

УДК 616.34-008.87-053.2

Бекетова Г.В.¹, Брюханова Т.О.², Литкін Д.В.³

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Біоентеросептики — наступний виток еволюції засобів для підтримки нормальної мікрофлори кишечника

Резюме. У статті наведені сучасні дані щодо мікробіому людини та його ролі в збереженні здоров'я та формуванні захворювань. Надані характеристики пробіотичних мікроорганізмів, що входять до складу класичних пробіотиків на основі представників родів *Saccharomyces*, *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, охарактеризовані їх лімітуючі фактори. Обґрунтований інноваційний підхід щодо відновлення домінантної здорової мікрофлори — використання тих принципово нових протимікробних засобів, що містять сертифіковані, безпечні для людини й екосистем, спеціально відібрані пробіотичні мікроорганізми, зокрема *Vacillus clausii* UBBC-07. Спори *Vacillus clausii* UBBC-07 мають високу толерантність до кислоти шлункового соку, жовчі й кишкового вмісту, що дає змогу штаму легко пережити хімічний стрес, колонізувати муциновий шар кишечника й реалізувати свої позитивні потенції. Надані результати найсучасніших клінічних досліджень, що підтверджують ефективність *V. clausii* в лікуванні й профілактиці діарей різного генезу (інфекційних і спричинених прийомом антибактеріальних препаратів), комплексній терапії алергічних та інфекційних захворювань за наявності доведеного сприятливого профілю безпеки в пацієнтів різних вікових груп.

Ключові слова: мікробіом; пробіотичні бактерії; пробіотики-біоентеросептики; *Vacillus clausii* UBBC-07; Пробізі[®] kids; Пробізі[®] DUO

Вступ

Ще донедавна вважалось, що здоров'я людини формується під впливом геному і зовнішніх впливів. Однак найсучасніші дослідження доповнили цю модель третім кардинальним компонентом — мікробіомом, що включає сукупність усіх мікроорганізмів (вірусів, бактерій, грибів, найпростіших, дрібних водоростей та їх асоціацій) в усіх біотопах людини. Усі мікроорганізми не тільки пов'язані між собою у функціональному й метаболічному аспекті, але й коеволюціують разом зі своїм господарем. На сьогодні тривають дослідження ролі пробіотичних бактерій у збереженні здоров'я та профілактиці захворювань, оскільки вони виконують численні життєво важливі функції: синтезують вітаміни, біологічно активні речовини й сигнальні молекули, сприяють засвоєнню мікронутрієнтів, конкурують з

кишковими патогенами й запобігають інфекціям, модулюють імунологічні процеси тощо [1–6].

Доведено, що порушення в мікробіомі призводять до розвитку низки захворювань, лікування яких протимікробними (антибактеріальними, протівірусними, антифунгальними) засобами супроводжується глобальними наслідками — формуванням резистому. Вказані тенденції поглиблюватимуться в подальшому, оскільки філософія сучасної медицини спрямована на знищення мікроорганізмів, що, звичайно, посилює їх резистентність. Отже, для людини воювати з мікроорганізмами є абсолютно безперспективним напрямом. Саме тому потрібні інноваційні технології, що можуть відновити домінанту здорової мікрофлори, тобто ті принципово нові протимікробні засоби, що містять сертифіковані, безпечні для людини й екосистем, спе-

ціально відібрані пробіотичні мікроорганізми (пробіотики) [1–6].

Як відомо, термін «пробіотики» був сформульований FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) і WHO (World Health Organization), а пізніше підтриманий ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics), що визначають їх як «живі штами суворо відібраних мікроорганізмів, що при введенні в адекватних кількостях дають користь здоров'ю хазяїна» [7–9].

Щодо класичних пробіотиків, зокрема на основі штамів роду *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* і *Enterococcus*, то створення мікробних препаратів на їх основі є наукомістким технологічним процесом з великою кількістю лімітуючих факторів і обов'язкових критеріїв регуляторного плану. Важливі критерії для відбору пробіотичних штамів наведені в табл. 1 [7–10].

Слід зазначити, що пробіотичні характеристики пов'язані не з родом або видом мікроорганізму, а з невеликою кількістю спеціально відібраних штамів певного виду. На жаль, окремі виробники пробіотичних засобів іноді нехтують окремими критеріями через технічну неможливість їх дотримання або навіть навмисне. У будь-якому разі низка пробіотичних штамів, що мають доведений позитивний вплив на здоров'я людини, не завжди відповідають усім міжнародним критеріям [1–4].

Наприклад, деякі штами не можуть виживати в умовах низького рН шлунка, однак доставка за допомогою пероральних кишковорозчинних лікарських форм вирішує цю проблему. Також пробіотики повинні мати задокументований позитивний вплив на здоров'я людини, що відповідає характеристикам саме того штаму, який наявний у продукті. Важливо наголосити, що наукові дослідження одного певного штаму не є підставою для екстраполювання їх результатів на інший пробіотичний штаму, навіть того самого виду. Слід також враховувати, що дослідження, які підтверджують пробіотичні властивості певного штаму в кон-

кретній дозі, не є доказом аналогічних властивостей у цього ж штаму в інших дозах. На жаль, виробники дуже часто ігнорують останнє й використовують свідомо не ефективні дози, особливо при реєстрації пробіотиків як дієтичних добавок. Стосовно технологічного аспекту виробники дуже рідко враховують вплив носія та допоміжних компонентів лікарської форми на життєздатність певного штаму, що може негативно впливати на властивості продукту [11].

Також серед загальних недоліків класичних пробіотиків варто відзначити те, що їх дія базується на поповненні пулу корисних бактерій. Це означає, що пробіотики здебільшого не зменшують кількість патогенних бактерій напряму, а лише поступово, у процесі конкуренції та метаболічної модифікації навколишнього середовища під себе, відновлюючи видову рівновагу мікробіому. Надзвичайно важливою є доза пробіотичних бактерій, оскільки в недостатній кількості вони просто не зможуть конкурувати за простір з умовно-патогенними і патогенними мікроорганізмами [1, 2].

Також більшість класичних пробіотичних штамів не мають повної резистентності до антибіотиків (і нерідко можуть передавати гени резистентності патогенам), що робить можливим призначення таких пробіотиків лише після курсу антибіотикотерапії. Указане може суттєво знижувати якість життя пацієнтів, наприклад, з антибіотик-асоційованою діареєю, яка може виникнути ще до завершення прийому антибіотиків [3–6].

Останніми роками фокус змістився на використання пробіотиків з властивостями так званих біоентеросептиків, які мають усі ті властивості, що й класичні пробіотики, але при цьому позбавлені певних їх недоліків. Так, біоентеросептики можуть продукувати активні речовини, що пригнічують ріст і розвиток патогенних мікроорганізмів, зв'язувати їх токсини й більш активно модулювати імунні процеси хазяїна. Одними з найперспективніших біоентеросептиків на сьогодні є пробіотичні штами *Bacillus clausii*.

