

Пробиотики в современной гастроэнтерологии и педиатрии: мировые тенденции глазами украинских ученых

По материалам III научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины «Новейшие технологии в клинической и теоретической гастроэнтерологии» (18-19 июня, г. Днепрпетровск)

В последнее время кишечная микрофлора и ее значение для поддержания здоровья человека стали одними из наиболее популярных тем на гастроэнтерологических форумах и в специализированных изданиях. Уже не подлежит сомнению ключевая роль дисбиоза при таких состояниях, как антибиотикассоциированная диарея (ААД), синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, инфекция *Clostridium difficile*. Появляется все больше доказательств того, что качественные и количественные изменения микробиома выступают триггерными факторами при многих других заболеваниях, выявляются при ожирении, сахарном диабете, аллергической патологии. Те или иные проявления дисбиоза обнаруживаются при расстройствах, которые по-прежнему считаются функциональными, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК).

Пробиотики как продукты питания и препараты, содержащие определенные штаммы полезных сапрофитных бактерий, известны с середины XX века, но только сейчас, в эру геномики, ученые приближаются к полной расшифровке их пробиотических свойств на молекулярно-генетическом уровне. В настоящее время проводится множество исследований, результаты которых позволят ответить на важные практические вопросы: действительно ли пробиотики безвредны и могут

ли они использоваться в качестве терапевтических средств? Возможности клинического применения пробиотиков с точки зрения микробиологии, геномики и доказательной медицины в течение 2 дней обсуждались ведущими украинскими специалистами на заседаниях III научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины, посвященных различным заболеваниям органов пищеварения у взрослых и детей.



Директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепрпетровск), заведующий кафедрой гастроэнтерологии и терапии ФПО ГУ «Днепрпетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов в своей лекции актуализировал проблему дисбиотических нарушений в кишечнике при заболеваниях печени. Была отмечена роль пробиотиков с целью коррекции микрофлоры кишечника в комплексной терапии жирового гепатоза, гепатитов и цирроза, а также возможности их применения для улучшения результатов эрадикации *H. pylori*.

– В последние годы появилось множество публикаций, в которых обсуждается роль проницаемости кишечного эпителиального барьера и эндотоксемии в развитии системной воспалительной реакции и в патогенезе заболеваний внутренних органов. В частности, кишечные эндотоксины, попадая по системе воротной вены в печень, могут активировать макрофаги и продукцию провоспалительных цитокинов, что влияет на развитие стеатогепатита.

Пробиотик Энтерожермина® на основе культуры *Bacillus clausii* успешно используется с 1958 г. и сегодня является самым назначаемым пробиотиком в Европе. Препарат содержит споры четырех полирезистентных штаммов *B. clausii*, устойчивых к высокой температуре, кислотам и антибиотикам, которые при прорастании в благоприятных условиях тонкой кишки превращаются в активно делящиеся вегетативные формы. Бактерии *B. clausii* обеспечивают двойной пробиотический эффект – угнетение патогенной и условно-патогенной флоры и поддержку нормальной микрофлоры кишечника.

Пробиотические и иммуномодулирующие свойства препарата Энтерожермина®:

- антагонизм в отношении условно-патогенной, патогенной микрофлоры, рота- и аденовирусов;
- активизация размножения лактобактерий (путем синтеза субтилизина и каталазы);
- поддержка процессов пищеварения и трофическое действие на кишечный эпителий (за счет продукции липазы, амилазы и аминокислот);
- компенсация дефицита витаминов группы В за счет их синтеза;
- стимулирование продукции интерферона, Т-клеточного иммунитета.



Заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последилового образования, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Дмитриевна Звягинцева в лекции «СРК: от функционального к воспалительному» привела результаты исследований, которые заставляют по-новому взглянуть на патогенез СРК.

СРК – распространенное функциональное расстройство, этиология которого до сих пор неизвестна. В патогенезе выделяют три ключевых фактора:

- психосоматические нарушения по оси мозг–кишечник–мозг (соматизация социального стресса);
- повышение чувствительности висцерорецепторов к обычным раздражителям, снижение болевого порога;
- нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника.

