

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ МЫШЕЙ BALB/C
ПРИ НАРУШЕНИИ СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ
И КОРРЕКЦИИ ЕГО ПРОБИОТИКАМИ
«ЭНТЕРОЦИН» И «КОЛИБАКТЕРИН»**

*А.Н. Овчарова, Л.П. Михайлова, С.Н., Серебряков,
О.В.Макарова, Ю.Е. Козловский, К.Ш. Матевосян, Н.Б. Тихонова*

ГУ НИИ морфологии человека РАМН, Москва.

В эксперименте на модели дисбиотического состояния, вызванного антибиотиками, установлено, что пробиотики «Энтероцин» и «Колибактерин» нормализуют нарушения состава микрофлоры кишечника. Эффект пробиотика «Энтероцин» выражен в большей степени, чем «Колибактерин», о чем свидетельствует более высокое содержание ферментирующих эшерихий, нормализация количества энтерококков у мышей, получавших «Энтероцин», и отсутствие энтерококков у мышей, получавших «Колибактерин».

По данным морфометрического исследования органов иммунной системы оба пробиотика вызывают нормализацию нарушенного введением антибиотиков морфофункционального состояния тимуса и селезенки.

Ключевые слова: иммунная система, микрофлора, коррекция, пробиотики

В настоящее время микробиологические нарушения кишечника (т.е. дисбиотические состояния) встречаются у значительной части населения [3]. Заболевания желудочно-кишечного тракта: острые кишечные инфекции, хронические гастроэнтероколиты, гепатиты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дискинезии желчевыводящих путей, синдром раздраженного кишечника и др. сопровождаются синдромом дисбактериоза кишечника в 100% случаев. Данный синдром также проявляется при целом ряде заболеваний внекишечной локализации: при респираторно-вирусных и гнойно-септических инфекциях, заболеваниях урогенитального тракта, аллергических заболеваниях, при беременности и стрессах и т.д. [4]. Дисбаланс микрофлоры кишечника приводит к более тяжелому течению основного заболевания, ухудшает его прогноз и исход, что обусловлено многими причинами, в том числе и состоянием иммунной системы организма. Известно, что нормальная микрофлора кишечника оказывает иммуномодулирующее действие на организм, которое проявляется в стимуляции гуморального и клеточного звеньев иммунитета [10]. В связи с этим возрастает интерес к изучению структурно-функциональных изменений органов иммунной системы при дисбалансе кишечной микрофлоры и поиску новых средств и методов его профилактики и коррекции. В настоящее время основным средством коррекции дисбиотических нарушений являются пробиотические препараты на основе высокоантагонистических штаммов, биологически активные пищевые добавки и продукты функционального питания, которые в комплексе нормализуют микрофлору и функцию кишечника [2,12]. Однако положительный эффект пробиотиков на основе высокоантагонистиче-

ских штаммов даже при длительном использовании часто носит транзиторный характер. Имеются литературные данные о низкой эффективности применения пробиотиков при дисбиотических нарушениях [8], а также о способности некоторых пробиотических штаммов выступать в качестве оппортунистических патогенов [13]. Это связано с характером взаимоотношений между штаммами пробиотиков и представителями индигенной микрофлоры макроорганизма [7]. Длительный прием больших доз пробиотических препаратов может вызывать развитие дисбиотических нарушений среди различных представителей кишечной микрофлоры [8]. В связи с этим необходима разработка препаратов с пробиотической функцией на основе непатогенных штаммов индигенной микрофлоры. Применение пробиотиков такого типа позволит уменьшить риск побочных эффектов и повысит эффективность коррекции нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