Таблиця 1. Критерії відбору пробіотичних штамів згідно з WHO, FAO та EFSA [7–10]

Критерії безпеки	Критерії ефективності	Технологічні критерії
<ul style="list-style-type: none"> — Людське або тваринне походження. — Виділені з травного тракту здорових індивідів. — Наявність історії безпечного використання. — Точна ідентифікація фенотипу й генотипу. — Відсутність даних щодо зв'язку з інфекційним захворюванням. — Відсутність здатності розщеплювати солі жовчних кислот. — Відсутність побічних ефектів. — Відсутність генів, відповідальних за стійкість до антибіотиків 	<ul style="list-style-type: none"> — Конкурентоспроможність щодо мікробіоти, що населяє кишкову екосистему. — Здатність виживати та підтримувати метаболічну активність і колонізуватися в цільовому відділі кишечника. — Стійкість до жовчних солей і травних ферментів. — Стійкість до низького рН шлункового соку. — Антагоністична активність щодо кишкових патогенів. — Стійкість до бактеріоцинів і кислот, що виробляються ендогенною кишковою мікробіотою 	<ul style="list-style-type: none"> — Легке виробництво великої кількості біомаси й висока продуктивність культур. — Життєздатність і стабільність пробіотичних бактерій під час процесу фіксації, приготування й поширення пробіотичних продуктів. — Висока витривалість готової продукції при зберіганні. — Гарантія бажаних органолептичних властивостей готової продукції. — Генетична стабільність. — Стійкість до бактеріофагів

Мікробіотичне різноманіття кишечника людини

Відповідно до сучасних уявлень найбільшою в організмі людини є сукупна мікробіота кишечника, що складається з понад 35 000 видів бактерій та інших мікроорганізмів. Масштабне дослідження Human Microbiome Project and Metagenome of the Human Intestinal Tract (MetaHIT) показує, що в мікробіомі людини може бути понад 10 мільйонів ненадлишкових генів [12].

До складу мікробіоти кишечника здорової людини переважно входять бактерії типу *Firmicutes* і *Bacteroidetes* і, дещо меншою мірою, *Actinobacteria* і *Verrucomicrobia*. Незважаючи на відносну сталість загального профілю, кишкова мікробіота демонструє як часові, так і просторові відмінності в розподілі. Зокрема, спостерігається доволі суттєва різниця в різноманітності й кількості бактерій у травному тракті: від 10^1 на 1 г вмісту в стравоході та шлунку до 10^{12} на 1 г вмісту в дистальному відділі кишечника [13]. Представники роду *Streptococcus* домінують у дистальному відділі стравоходу, дванадцятипалій і порожній кишках [14]. У шлунку домінує рід *Helicobacter*, який і визначає весь гастральний мікробний ландшафт: у випадку, якщо *Helicobacter pylori* перебуває в шлунку як коменсал, підтримується багате мікробне різноманіття, що складається з бактерій іншого домінуючого роду *Streptococcus*, а також *Prevotella*, *Veillonella* і *Rothia* [12, 15]. Якщо ж *H.pylori* набуває патогенного фенотипу, він стає єдиним домінуючим видом, а родові розмаїття суттєво зменшуються.

Мікробіота товстої кишки об'єднує понад 70 % усіх бактерій, що ідентифіковані в організмі людини. Переважаючими типами бактерій, що населяють товстий кишечник, є *Firmicutes* і *Bacteroidetes*. У товстій кишці людини також містяться первинні патогени, зокрема такі види, як *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* та *Bacteroides fragilis* [13, 15]. Повна відсутність або низька численність *Proteobacteria* разом з наявністю значної кількості представників родів *Bacteroides*, *Prevotella* і *Ruminococcus* відповідає здоровій мікробіоті кишечника [13].

Слід зазначити, що окрім різниці у якісному вмісті мікробіоти залежно від відділу кишечника існує також осьова різниця від просвіту до поверхні слизової оболонки кишки. Роди *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* і *Ruminococcus* є переважаючими представниками люмінальної мікробіоти, а *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* і *Akkermansia* асоційовані зі слизовою оболонкою й епітеліальними криптами тонкої кишки [12, 13, 15].

Широке і часто безконтрольне застосування антибактеріальних препаратів останніми роками стало причиною зростання частоти випадків антибіотик-асоційованої діареї в представників різних вікових груп. Такі порушення в мікробіомі кишечника асоційовані не лише зі зростанням у його вмісті умовно-патогенних і патогенних штамів мікроорганізмів, але й із суттєвим зменшенням (на декілька порядків) кількості анаеробних і аеробних представників нормальної мікрофлори — бактероїдів, лактобацил, біфі-

добактерій. При цьому тяжкість антибіотик-асоційованої діареї сильно варіює — від легкого до важкого ступеня, зокрема такого загрозливого для життя стану, як псевдомембранозний коліт (ПМК) — гострого запального захворювання товстого кишечника, спричиненого споруутворюючою токсинпродукуючою анаеробною бактерією *Clostridioides difficile* (застаріла назва — *Clostridium difficile*). У переважній кількості випадків (60–85 %) розвиток ПМК асоційований із прийомом антибактеріальних препаратів, що спричиняють дисбаланс нормальної мікробіоти кишечника, наслідком чого є надмірний ріст колоній *Clostridioides difficile* та гіперпродукція ними токсинів А і В, що відіграють ключову роль у патогенезі захворювання, оскільки мають прямий цитотоксичний вплив на ентероцити товстої кишки, призводячи до змін її цитоскелета, порушень міжклітинної взаємодії, бар'єрної функції та апоптозу. Важливим є те, що патологія може бути спровокована будь-яким антибактеріальним засобом, у тому числі ванкомицином і метронідазолом, які вважаються препаратами першої лінії терапії ПМК [13]. Патогенез захворювання включає інтенсифікацію продукції прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини α та інтерлейкіну- 1β , при цьому зростає проникність стінок судин, унаслідок чого підвищується міграція нейтрофілів і моноцитів. Це призводить до некротичних змін епітеліоцитів і формування фібринозного запалення. Основні механізми дії токсину А реалізуються через порушення взаємодії клітин слизової оболонки товстого кишечника з основною мембраною та ушкодженням ворсинчастого епітелію. Токсин В стимулює апоптотичні зміни. Прозапальні й дезагрегуючі ефекти токсинів А і В призводять до значного підвищення проникності слизової оболонки кишечника. Зважаючи на те, що ПМК є життєзагрозливим ускладненням антибіотик-асоційованої діареї, для запобігання йому доцільним є використання препаратів супроводу — пробіотиків — протягом усього періоду антибіотикотерапії [13, 16, 17].