В последние годы на основании результатов новых исследований развитие СРК также связывают с генетическими факторами, дисбиозом кишечника и воспалением.

Антагонизм вегетативных форм *B. clausii* к патогенным бактериям обеспечивается синтезом около 200 антибактериальных веществ, таких как бактериальный антисептик дипиколин, лантибиотик типа А клаузин.

Лантибиотики – это класс бактериоцинов, которые взаимодействуют с промежуточным липидным соединением в биосинтезе полимеров стенок бактериальных клеток (Bouhss et al., 2009). Нарушение синтеза приводит к образованию пор в цитоплазматической мембране, что делает патогенную бактерию уязвимой и ускоряет ее гибель. При этом сами *B. clausii* устойчивы к действию примерно 200 антибиотиков, эта резистентность генетически обусловлена и не может передаваться другим микроорганизмам.

Сфера применения препарата Энтерожермина® постепенно расширяется. Препарат используется как с целью профилактики и лечения антибиотикассоциированной диареи, так и в схемах комплексного лечения инфекции *H. pylori*. Полезные эффекты пробиотика Энтерожермина® в дополнение к схемам эрадикации *H. pylori* подтверждены результатами зарубежных и отечественных клинических исследований.

В исследовании Г.Д. Фадеевко и соавт. (2009), проведенном на базе клиники ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» (г. Харьков), Энтерожермину назначали с целью коррекции микрофлоры кишечника одновременно с тройной антихеликобактерной терапией длительностью 7 дней пациентам с неосложненными язвами двенадцатиперстной кишки и подтвержденной инфекцией *H. pylori*. Дополнительный прием пробиотика способствовал более быстрому купированию симптомов диспепсии по сравнению с таковым в контрольной группе (разница достоверна) и восстановлению качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки, что подтверждалось бактериологическим исследованием кала до и после терапии. На момент окончания исследования у 70,9% больных, получавших препарат Энтерожермина®, была отмечена редукция начальных нарушений микробиоценоза с восстановлением эубиоза. Частота успешной эрадикации *H. pylori* в результате 7-дневного курса тройной терапии рабепразол + кларитромицин + амоксициллин в группе применения пробиотика Энтерожермина® составила 90,3%.

Пробиотическая терапия хорошо переносилась пациентами. На основании результатов исследования рекомендовано применять препарат Энтерожермина® при проведении эрадикационной терапии с целью профилактики антибиотикассоциированных нарушений кишечной микрофлоры.

Выявлены ассоциированные с СРК гены, которые кодируют трансмембранные рецепторы иммунного ответа (TLR9, CDH1 и IL6) и контролируют состояние плотных контактов слизистой оболочки кишечника (R.L. Levi et al., 2001; A. Villany et al., 2008; N.J. Talley, 2012).

Недавно были получены данные, подтверждающие роль нормальной микробиоты кишечника в поддержании возбудимости сенсорных нейронов кишечника. Возможно, этот механизм лежит в основе взаимодействия микрофлоры и нервной системы (F. De Ponti, 2013).

Появляется все больше данных о связи СРК с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), а также с перенесенными кишечными инфекциями. У пациентов с ВЗК в стадии ремиссии выявляются симптомы, сходные с таковыми при СРК. Такая картина может наблюдаться из-за продолжающегося субклинического минимального воспаления после острого бактериального или вирусного гастроэнтерита. Симптомы также могут быть обусловлены постинфекционным нарушением абсорбции желчных кислот или изменениями микробиоценоза кишечника. В то же время у пациентов с СРК в 16,3 раза чаще диагностируют ВЗК (M. Thabane et al., 2007; A.C. Ford, 2009; J. Keohane et al., 2010).

Границы между функциональными и органическими изменениями постепенно стираются. Некоторые исследователи считают, что СРК является одним из видов ВЗК, при котором патологические изменения можно распознать только микроскопически (P. Bercik et al., 2005; M. Simren et al., 2002; J.A. Wismeijer, 2004).