Целью исследования было изучение морфофункциональных изменений тимуса и селезенки мышей при нарушении состава микрофлоры, индуцированном антибиотиками, и коррекции его официальным пробиотиком «Колибактерин» и новым пробиотиком «Энтероцин». «Энтероцин» был разработан на основе резидентного генноинженерного апатогенного адгезивного штамма *E.coli* в НИИ пушного звероводства и кролиководства им. В.А. Афанасьева в лаборатории генно-инженерных препаратов [6]. В состав «Энтероцина» входят 2 плазмиды: природная плаزمида p74, отвечающая за синтез микроцина C51, подавляющего развитие патогенных энтеробактерий (выделена и идентифицирована в Институте молекулярной генетики РАН д.б.н. И.А. Хмель) и плазмида pLTV44, содержащая ген В-субъединицы термолабильного энтеротоксина *E.coli*, отвечающий за конкурентное ингибирование LT-подобных токсинов. Данный штамм обладает выраженной адгезией к кишечному эпителию.

Материалы и методы

В эксперименте использовали 60 самцов мышей линии Balb/c массой тела 18-20 г. Все животные были разделены на 6 групп. В связи с тем, что в последнее время встречается большое количество полирезистентных штаммов, для моделирования дисбиотического состояния использовали два антибиотика: тетрациклин, антибиотик широкого спектра действия и канамицин, который эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к тетрациклину [9]. Модель дисбактериоза воспроизводили путем перорального введения тетрациклина и канамицина по 250 мг/кг массы тела ежедневно в течение 14 дней (1 группа). После окончания введения антибиотиков мыши ежедневно в течение следующих 14 дней перорально получали пробиотики «Энтероцин» (2 группа) и «Колибактерин» (3 группа) в дозе 3×10^9 КОЕ/мл на голову (28 сут эксперимента). Для установления приживаемости пробиотических штаммов в желудочно-кишечном тракте у 4-й группы мышей («Энтероцин») и 5-й группы («Колибактерин») морфологическое исследование проводили через месяц после окончания введения пробиотиков. Контрольную группу составили 10 интактных мышей (6-я группа). Исследование проводили на 14-е, 28-е и 60-е сут эксперимента. Мышей под эфирным наркозом выводили из эксперимента путем дислокации шейных позвонков. Кусочки тимуса, селезенки, тонкой, толстой кишки фиксировали в жидкости Буэна, заливали в парафин, изготавливали гистологические препараты и окрашивали их гематоксилином и эозином. Оценивали объемную долю функциональных зон тимуса и селезенки методом точечного счета с помощью сетки Г.Г.

Автандилова (1990). Для определения качественного и количественного состава просветной микрофлоры использовали образцы фекалий. Выделение и идентификацию бактерий вели на дифференциально-диагностических средах: Эндо, энтерококк-, бифидо- и лактоагаре. Экстракцию бактерий из образцов осуществляли стерильным физиологическим раствором, используя метод серийных разведений, высевали на питательные среды. Культивирование вели при температуре 37 °С в течение 24-36 ч, для нормального роста бифидобактерий создавали анаэробные условия.

Результаты и их обсуждение

В контрольной группе мышей при микробиологическом исследовании был выявлен нормальный микробиологический фон: количество энтеробактерий варьировало в пределах 6×10^4 - $2,5 \times 10^5$ КОЕ/г и представлены они были в основном *E. coli*. Количество энтерококков составляло $1,6 \times 10^6$ - $1,2 \times 10^7$ КОЕ/г, лактобацилл $3,4 \times 10^7$ - $8,8 \times 10^7$ КОЕ/г и бифидобактерий 1 - 8×10^7 КОЕ/г (рис.1).