Вибір пробіотика має здійснюватись з урахуванням якісного й кількісного складу продукту, його стійкості до антибіотиків і наявності антагоністичних властивостей щодо патогенів тощо. З огляду на вищезазначене засобами вибору є пробіотичні штами *Bacillus clausii*, що продукують лантибіотик клаузин [16–18].

Характерною особливістю клаузину є його здатність пригнічувати активність представників патогенної флори, включно з *Clostridioides difficile* (рис. 1) [16–18].

Характеристика пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBVC-07

Як відомо, ефективність пробіотиків залежить перш за все від кількості корисних мікроорганізмів у їх складі. Відповідно до сучасних рекомендацій більшість пробіотичних продуктів містять мільярди клітин, і користь, яку вони приносять, залежить від здатності штамів пережити транзит через шлунок і кишечник. Спорів форми пробіотиків мають перевагу над тими, що містять вегетативні клітини, оскільки унікальний хімічний склад спор (дипіколінова кислота, білки, лі-

піді, вуглеводи) і надзвичайно низька їх проникність забезпечують високу стійкість в умовах агресивного середовища різних відділів травного тракту.

Спори *Bacillus clausii* UBBC-07 демонструють високу толерантність до кислоти шлункового соку, жовчі й кишкового вмісту, а також мають високі адгезивні властивості. Вища гідрофобність спор порівняно з вегетативними клітинами є сприятливою для їх персистенції в кишечнику. Крім того, наявність F0F1 АТФ-синтази, декарбоксилази амінокислот, симпортера жовчних кислот, муцин-/колаген-/фібронектин-зв'язуючих білків, білків теплового/холодового шоку й універсальних стресових білків свідчить про те, що штам здатен легко пережити хімічний стрес [19].

Не викликає сумніву, що не лише виживаність і стійкість в агресивних середовищах, але й здатність колонізувати муциновий шар кишечника є незамінними факторами реалізації клінічної ефективності пробіотиків у травному тракті [17, 18]. Після потрапляння у відповідні відділи кишечника частина спор *Bacillus clausii*

переходить у форму вегетативних клітин, які реалізують свої позитивні потенції (рис. 2).

У доклінічних дослідженнях комерційний споровий пробіотик *B.clausii* UBBC-07 не показав значного зменшення загальної кількості життєздатних організмів (Total Viable Count — TVC) при інкубації під час симуляції травного тракту після годування і натще в SHIME (Simulator of Human Intestinal Microbial Ecosystem), що вказує на здатність спор виживати й проростати в агресивних умовах травного тракту [18].

Також методом проточної цитометрії було виявлено частку спорового пробіотика *B.clausii* за умови живлення й голодування в моделі SHIME. Наприкінці шлункової фази жодна форма штаму UBBC-07 не зазнала істотних змін з початку інкубаційного процесу, що вказує на їх толерантність до дії соляної кислоти і протеолітичних ферментів шлунка [20, 21].

У стані після годування при надходженні в тонку кишку кількість «сплячих» спор значно зменшувалася, що вказує на можливість їх трансформації в інший фізіологічний стан. Крім того, популяція життєздатних спор *B.clausii* UBBC-07 значно зростала після години інкубації в кишечнику, що вказує на їх проростання в середовищі тонкої кишки. Порівняння TVC з даними проточної цитометрії для життєздатних клітин показало, що найбільша фракція *B.clausii* UBBC-07 була присутня в життєздатному й культивованому стані. Ці результати свідчать, що *B.clausii* при пероральному прийомі здатні проходити через шлунок і колонізувати кишечник. Подібні результати були продемонстровані також в іншому дослідженні — проростання спор *B.clausii* під час транзиту через травний тракт *in vivo*. Крім того, 120 % життєздатних спор було виявлено в кінці інкубації в тонкій кишці за умов здійснення нутритивної підтримки організму [19].

У стані натще кількість «сплячих» спор залишалася незмінною, що вказує на толерантність, проростання або зміну фізіологічної форми, як це спостерігається

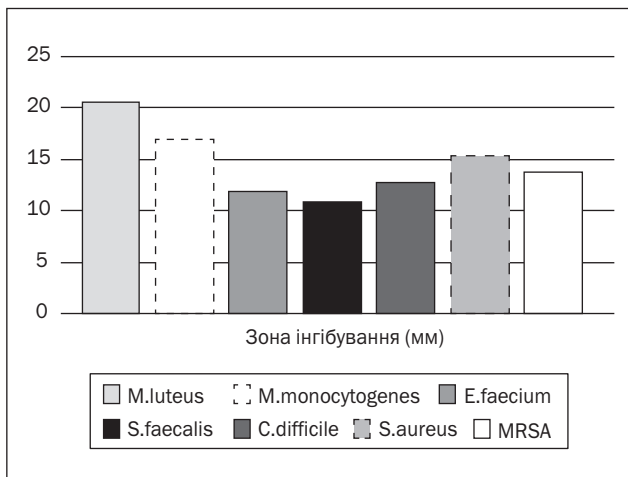


Рисунок 1. Антимікробна активність клаузіну лантіпептиду (5 мг)