Признание роли воспаления и кишечного дисбиоза в развитии СРК диктует необходимость целенаправленной коррекции выявляемых нарушений. Так, воспаление в толстой кишке является мишенью действия препаратов месалазина, а нормализация состава микрофлоры достигается с помощью применения пробиотиков.

Энтерожермина® – современный пробиотик-биоэнтросептик на основе полирезистентных спорообразующих штаммов *B. clausii*. Эти бактерии благодаря способности синтезировать около 200 собственных антибиотиков проявляют противомикробную активность в отношении распространенных патогенов –



Заведующая кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Ольга Юрьевна Белоусова отметила важное значение нарушений кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний кишечника у детей.

– Воспалительная природа язвенного колита и болезни Крона подтолкнула исследователей к мысли об их инфекционной этиологии, однако поиски специфического возбудителя пока безрезультатны. Вероятно, большое значение имеет состав собственной кишечной микрофлоры, ее влияние на местный иммунитет, а также взаимодействия с пищей.

Если раньше считалось, что дисбиоз всегда вторичен по отношению к органической патологии, то в последние годы исследователи все чаще говорят о том, что изменения микробиоценоза развиваются задолго до клинических проявлений и служат предвестником более глубоких отклонений на уровне целостного организма.

В Украине изучением роли дисбиоза в патогенезе ВЗК у детей занимается кафедра педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии ХМАПО. В исследовании, проведенном совместно с Институтом микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова НАМН Украины, изучали состав кишечного микробиоценоза у 134 детей с хроническим неспецифическим невоспалительным колитом (катарально-фолликулярный проктосигмоидит) и 47 детей с СРК. Те или иные нарушения состава микрофлоры были обнаружены у всех (100%) детей с колитом и у 75% детей с СРК. При анализе характера выявленных изменений обращали на себя внимание количественные (умеренное снижение бифидо- и лактобактерий) и качественные нарушения (появление условно-патогенных микроорганизмов), что свидетельствует об ослаблении защитных функций эндогенной анаэробной микрофлоры.

Полученные данные дают основания полагать, что изменения со стороны микробиоты являются одним из важнейших звеньев патогенеза колитов у детей наряду с нарушениями нервной регуляции пищеварения и иммунологическими расстройствами, причем в ряде случаев именно они могут послужить пусковым фактором патологического процесса.

Микроорганизмы, обитающие в кишечнике, продуцируют большое количество биологически активных веществ, способствующих усилению кишечной проницаемости, влияющих на моторику, восприятие боли, а также вызывающих микровоспаление (J. Bures et al., 2010).

Таким образом, изменения кишечного микробиоценоза следует рассматривать не только как клинко-микробиологический синдром, но и как фактор риска развития ВЗК, который поддается коррекции.

Если в 2009 г. при составлении практических рекомендаций эксперты WGO констатировали отсутствие доказательств эффективности пробиотиков при ВЗК, то при обновлении рекомендаций в 2013 г. было добавлено, что ВЗК могут



О современных тенденциях в сфере изучения человеческого микробиома и критериях безопасности пробиотиков рассказала **заведующая кафедрой детских и подростковых заболеваний Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Галина Владимировна Бекетова**.

– Инфекционная диарея у детей остается актуальной проблемой и одной из ведущих причин смертности в раннем возрасте. ААД – наиболее частая причина диареи у госпитализированных пациентов, источник дополнительных проблем со здоровьем и причина повышения стоимости лечения.

В последние годы активно изучается роль микробиома кишечника и его нарушений в патогенезе диарейного синдрома и других заболеваний. Мы живем в эру микробиомных исследований: в 2007 г. стартовал масштабный международный проект Human Microbiome Project, ученые с каждым годом приближаются к полной идентификации микроорганизмов, населяющих человеческий организм. Уже сегодня микробиологи с полной уверенностью утверждают, что эти бактерии не просто «транзитные пассажиры» в нашем теле – они метаболически активны, участвуют в регуляции экспрессии человеческих генов и оказывают большое влияние на состояние здоровья человека. Методом секвенирования ДНК определено около 30 тыс. видов и 70 тыс. штаммов, выделены три энтеротипа человека по преобладанию трех родов бактерий – *Bacteroidetes*, *Prevotella* или *Ruminococcus*.