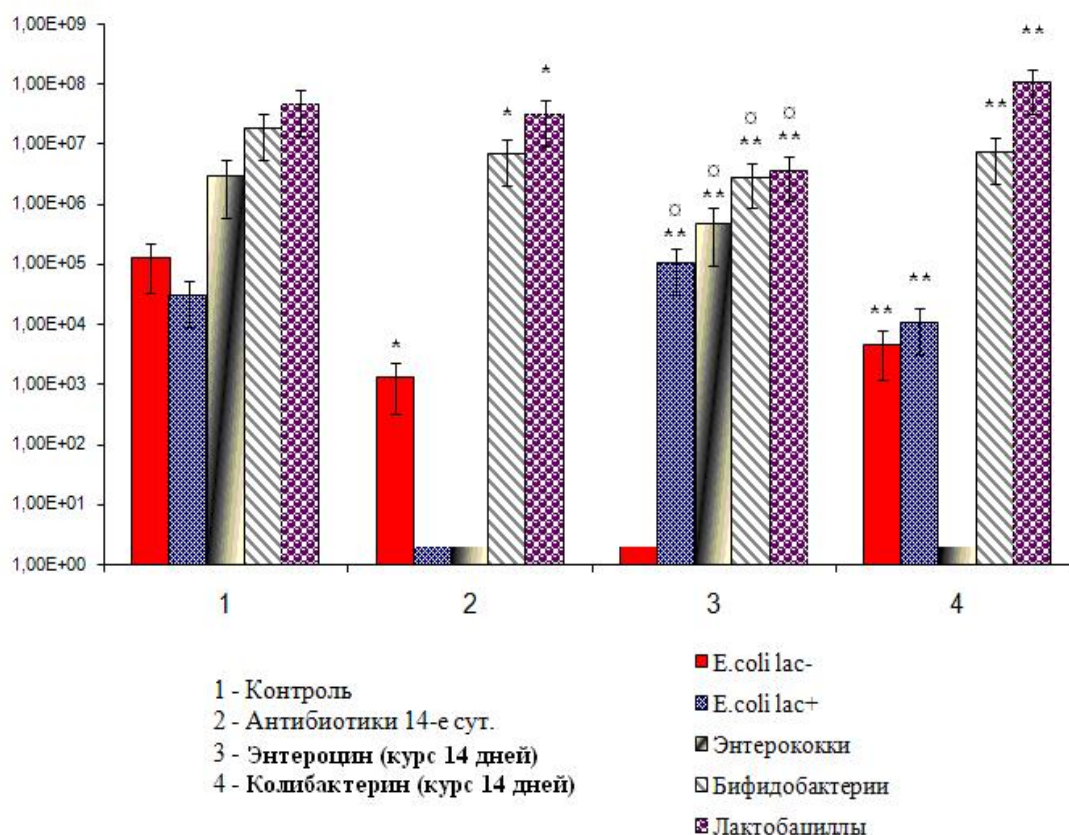


Рис.1 Состав просветной микрофлоры кишечника мышей BALB/c в норме (1), при нарушении состава микрофлоры, индуцированном антибиотиками (2), и его коррекции пробиотиками «Энтероцин» (3) и «Колибактерин» (4)

* - результаты достоверны по сравнению с контролем (1)

** - результаты достоверны по сравнению с группой антибиотиков 14 сут (2)

□ - результаты достоверны по сравнению с группой «Колибактерин» (4)

При гистологическом исследовании тонкой и толстой кишки контрольной группы мышей патологических изменений не выявлено. Тимус был нормального строения и представлен в виде долек округлой формы с четкой границей между корковым и мозговым слоем. Преобладал корковый слой с плотным расположением в нем лимфоцитов. При морфометрическом исследовании установлено, что большую площадь среза занимал корковый слой (рис.2 а). В селезенке преобладала белая пульпа, часть лимфоидных фолликулов была со светлыми центрами, представленными лимфобластами, периартериоллярные лимфоидные муфты (ПАЛМ) были хорошо выражены (рис.3 а).