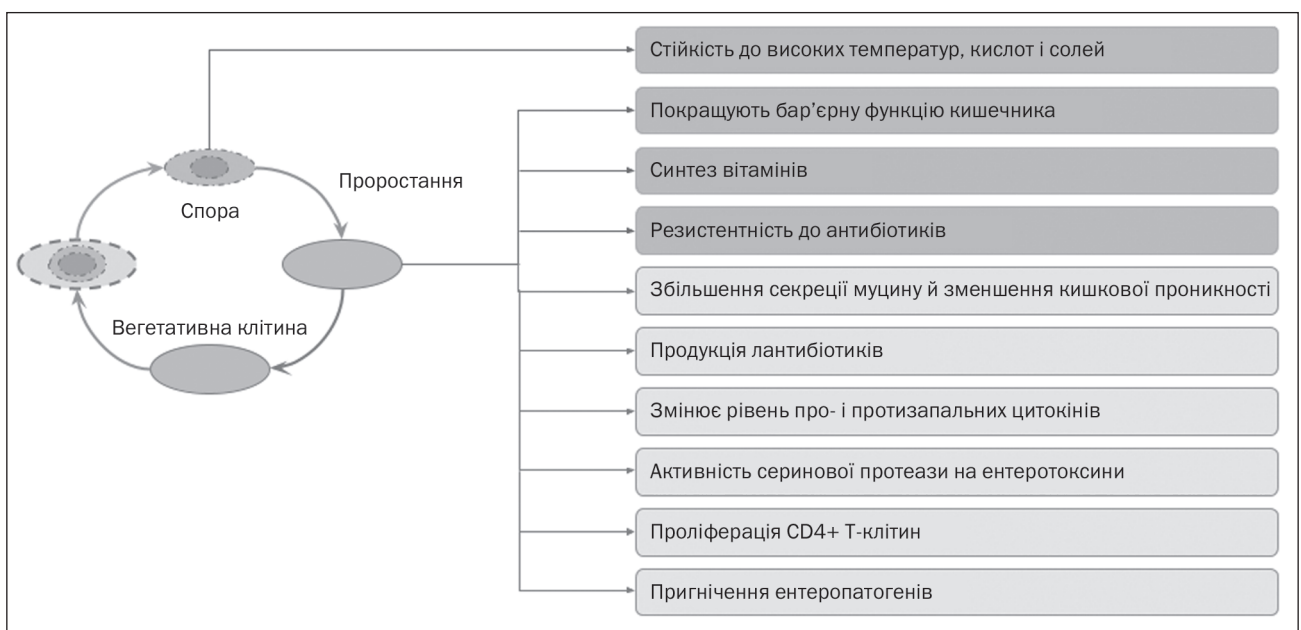


Рисунок 2. Життєвий цикл *B.clausii*

в стані голодування. Це також могло бути причиною значного збільшення кількості життєздатних спор. Наприкінці інкубації в тонкому кишечнику фракція життєздатних спор здебільшого проростала у вегетативні життєздатні клітини. Близько 133 % життєздатних спор було виявлено в тонкій кишці. Отже, найбільша частка життєздатних спор і бактерій була присутня в культивованому стані. Ці результати узгоджуються з попередніми висновками досліджень про виживання, проростання й розмноження *B. clausii* у вегетативній формі в кишечнику людини [19].

З огляду на вищезазначене одним з найважливіших факторів стійкості й подальшої здатності до колонізації *B. clausii* в кишечнику є здатність до утворення спор. У свою чергу, здатність до спороутворення забезпечується наявністю дипіколінової кислоти, що утворює комплекс з іонами кальцію всередині ядра ендоспори. Цей комплекс зв'язує молекули води, наслідком чого є дегідратація спори й підвищення її стійкості до нагрівання. Комплекс «кальцій — дипіколінова кислота» також захищає ДНК бактерії від пошкоджень, зокрема температурної денатурації, підвищуючи її стабільність [19, 20].

Отже, здатність до спороутворення забезпечує стійкість пробіотиків на основі *B. clausii* до агресивних середовищ травного тракту і температурного впливу, що, у свою чергу, є надзвичайно важливим для забезпечення клінічної ефективності цих корисних мікроорганізмів, оскільки дозволяє зберегти достатню їх кількість при пероральному прийомі. Крім того, стійкість до агресивного середовища травного тракту завдяки наявності у бактерій власного механізму захисту (формування спор) дозволяє уникнути використання кислотостійких/кишковорозчинних капсул у лікарській формі [19].

Геноми пробіотичних штамів *B. clausii* були детально секвеновані й анотовані. Штами O/C, N/R, SIN і T за сумою генів найбільш близькі до штаму B106, який, у свою чергу, подібний до штаму UBBC-07. Усі вищезазначені штами *B. clausii* мають спільного прашура — штам KSM-K16, що використовується здебільшого в промислових цілях. Через це пробіотичні штами *B. clausii* мають практично однакові характеристики з невеликими відмінностями. Наприклад, завдяки особливостям геному штам B106 може виявляти найпо-

тужнішу кислото- і жовчостійкість, штам UBBC-07 найкраще перешкоджає росту патогенних мікроорганізмів, штам AKU0647 продукує ферменти, що розщеплюють глікопротеїни [20–22].

Сумарний геном *B. clausii* O/C, N/R, SIN і T також включає гени, що визначають стійкість і кодують синтез бактеріоцинів, проте слід зазначити, що кожний окремий штам має власні характеристики, наприклад, лише O/C здатний продукувати клаузин. Крім того, штами у складі комбінованого пробіотика мають неоднакову резистентність до антибіотиків різних груп [20]. Незважаючи на те, що препарати *B. clausii* O/C, N/R, SIN і T зарекомендували себе як ефективні й безпечні пробіотики з достатньою історією застосування, усе ж з регуляторної точки зору поєднання трьох і більше штамів пробіотичних мікроорганізмів не є бажаним [1]. Результати секретомного аналізу цих чотирьох штамів *B. clausii* вказують на те, що, незважаючи на їхню генотипову подібність, кожен штам характеризується специфічним патерном секреції, що обумовлює специфічну взаємодію з клітинами хазяїна й патогенними мікроорганізмами для кожного окремого штаму [23]. Отже, ефективність мультиштамового препарату обумовлена сукупністю специфічних властивостей (функції, ріст і виживаність) кожного штаму, на які безпосередньо впливають етіологія й патогенез захворювання пацієнта, прийом певних лікарських засобів тощо. Отже, цілком можливо, що для пацієнтів кінцевий вміст у кишечнику того чи іншого пробіотичного штаму може відрізнитися. У будь-якому випадку секретомний аналіз біомаркерів ефективних і безпечних комбінованих пробіотичних засобів може стати в нагоді для вивчення й відбору нових моноштамів з найкращим пробіотичним потенціалом.

Узагальнення відмінностей між різними штамами *B. clausii*, що використовують у препаратах пробіотиків, наведено в табл. 2 [20, 21, 24].

Взаємодія *Bacillus clausii* з патогенною і нормальною мікрофлорою

Механізми реалізації клінічної ефективності *Bacillus clausii* засновані, зокрема, на багатогранних імунomodуючих властивостях, що забезпечують ан-

Таблиця 2. Порівняльна характеристика комерційних штамів *B. clausii*

Показник	Штам <i>B. clausii</i>				
	UBBC-07	O/C	N/R	SIN	T
Продукція клаузину	+	+	–	–	–
Захист від токсинів <i>C. difficile</i>	+	+	–	–	–
Стійкість до шлункового соку	+	+	+	+	+
Стійкість до кишкового соку	+	+	+	+	+
Стійкість до антибіотиків:					
— тетрациклінів	+	–	–	–	+
— пеніцилінів	+	+/-	–	–	+/-
— цефалоспоринів	+	+	–	–	+
— макролідів	+	+	+	+	+
— хлорамфеніколу	+	–	+	+	+
— лінкозамідів	+	+	+	+	+

тагоністичну дію відносно патогенів, які відповідальні за розвиток і прогресування антибіотик-асоційованої діареї [16].

