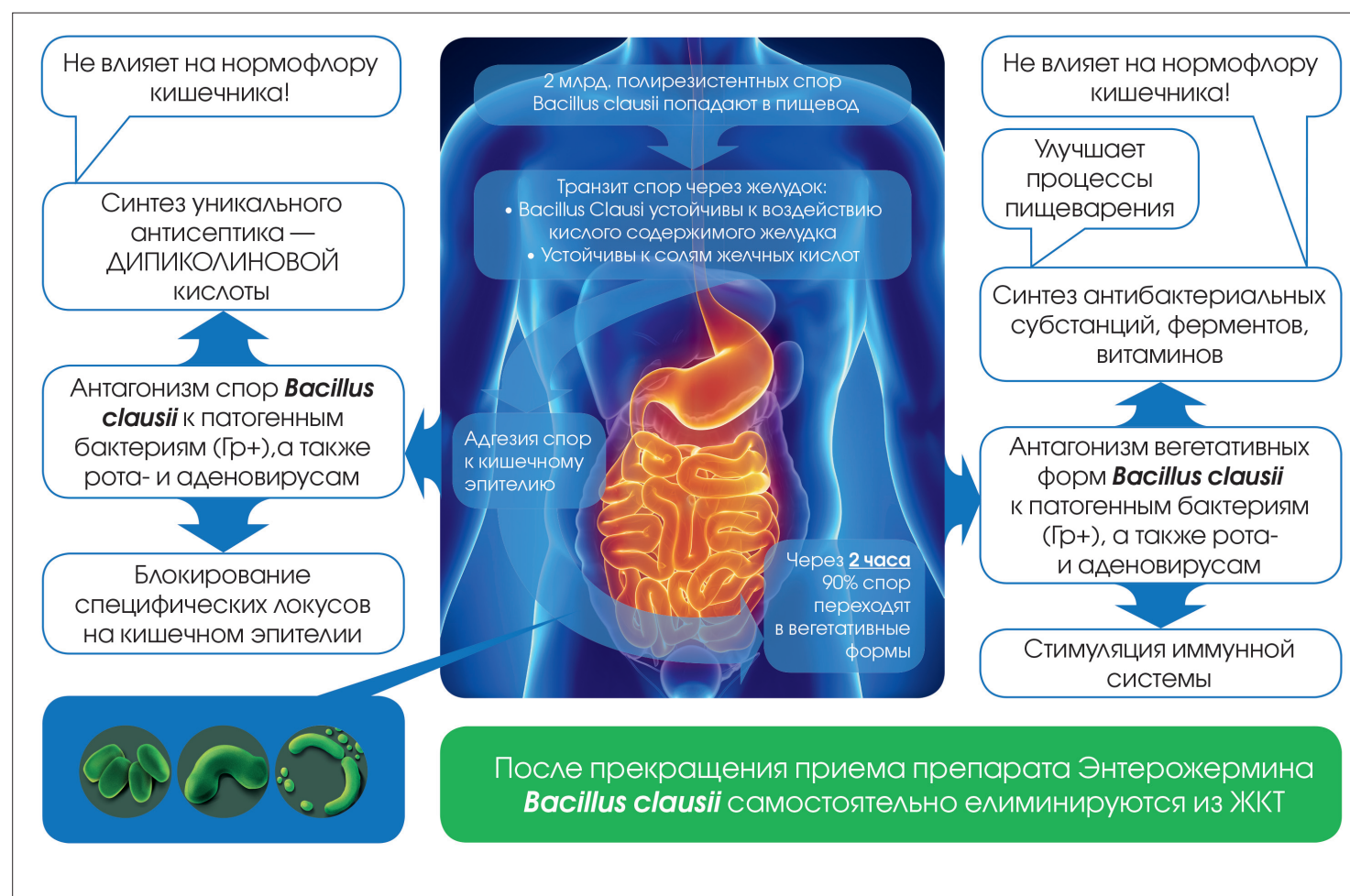


Рис. Механизм действия Энтерожермины

наличию антибиотикорезистентности препарат Энтерожермина может назначаться в интервале между двумя курсами применения антибиотиков или на фоне антибиотикотерапии.

B. clausii чувствительна к карбапенемам, ко-тримоксазолу, фторхинолонам, гликопептидам, оксазалидинонам, стрептограминам.

Результаты научных исследований (I. Degtyarova, I. Skrypnyk, 2001; F. Cremonini et al., 2002) убедительно показывают, что применение пробиотиков у больных с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, на фоне стандартной антихеликобактерной терапии не только предупреждает возникновение побочных эффектов и снижает частоту их развития, но и повышает эффективность эрадикации и улучшает переносимость лечения. 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 (A. Angioi, S. Zanetti, A. Sanna, 1995).

Выбор эффективных лекарственных 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*), но вышеперечисленные преимущества последних делают выбор *B. clausii* более обоснованным.

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

Важно помнить, что только полирезистентные пробиотики могут применяться

одновременно с пероральными антибиотиками с целью превенции побочных эффектов со стороны ЖКТ. Перенос генов резистентности от пробиотика к микроорганризму, 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.

Многлетний 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 58-летнее применение препарата.

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

Безопасность препарата Энтерожермина подтверждена результатами многочисленных морфологических, биохимических, бактериологических и иммунологических исследований в медицинской практике и экспериментах на животных.

Препарат выпускается в лекарственной форме в виде суспензии (во флаконах по 5 мл) для перорального применения, имеющей нейтральный вкус, и капсул. Все лекарственные формы содержат 2 млрд спор.

Назначают Энтерожермину через равные промежутки времени, растворяя содержимое флакона в воде, молоке, чае

или апельсиновом соке. Среднетерапевтические дозы для взрослых составляют 2-3 флакона/капсулы в сутки в течение 10-15 дней и определяются врачом в конкретной клинической ситуации. Если препарат применяется одновременно с антибиотиками, его необходимо принимать между двумя их приемами.

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 (путем активации иммунного ответа; продукции различных ферментов, аминокислот, способствующих нормализации процессов пищеварения; выделения антибиотикоподобных веществ — дипиколиновой кислоты) действие.

Отличительной особенностью эффективного пробиотика с высоким профилем безопасности Энтерожермина для перорального применения, содержащего активный ингридиент — полиантибиотикорезистентные споры *Bacillus clausii*, является возможность назначения препарата как альтернативы антибиотикотерапии при лечении легких форм кишечных инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus*, *C. difficile*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas fluorescens*; использование его как с профилактической, так и с лечебной целью при одновременном назначении антибиотиков. Бактериальные пробиотики целесообразны для профилактики и лечения побочных эффектов со стороны ЖКТ, вызванных приемом химиотерапевтических препаратов.