Staphylococcus aureus, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, патогенных штаммов *Escherichia coli*, рота- и аденовирусов.

В то же время *B. clausii* стимулируют рост нормальной микрофлоры кишечника и поддерживают жизнедеятельность эпителиоцитов за счет синтеза ряда трофических факторов.

Особый интерес вызывает иммунная активность данного пробиотического штамма. Вегетативные формы *B. clausii* способны индуцировать активность НО-синтетазы 2 типа, усиливать синтез интерферона- γ , стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов CD4. Перечисленные эффекты могут найти применение в новой концепции лечения пациентов с СРК.

В рамках секционного заседания «Заболевания желудочно-кишечного тракта у детей» несколько выступлений также касались применения пробиотиков в педиатрической гастроэнтерологии.

вызываться или усиливаться при изменениях в кишечной флоре и что уровень доказательств эффективности пробиотиков при болезни Крона существенно ниже, чем при язвенном колите.

Значительный опыт использования пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний кишечника убеждает в безопасности препаратов этой группы. Однако публикуется все больше сведений о возможных побочных эффектах. Это особенно важно в случаях тяжелых заболеваний, которыми, в частности, являются ВЗК, когда ослабление кишечного барьера при применении пробиотических штаммов без доказанной безопасности способно приводить к развитию системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности. Считается возможной передача генетической информации пробиотических штаммов другим микроорганизмам, что может быть сопряжено с риском формирования новых поколений особо устойчивых патогенных бактерий. Поэтому WGO рекомендует использовать только те штаммы, для которых установлена неспособность к передаче генетического материала.

Перечень пробиотиков, рекомендованных WGO и зарегистрированных в Институте Пастера, невелик и представлен в основном отдельными штаммами грамположительных и грамотрицательных бацилл, лактобактерий, некоторыми видами дрожжей. В него входит препарат Энтерожермина® на основе *B. clausii*, четыре штамма которых сравнивались в 1975, 1984 и 2001 гг. Эти бактерии характеризуются низким уровнем внутривидового разнообразия генома, поэтому каждый из штаммов оставался неизменным на протяжении последних 25 лет. Передача генетического материала происходит только вертикально – при делении бактерий. *B. clausii* не остаются в составе собственной микрофлоры человека, а спонтанно элиминируются из ЖКТ через 30 дней после курса лечения.

Энтерожермина® относится к особому классу пробиотиков-биоэнтросептиков. Это живые микроорганизмы, которые не встречаются в составе нормальной микрофлоры человека и не изменяют ее, но способны элиминировать патогенную флору и улучшать пищеварение, в том числе у детей.

Энтерожермина® характеризуется:

- противовоспалительным действием за счет синтеза дипиколиновой кислоты, которая начинает выделяться через 2 ч после приема препарата;
- спорообразованием и устойчивостью спорных форм бактерий к агрессивным факторам ЖКТ – соляной кислоте, ферментам, желчным кислотам;
- благоприятным влиянием на пищеварение и метаболизм за счет синтеза ряда витаминов и ферментов;
- широким спектром противомикробной активности в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий и вирусов;
- удобством применения, отсутствием неприятного запаха и вкуса, что важно для применения у детей раннего возраста.

В аспекте лечения и профилактики ВЗК особый интерес вызывают свойства препарата Энтерожермина® как иммуномодулятора. *B. clausii* стимулируют иммунокомпетентные клетки кишечника и макрофаги, приводя к усилению продукции интерферонов и цитокинов, усиливают хемотаксис моноцитов и снижают уровень IL-4.

Известно, что состав микрофлоры не постоянен и адаптивно изменяется в разные возрастные периоды, а также в ответ на изменения диеты и способа жизни. Нарушения энтеротипа микробиома предопределяют широкий спектр патологических состояний и клинических синдромов. Показана связь дисбиоза с ожирением, риском развития сахарного диабета, язвенной болезни (Turnbaugh et al., 2006).