У низці досліджень доведено, що *Bacillus clausii* суттєво (більше ніж у 4 рази) підвищують продукцію β-дефензинів — ключових природних антимікробних пептидів людини. Так, β-дефензин-2 (hBD-2) людини є індукцибельним пептидом з доведеною активністю проти грамнегативних бактеріальних патогенів. Відомо, що цей пептид не лише здатен пригнічувати ріст бактеріальних патогенів, але й гальмує утворення біоплівки, чинить протизапальну й противірусну дію. Зокрема, було показано пригнічення *B. clausii* активності ротавірусу. Вегетативні клітини штаму *B. clausii* UBBC-07 здатні продукувати лантибіотик клаузин, який виявляє потужну антимікробну активність проти грампозитивних бактерій і зменшує цитотоксичний вплив *Clostridioides difficile*, що обґрунтовує доцільність використання в лікуванні й профілактиці ПМК. На моделі ротавірусної інфекції з використанням людських ентероцитів було встановлено здатність вегетативних клітин *B. clausii* індукувати синтез муцину — захисного глікопротеїну слизової оболонки травного тракту, що, у свою чергу, сприяє підтримці нормальної проліферації ентероцитів, захищаючи їх від некрозу й апоптозу. Отже, комплексний вплив *B. clausii* забезпечує їх клінічну ефективність при захворюваннях, викликаних порушенням якісного і кількісного складу мікробіоти травного тракту. Крім того, зазначені механізми обґрунтовують доцільність застосування *B. clausii* при інших захворюваннях, у патогенезі яких мають місце імунологічні порушення [16, 17, 19, 25, 26].

Для ефективного лікування і профілактики порушень складу мікробіому внаслідок застосування антибактеріальних засобів важливою є не лише здатність пробіотичних мікроорганізмів проявляти антагонізм до патогенів, але й сприяння відновленню нормальної мікрофлори. Сучасними дослідженнями доведено, що *B. clausii* здатні синтезувати каталазу й субтилізин, які необхідні для нормального росту *Lactobacillus* — важливих представників індигенної флори кишечника.

В експерименті застосування спор *B. clausii* супроводжувалося підвищенням продукції бутирату зі збільшенням видового розмаїття мікробіоти кишечника, зокрема (але не виключно) *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* spp. і *Lactobacillus* spp., що свідчить про здатність цього пробіотичного мікроорганізму сприяти відновленню складу кишкового мікробіому [16–18, 27].

Порівняння *Bacillus clausii* з класичними пробіотичними штамми

Низка особливостей *B. clausii* вигідно відрізняє їх від пробіотиків на основі дріжджів *Saccharomyces boulardii*, зокрема, це стосується тривалості пробіотичного ефекту (показника, що в переважній більшості випадків є визначальним для профілактики рецидиву захворювання й повної реконвалесценції пацієнта). Ефект *Saccharomyces boulardii* триває 5–7 діб, вони не колонізують кишечник і вже через 2–5 днів після завершення

прийому не виявляються в калі, у той час як дія *B. clausii* в кишечнику триває до 30 діб. Не викликає сумніву, що саме наявність постпробіотичного ефекту є визначальною для профілактики ускладнень і рецидиву захворювання. Крім того, *B. clausii* мають більш сприятливий профіль безпеки порівняно із *Saccharomyces boulardii*, для яких описані випадки фунгемії в пацієнтів (зокрема, педіатричного профілю) з ослабленим імунітетом, тяжкими загальними захворюваннями кишечника, а також у госпіталізованих пацієнтів із центральним венозним катетером, що створює суттєві обмеження щодо використання цих препаратів в умовах стаціонару [28, 29].

Окремо слід зазначити, що *Saccharomyces boulardii* практично не впливають на ріст індигенної мікрофлори, у той час як *B. clausii* сприяють відновленню мікробіоти кишечника за рахунок продукції каталази й субтилізину. Відповідно, використання *B. clausii* супроводжується коротшим періодом відновлення пацієнтів та ефективнішою подальшою профілактикою ускладнень і рецидивів [16–18, 28–30].

Відомо, що одними з найбільш поширених класів пробіотиків на фармацевтичному ринку є препарати на основі лакто- і біфідобактерій. Їх застосування є фактично заміною терапією, що дозволяє кількісно витіснити представників патогенної флори або пригнітити їх розмноження. Слід зазначити, що ефективне застосування цих препаратів обмежене цілою низкою факторів, серед яких — здатність окремих лактобактерій утворювати лівообертальні ізомери (L-форми) молочної кислоти, у той час як корисною для організму є лише правообертальна форма. Саме тому ВООЗ рекомендує обмежити застосування штамів лактобактерій, які продукують L-форми лактату, що не тільки не виявляє антагонізму до патогенів, але й може спричинити цілу низку метаболічних порушень. Крім того, комбінації штамів лакто- і біфідобактерій з іншими видами мікроорганізмів не завжди відповідають вимогам ВООЗ, що висуваються до них. Важливим аспектом є також кількість колонієутворюючих одиниць мікроорганізмів у препаратах на основі лакто- і біфідобактерій, оскільки саме ці показники прямо корелюють з ефективністю терапії. На жаль, вказаний показник не завжди відповідає вимогам, що висуваються до пробіотиків [7–10, 31–33].

Не рекомендується застосовувати препарати лакто- і біфідобактерій одночасно з антибіотикотерапією через низьку стійкість певних їх штамів до дії хіміотерапевтичних засобів. Крім цього, більшість штамів лакто- і біфідобактерій здатні передавати гени стійкості до антимікробних засобів іншим мікроорганізмам, у тому числі патогенним [31–33], що сприяє поширенню антибіотикорезистентності.

Бурхливий розвиток біотехнологій дав поштовх до активного дослідження можливості горизонтального переносу генів антибіотикорезистентності до патогенних представників мікробіому. З появою полірезистентних штамів, зокрема *B. clausii*, така імовірність була спростована у відповідних дослідженнях. При цьому *B. clausii*, як було зазначено вище, сприяють відновленню

ню складу індигенної мікробіоти природним шляхом, а їх застосування можливе з першого дня прийому антибактеріальних препаратів, оскільки бактерії притаманна резистентність до їх дії [16, 31, 32].

Відсутність механізмів горизонтальної передачі генів антибіотикорезистентності іншим, у тому числі патогенним, бактеріям є одним з найжорсткіших і в той же час одним з найважливіших сучасних критеріїв безпеки використання пробіотиків. Окремі штами *B. clausii* мають повну відсутність прямих і віддалених ризиків для здоров'я людини, завдяки чому і набули статусу продукту з високим ступенем безпеки — GRAS (Generally Recognized As Safe), що надається американським регулятором FDA [33].

У табл. 3 узагальнено відмінності між *B. clausii* та іншими класичними пробіотичними мікроорганізмами.

Клінічні дані з вивчення ефективності й безпеки застосування *Bacillus clausii*

Добре відомо, що оцінка клінічної ефективності й профілю безпеки лікарських засобів можлива лише в рамках широкомасштабних клінічних досліджень. Препарати на основі *B. clausii* підтвердили свою ефективність і безпеку при застосуванні в пацієнтів з різноманітними розладами травної системи, алергічними й інфекційними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

Maity і Gupta [34] у рамках рандомізованого подвійного сліпого паралельного плацебо-контрольованого дослідження вивчали ефективність і безпеку *B. clausii* в дітей (n=60, вік 2–10 років), а також у підлітків і дорослих (n=60, 11–65 років) з гострою інфекційною діареєю, які отримували антибіотики широкого спектра дії протягом 5 днів. Пацієнти були рандомізовані (1 : 1) для отримання *B. clausii* (ідентифікованого відповідно до нової номенклатури як *Alkalihalobacillus clausii* (*A. clausii*), штаму 088AE) у кількості 2×10^9 КУО двічі (діти) або тричі (підлітки й дорослі) на добу або плацебо протягом 7 днів на тлі антибіотикотерапії. Результати свідчать, що прийом *B. clausii* зменшував загальну кількість неоформлених випорожнень як у дітей (через 24 год: 16,9 % проти 0 % у групі плацебо; через 168 год: 99,0 % проти 28,5 % у групі плацебо; $p < 0,0001$), так і в підлітків і дорослих (через 24 год: 57,7 % проти 11,0 %; через 96 год: 98,6 % проти 28,3 % відповідно; $p < 0,0001$).

Крім того, нормалізація випорожнень у групах пацієнтів, які отримували *Bacillus clausii*, наставала вірогідно швидше порівняно з плацебо. Загалом значно більше пацієнтів, які отримували *B. clausii* порівняно з плацебо, досягли повної ремісії захворювання (діти: 100 % проти 3,0 %; ВР 30,0; 95% ДІ 4,3–100; $p < 0,0001$; підлітки й дорослі: 73,3 % проти 33,3 %; ВР 2,2; 95% ДІ 1,27–3,81; $p < 0,0001$). При цьому пацієнти добре переносили прийом *Bacillus clausii*, що встановлено за відсутністю повідомлень про побічні явища.

У рамках подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з паралельними групами, проведеного Sudha et al. [35], оцінювали ефективність і профіль безпеки *B. clausii* штаму UBBC-07 (2×10^9 КУО двічі на день протягом 5 днів) для лікування гострої діареї в дітей віком від 6 місяців до 5 років (n=119). Результати свідчать, що прийом *B. clausii* на тлі пероральної регідрації значно скорочував тривалість діареї (75,3 год проти 81,6 год) і частоту випорожнень (день 4: 3,5 проти 4,6; день 5: 0 проти 3,6) порівняно з плацебо разом з пероральною регідрацією. В основній групі також спостерігалось покращення консистенції випорожнень. Однак прийом *Bacillus clausii* не впливав на інші прояви захворювання (блювання й тривалість лихоманки). Дані цього дослідження показують, що штаму *B. clausii* UBBC-07 ефективний у лікуванні діареї в дітей.

Sudha et al. у проспективному дослідженні штаму *B. clausii* UBBC-07 виявили його високу клінічну ефективність у зменшенні симптомів діареї в пацієнтів дорослого віку, при цьому препарат демонстрував добру переносимість за відсутності побічних ефектів.

Наступним етапом досліджень у 2019 році було вивчення безпеки й ефективності суспензії спор *B. clausii* UBBC-07 у лікуванні гострої діареї в дітей віком від 0,5 до 5 років. Результати свідчать, що при прийомі пробіотика скорочувалась тривалість діареї, зменшувалась частота випорожнень і нормалізувалась їх консистенція [16, 17].

У широкомасштабному відкритому обсерваційному дослідженні de Castro et al. [36] вивчали безпеку й ефективність *B. clausii* (O/C, N/R, SIN і T) як доповнення до стандартної терапії у 3178 дітей (віком від 1 місяця до 6 років) з гострою позалікарняною діареєю (вірусна або пов'язана з прийомом антибіотиків). Препарат *Bacillus*

Таблиця 3. Порівняльна характеристика *B. clausii* та класичних пробіотичних мікроорганізмів

Показник	<i>B. clausii</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Bifidobacterium</i> spp.
Тривалість пробіотичного ефекту	До 30 діб	5–7 діб	До 7 діб	Немає даних
Наявність біоентеросептичних властивостей	+	+	–	–
Стойкість до антибіотиків	Висока	Висока	Низька	Низька
Можливість одночасного використання з антибіотиками	+	+	–	–
Горизонтальна передача генів резистентності	–	–	+	+
Статус GRAS	+	+	–	–

clausii у дозі 2 або 4×10^9 КУО на день протягом 5–7 днів добре переносяться з дуже низькою частотою побічних ефектів (0,09 %), які всі були легкого/помірного ступеня. Діарея минала протягом 3 днів після початку прийому *B.clausii* у 52,6 % (1535/2916) дітей. Лікування *Bacillus clausii* також зменшило середню кількість випорожнень на день (з 5,2 раза на початку дослідження до 1,2 раза наприкінці; $p < 0,001$) і частку дітей з рідкими випорожненнями (з 81,6 до 9,2 %; $p < 0,001$). Не спостерігалось жодних відмінностей, пов'язаних з лікуванням, між дітьми з вірусною діареєю та діареєю на тлі прийому антибіотиків. Ці результати додатково демонструють добрий профіль ефективності й безпеки *B.clausii* у лікуванні гострої діареї в дітей.

Madempudi et al. у рамках подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження вивчали доцільність застосування штаму *B.clausii* UBVC-07 у симптоматичному лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей ($n = 90$) віком від 4 до 7 років. Діти основної групи отримували перорально суспензію спор *B.clausii* UBVC-07 (2×10^9 у флаконі 5 мл), а в групі контролю — плацебо 2 рази/день протягом 3 місяців. Загальна тривалість дослідження становила 6 місяців (3 місяці лікування і 3 — спостереження). Результати свідчать про суттєве зниження кількості, тривалості й тяжкості інфекцій верхніх дихальних шляхів у групі дітей, які отримували *B.clausii* UBVC-07, порівняно з вихідними показниками і групою плацебо. Застосування пробіотика супроводжувалось зниженням рівнів IgA та IgE у слині, що свідчить про його імуноотропні потенції [37].