Еще недавно считалось, что плод стерилен, однако новые исследования показали, что во время беременности бактерии транслоцируются из пищеварительного тракта матери к плоду, то есть начальный микробиом ребенка формируется еще до рождения. Бактерии были обнаружены в амниотической жидкости, пуповинной крови, плаценте (C. Zimmer, 2012), и к ним вырабатывается толерантность плода. Так «дружественные» бактерии подготавливают плод к внеутробной жизни.

Микробиом конкретного человека формируется внутриутробно, при прохождении плода через родовые пути, а также с материнским молозивом и молоком. Материнское молоко является натуральным синбиотиком, который содержит как бактерии (более 700 полезных видов), так и олигосахариды, выполняющие роль пребиотиков, то есть модулирующие взаимоотношения микроб–хозяин в кишечнике младенцев (A. Walker, 2010; A.M. Zivcovic et al., 2011). Однако микробиом ребенка, особенно в раннем возрасте, подвержен различным влияниям и зависит от вида вскармливания, состояния иммунной и пищеварительной систем, воздействий патогенов и лекарств.

Продолжение на стр. 12.

Пробиотики в современной гастроэнтерологии и педиатрии: мировые тенденции глазами украинских ученых

По материалам III научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины «Новейшие технологии в клинической и теоретической гастроэнтерологии» (18-19 июня, г. Днепропетровск)

Продолжение. Начало на стр. 10.

При глубоких нарушениях собственного микробиома используются пробиотики — специально культивируемые штаммы микроорганизмов, способные выполнять ряд полезных функций при попадании в кишечник человека.

Многочисленными исследованиями доказано, что эффект пробиотиков заключается не в нормализации собственной микрофлоры макроорганизма. Они не становятся членами микробиома и выводятся из кишечника через некоторое время после прекращения их приема. Пробиотические бактерии влияют прежде всего на экспрессию генов, которые кодируют разные функции организма.

К пробиотическим свойствам относятся:

- усиление барьерной функции эпителия;
- модулирование иммунного ответа;
- антагонизм к патогенной флоре.

Универсальным требованием к безопасности пробиотиков является отсутствие риска передачи генетической информации об антибиотикорезистентности другим микроорганизмам.

Перечисленным критериям соответствуют немногие штаммы. Все микроорганизмы с доказанными пробиотическими свойствами таксономически идентифицированы и имеют свой генетический паспорт. К ним относится *V. clausii* — комплекс четырех штаммов пробиотических спорообразующих бактерий с генетически детерминированной мультирезистентностью к антибиотикам, который входит в состав препарата Энтерожермина®.

Геном *V. clausii* был полностью расшифрован в 2005 г., он характеризуется высокой стабильностью. Передача генов антибиотикорезистентности происходит только при делении бактерий, невозможность передачи другим микроорганизмам.

V. clausii соответствуют всем требованиям к пробиотикам:

- устойчивы к действию неблагоприятных факторов при прохождении через ЖКТ;
- проявляют выраженный антагонизм к патогенной флоре за счет синтеза бактерицинов;
- укрепляют барьерные функции слизистой оболочки кишечника путем синтеза белков-дефензинов;
- оказывают иммуномодулирующее действие на макроорганизм, влияя на синтез цитокинов и интерферонов.

V. clausii рекомендованы Всемирной организацией гастроэнтерологии (WGO, 2011):

- для профилактики ААД с 1-го дня лечения антибиотиками (уровень доказательств 1b);
- для улучшения переносимости и повышения эффективности антихеликобактерной терапии (уровень доказательств 1b).

Благодаря положительному профилю безопасности и удобным лекарственным формам *V. clausii* можно использовать детям с 28-го дня жизни, а также беременным и кормящим грудью женщинам.