McFarlin et al. виявили зменшення ендотоксемії на 42 % через 5 год після вживання їжі в пацієнтів, які отримували суміш спороутворюючих пробіотичних штамів включно з *B.clausii*, у той час як використання плацебо (рисового борошна) супроводжувалося підвищенням рівнів ендотоксинів у сироватці крові на 36 %. Крім того, пробіотик сприяв зменшенню на 24 % рівнів тригліцеридів сироватки крові через 3 год після вживання їжі, а також зниженню показників прозапальних біомаркерів IL-12p70, IL-1 β і греліну. Важливо зазначити практично значущий факт — зменшення рівня прозапальних маркерів за допомогою загальноприйнятих заходів зі зниження маси тіла потребувало учетверо більше часу (> 12 тижнів). Отже, використання пробіотичних бактерій *B.clausii* є перспективною терапевтичною стратегією для зменшення системного запалення в пацієнтів з ризиком метаболічної ендотоксемії та пов'язаних з цим кардіоваскулярних захворювань [38].

Отже, клінічні дослідження пробіотиків на основі *B.clausii* підтверджують їх ефективність у лікуванні й профілактиці діарей різного генезу (інфекційних і спричинених прийомом антибактеріальних препаратів). Слід відзначити, що наявність імуномодулюючих властивостей *B.clausii* дозволяє ефективно застосовувати їх у комплексній терапії алергічних та інфекційних захворювань за наявності доведеного сприятливого профілю безпеки в пацієнтів різних вікових груп.

На сьогодні в арсеналі практичного лікаря є високотехнологічні продукти — суспензія оральна

Пробізіс® kids і Пробізіс® DUO, що містять спори полірезистентного штаму *Bacillus clausii* UBVC-07 у кількості 2×10^9 і 4×10^9 КУО відповідно. Ці засоби рекомендовані для підтримки нормального стану кишкового мікробіому при лікуванні антибіотиками, поліпшення травлення при діарей та при необхідності підвищення імунітету.

Пробізіс® kids і Пробізіс® DUO абсолютно безпечні для дорослих і дітей з 28-го дня життя, що доведено у відповідних клінічних дослідженнях.

З профілактичною метою Пробізіс® kids і Пробізіс® DUO можна вживати дітям від 28 днів до 6 років — по 1 флакону суспензії 1 раз на добу; у випадках вираженого порушення мікробіому кишечника — по 1 флакону 2 рази на добу через однакові проміжки часу. Оптимальний обсяг вживання Пробізіс® kids та Пробізіс® DUO у дітей, старших за 6 років, і дорослих становить 1 флакон 1–2 рази на добу або ж за рекомендацією лікаря. Пробізіс® kids і Пробізіс® DUO доцільно вживати з першого дня прийому антибіотика.

Оптимальна тривалість вживання Пробізіс® kids і Пробізіс® DUO становить 10 днів, але при більш тривалому курсі антибіотикотерапії Пробізіс® kids і Пробізіс® DUO доцільно використовувати довше — у такому випадку необхідно проконсультуватися з лікарем.

Висновки

Модернізація і розвиток біотехнологічної промисловості спонукають використовувати більш сучасні підходи до збереження здоров'я, профілактики й лікування захворювань. Зміщення фокусу уваги на біоентеросептики не лише пов'язане з новітніми тенденціями в терапії гастроінтестинальних розладів, інфекційних та алергічних захворювань, але й обумовлене практичною стороною питання — вони є більш прийнятними, ніж класичні пробіотики, за ефективністю, тривалістю пробіотичного ефекту, профілем безпеки й віддаленими наслідками застосування. Безумовно, найбільш перспективними на сьогодні є штами *Bacillus clausii*, зокрема UBVC-07, безпека й ефективність яких доведені клінічними дослідженнями й підтверджені міжнародними регуляторними організаціями.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Markowiak P., Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017. 9(9). 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>.
2. Hrnčir T. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms*. 2022. 10(3). 578. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030578>.
3. Dale H.F., Lied G.A. Gut microbiota and therapeutic approaches for dysbiosis in irritable bowel syndrome: recent developments and future perspectives. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020. 50(SI-2). 1632-1641. <https://doi.org/10.3906/sag-2002-57>.
4. Tegegne B.A., Kebede B. Probiotics, their prophylactic and therapeutic applications in human health development: A review of the literature. *Heliyon*. 2022. 8(6). e09725. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09725>.

5. da Silva T.F., Casarotti S.N., de Oliveira G.L.V., Penna A.L.B. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics on the biochemical, clinical, and immunological markers, as well as on the gut microbiota of obese hosts. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021. 61(2). 337-355. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1733483>.
6. de Vrese M., Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*. 2008. 111. 1-66. https://doi.org/10.1007/10_2008_097.
7. Food and Agriculture Organization (FAO) Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. FAO; London, ON, Canada: Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 30 April – 1 May 2002.
8. Food and Agriculture Organization. FAO Technical Meeting on Prebiotics: Food Quality and Standards Service (AGNS), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) FAO; Rome, Italy. Sep 15–16. 2007. FAO Technical Meeting Report.
9. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2014. 11(8). 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
10. European Food Safety Authority (EFSA) Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a generic approach to the safety assessment by EFSA of microorganisms used in food/feed and the production of food/feed additives. *EFSA J*. 2005. 226. 1-12.
11. Sanders M.E., Lenoir-Wijkoop I., Salminen S., Merenstein D.J., Gibson G.R., Petschow B.W. et al. Probiotics and prebiotics: prospects for public health and nutritional recommendations. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014. 1309. 19-29. <https://doi.org/10.1111/nyas.12377>.
12. Frank D.N., St Amand A.L., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. 104. 13780-13785. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>.
13. Jandhyala S.M. et al. Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. 21(29). 8787. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
14. Pickard J.M. et al. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunological Reviews*. 2017. 279(1). 70-89. <https://doi.org/10.1111/immr.12567>.
15. Ramirez J. et al. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020. 10. 572912. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>.
16. Acosta-Rodríguez-Bueno C.P., Abreu Y. Abreu A.T., Guarner F., Guno M.J.V., Pehlivanoglu E., Perez M. 3rd. *Bacillus clausii* for Gastrointestinal Disorders: A Narrative Literature Review. *Adv. Ther.* 2022 Nov. 39(11). 4854-4874. doi: 10.1007/s12325-022-02285-0.
17. Ghelardi E., Abreu Y. Abreu A.T., Marzet C.B., Álvarez Calatayud G., Perez M. 3rd, Moschione Castro A.P. Current Progress and Future Perspectives on the Use of *Bacillus clausii*. *Microorganisms*. 2022 Jun 17. 10(6). 1246. doi: 10.3390/microorganisms10061246.
18. Ahire J.J., Kashikar M.S., Madempudi R.S. Survival and Germination of *Bacillus clausii* UBBC07 Spores in in vitro Human Gastrointestinal Tract Simulation Model and Evaluation of Clausin Production. *Front. Microbiol.* 2020 Jun 10. 11. 1010. doi: 10.3389/fmicb.2020.01010.
19. Ahire J.J., Kashikar M.S., Madempudi R.S. Comparative accounts of probiotic properties of spore and vegetative cells of *Bacillus clausii* UBBC07 and in silico analysis of probiotic function. *3 Biotech*. 2021. 11(3). 116. <https://doi.org/10.1007/s13205-021-02668-0>.
20. Ghelardi E., Celandroni F., Salvetti S., Gueye S.A., Lupetti A., Senesi S. Survival and persistence of *Bacillus clausii* in the human gastrointestinal tract following oral administration as spore-based probiotic formulation. *J. Appl. Microbiol.* 2015. 119. 552-559. 10.1111/jam.12848.
21. Khatri I., Sharma G., Subramanian S. Composite genome sequence of *Bacillus clausii*, a probiotic commercially available as Enterogermina®, and insights into its probiotic properties. *BMC Microbiology*. 2015. 19(1). 307. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1680-7>.
22. Upadrasta A., Pitta S., Madempudi R.S. Draft Genome Sequence of *Bacillus clausii* UBBC07, a Spore-Forming Probiotic Strain. *Genome Announcements*. 2016. 4(2). e00235-16. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00235-16>.
23. Lippolis R., Siciliano R.A., Mazzeo M.F., Abbrescia A., Gnoni A., Sardanelli A.M., Papa S. Comparative secretome analysis of four isogenic *Bacillus clausii* probiotic strains. *Proteome Science*. 2013. 11(1). 28. <https://doi.org/10.1186/1477-5956-11-28>.
24. Abbrescia A., Palese L.L., Papa S., Gaballo A., Alifano P., Sardanelli M.A. Antibiotic Sensitivity of *Bacillus clausii* Strains in Commercial Preparation, Clinical Immunology, Endocrine & Metabolic Drugs (Discontinued). 2014. 1(2). <https://dx.doi.org/10.2174/2212707002666150128195631>.
25. Elshaghabe F.M., Rokana N., Gulhane R.D., Sharma C., Panwar H. *Bacillus* as potential probiotics: status, concerns, and future perspectives. *Front. Microbiol.* 2017. 8. 1490. 10.3389/fmicb.2017.01490.
26. Barbosa J., Caetano T., Mendo S. Class I and class II lanthipeptides produced by *Bacillus* spp. *J. Nat. Prod.* 2015. 78. 2850-2866. 10.1021/np500424y.
27. Lopetuso L.R., Scaldaferrri F., Franceschi F., Gasbarrini A. *Bacillus clausii* and gut homeostasis: state of the art and future perspectives. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. 10. 943-948.
28. Chukhray I.L., Shunkina S.Ye. Analysis of information asymmetry in the instructions for medical use on the example of Enterol. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2021. 5. 94-101.
29. Vineeth S. et al. Efficacy of *Bacillus clausii* and *Saccharomyces boulardii* in treatment of acute rotaviral diarrhea in pediatric patients. *Farmasi*. 2017. 6. 2.
30. Sharm A.K. et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*, and *Lactobacillus rhamnosus* GG preparation in the treatment of acute diarrhea in children. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2022. 15.4. 63-67.
31. Mindus C. et al. *Lactobacillus*-based probiotics reduce the adverse effects of stress in rodents: a meta-analysis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2021. 15. 642757.
32. Das D.J. et al. Critical insights into antibiotic resistance transferability in probiotic *Lactobacillus*. *Nutrition*. 2020. 69. 110567.
33. United States Food and Drug Administration GRN No. 971. *Bacillus clausii* Strain 088AE Spore Preparation. https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&id=971&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=clausii.
34. Maity C., Gupta A.K. Therapeutic efficacy of probiotic *Alkalihalobacillus clausii* 088AE in antibiotic-associated diarrhea: a randomized controlled trial. *Heliyon*. 2021. 7(9). e07993. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07993.
35. Sudha M.R., Jayanthi N., Pandey D.C., Verma A.K. *Bacillus clausii* UBBC-07 reduces severity of diarrhoea in children under 5 years of age: a double blind placebo controlled study. *Benef. Microbes*. 2019. 10(2). 149-154. doi: 10.3920/BM2018.0094.

36. de Castro J.A., Guno M.J.V., Perez M.O. *Bacillus clausii* as adjunctive treatment for acute community-acquired diarrhea among Filipino children: a large-scale, multicenter, open-label study (CODDLE). *Trop. Dis. Travel. Med. Vaccines*. 2019. 5. 14. doi: 10.1186/s40794-019-0089-5.

37. Madempudi R.S. et al. *Bacillus clausii* UBBC-07 in the symptom management of upper respiratory tract infections in children: a double blind, placebo-controlled randomised study. *Beneficial Microbes*. 2022. 13(4). 331-339.

38. McFarlin B.K., Henning A.L., Bowman E.M., Gary M.A., Carbajal K.M. Oral spore-based probiotic supplementation was associated with reduced incidence of post-prandial dietary endotoxin, triglycerides, and disease risk biomarkers. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2017. 8(3). 117.

Отримано/Received 10.09.2023

Рецензовано/Revised 16.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.10.2023 ■

Information about authors

G.V. Beketova, Corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics, children Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

T.O. Bryukhanova, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

D.V. Lytkin, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; e-mail: d.v.lytkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Conflicts of interests. Not declared.

G.V. Beketova¹, T.O. Bryukhanova², D.V. Lytkin³

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Bioenteroseptics — the next evolution of tools for maintaining the normal intestinal microflora

Abstract. The article presents current data on the human microbiome and its role in maintaining health and developing diseases. The characteristics of probiotic microorganisms included in the composition of classical probiotics based on *Saccharomyces*, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains are provided, their limiting factors are characterized. A justified innovative approach to the restoration of the dominant healthy microflora is the use of those fundamentally new antimicrobial agents containing certified, safe for humans and ecosystems, specially selected probiotic microorganisms, in particular, *Bacillus clausii* UBBC-07. *Bacillus clausii* UBBC-07 spores

have a high tolerance to the gastric acid, bile and intestinal contents, which enables the strain to easily experience chemical stress, colonize the mucin layer of the intestine and realize its positive potentials. The results of the most up-to-date clinical studies are presented, confirming the effectiveness of *B. clausii* in the treatment and prevention of diarrhea of various origin (infectious and antibiotic-associated), comprehensive therapy of allergic and infectious diseases, with a proven favorable safety profile in patients of different age groups.

Keywords: microbiome; probiotics; probiotics-bioenteroseptics; *Bacillus clausii* UBBC-07; ProbeeZ® kids; ProbeeZ® DUO