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



О требованиях к применению пробиотиков в педиатрической практике рассказал **руководитель отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Олег Геннадьевич Шадрин.**

— В настоящее время на фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент пробиотиков, которые зарегистрированы и как лекарственные препараты, и как диетические добавки. Часто родители, покупая в аптеке пробиотики для ребенка, не понимают разницы между регистрационными требованиями к лекарственным средствам и пищевым добавкам. Состав пищевой добавки может не соответствовать заявленному, а для регистрации лекарственного препарата необходимы не только точные сведения о составе, но и доказательства его безопасности, полученные в рандомизированных многоцентровых исследованиях.

Также тревожит ситуация, когда к назначению пробиотиков односторонне подходят врачи. В педиатрии можно использовать только препараты с доказанной клинической эффективностью и подтвержденной безопасностью. При этом следует обращать внимание на качество проведенных исследований и показания, которые изучались.

Показательным примером является Энтерожермина® — лекарственный препарат с убедительной доказательной базой по конкретным показаниям. Штаммы *V. clausii* таксономически идентифицированы и зарегистрированы в Институте Пастера. Безусловно, в каждой стране отмечаются те или иные предпочтения касательно использования пробиотиков, но существуют и признанные общемировые лидеры. Например, Энтерожермина® зарегистрирована в 70 странах, а в Италии данный препарат уже на протяжении 50 лет является пробиотиком № 1.

Заведующий кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Евгеньевич Абатуров проанализировал аспекты сосуществования микрофлоры и макроорганизма.

— В настоящее время тематика, посвященная составу микробиома человека и использованию пробиотиков, является одной из наиболее популярных и часто обсуждаемых на конференциях и в профессиональных изданиях. Мы привыкли



говорить только о микрофлоре кишечника, но следует помнить, что в организме человека практически нет стерильных органов — даже в геноме присутствуют встроенные фрагменты генетического материала вирусов. Проведенные на сегодняшний день исследования показали, что вирусы и бактерии, обитающие в человеческом теле, в определенной степени могут влиять на наше поведение путем регуляции экспрессии определенных генов. Достижения современной науки заставляют переосмыслить философские вопросы: микробиом существует внутри человека или человек живет в мире микроорганизмов? Мы с каждым годом приближаемся к пониманию истинной природы процессов сосуществования и способов влиять на эти процессы.

То, что сегодня пробиотики представлены в таком количестве, — это только первый шаг. Каждая бактерия представляет собой «завод» по производству определенных веществ, влияющих на метаболизм и жизнедеятельность макроорганизма. Следующий шаг — расшифровка механизмов взаимодействия, выделение веществ с терапевтическими свойствами.

У каждого пробиотика должно быть свое место в клинической практике. *V. clausii* имеет генетический паспорт, что позволяет педиатру назначать препарат Энтерожермина® детям и служит гарантией безопасности. Но еще нам необходимо знать, какие продукты вырабатывает данный микроорганизм, чтобы понимать, для чего он назначается пациенту. *V. clausii* способствует синтезу дефензинов, укрепляющих слизистый барьер, и далеко не все остальные пробиотики способны продуцировать подобные вещества. И когда мы говорим, что Энтерожермина® — это препарат выбора для лечения хронических заболеваний, ассоциированных с воспалением, то это связано именно с определенными свойствами штамма.

К сожалению, наука еще не знает точных ответов на вопросы, какой пробиотик и в каких ситуациях является наиболее эффективным. До сих пор бытует заблуждение, что пробиотические штаммы после однократного введения в организм продолжают жить в нем. На самом деле это своеобразное «протезирование» нарушенных функций собственной микрофлоры на короткое время, временная «фабрика» по производству лекарственных веществ, которые могут быть использованы организмом человека.

Уверен, нам еще многое предстоит узнать о пробиотиках.

Таким образом, многие вопросы клинического применения пробиотиков для профилактики и лечения заболеваний, ассоциированных с дисбиозом, пока остаются без ответов. На сегодняшний день есть основания утверждать о безопасности и эффективности некоторых штаммов с хорошо изученным генетическим материалом и пробиотическими свойствами. Примером безопасного пробиотика-биоэнтросептика с полувековой историей применения является препарат Энтерожермина®. И хотя перечень показаний ограничен, исследования последних лет открывают все новые полезные эффекты этого уникального препарата.