На 14-е сут после начала введения антибиотиков у мышей Balb/c при микробиологическом исследовании выявлено снижение на 2-3 порядка количества неферментирующих энтеробактерий, лактобацилл- на 1-2 порядка по сравнению с контролем, ферментирующие эшерихии и энтерококки не высевались (рис.1). При гистологическом исследовании в тонкой кишке выявлена морфологическая картина энтерита, который характеризовался очаговой дистрофией и десквамацией эпителия кишечных ворсинок, очаговым субэпителиальным отеком, диффузно-очаговой лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией стромы слизистой оболочки с примесью нейтрофилов. В толстой кишке определялась картина умеренно и слабо выраженного гиперпластического колита: слизистая оболочка утолщена, выраженные явления гиперплазии и гипертрофии бокаловидных клеток, умеренная очаговая инфильтрация слизистой оболочки лимфоцитами, гистиоцитами с примесью нейтрофилов.

В тимусе выявлено очаговое истончение коры и нечеткая граница между корковым и мозговым слоем (рис.2б). При морфометрическом исследовании показатель объемной доли коркового слоя достоверно снижался, а мозгового - возрастал (табл.1).

Таблица 1

Морфометрическая характеристика тимуса мышей Balb/c в норме, при нарушении состава микрофлоры, индуцируемом антибиотиками, и коррекции его пробиотиками «Энтероцин» и «Колибактерин»

Группа наблюдений	Объемная доля функциональных зон тимуса (%)		Соотношение К/М
	Корковый слой	Мозговой слой	
<i>Контрольная</i>	72,5 ± 2,3	27,5 ± 2,3	2,9 ± 0,4
<i>Антибиотики 14-е сут</i>	63,6 ± 1,3*	36,3 ± 1,3*	1,8 ± 0,1*
<i>Пробиотик «Энтероцин» (курс 14 дней)</i>	63,5 ± 1,4*	36,5 ± 1,4*	1,8 ± 0,1*

Пробиотик «Колибактерин» (курс 14 дней)	73,3 ± 2,1**	26,7±2,1**	3,0 ±0,3**
Через 30 сут после окончания введения пробиотика «Энтероцин»	68,4 ±1,4	31,6 ± 1,5	2,3 ±0,1
Через 30 сут после окончания введения пробиотика «Колибактерин»	67,0 ±1,5	33,0 ± 1,4	2,1±0,1

Различия достоверны:

* - по сравнению с контролем

** - по сравнению с группой «антибиотики 14 - е сут»

В селезенке мышей Valb/c на 14-е сут эксперимента преобладала белая пульпа, часть лимфоидных фолликулов была со светлыми центрами, представленными лимфобластами, периартериолярные лимфоидные муфты были выражены слабо (рис.3 б). При морфометрическом исследовании выявлено достоверное увеличение показателя объемной доли светлых центров лимфоидных фолликулов и снижение показателя объемной доли зоны ПАЛМ (табл. 2)

Таблица 2

Сравнительная морфометрическая оценка функциональных зон селезенки мышей Valb/c в норме, при нарушении состава микрофлоры, индуцируемом антибиотиками, и коррекции его пробиотиками «Энтероцин» и «Колибактерин»

Группа наблюдений	Объемная доля функциональных зон селезенки (%)				Соотношение БП/КП
	Лимфоидные фолликулы	Светлый центр	ПАЛМ	Красная пульпа	
Контрольная	35,9±2,0	9,6±0,9	19,3±1,3	44,8± 2,1	1,2 ± 0,2
Антибиотики 14 -е сут	40,0 ±1,9	17,2± 1,2*	14,7± 1,7*	45,3± 2,0	1,2±0,1
Пробиотик «Энтероцин» (курс 14 дней)	42,8± 3,3	18,3 ±1,5*	13,4 ± 0,9*	43,8± 2,9	1,3±0,3
Пробиотик «Колибактерин» (курс 14 дней)	35,6±1,5	21,9±1,2**	15,3± 0,6*	49,1± 2,3	1,0±0,2
Через 30 сут после окончания введения пробиотика «Энтероцин»	37,6± 4,6	18,8 ±3,3*	16,3 ±1,4	46,1± 2,2	1,1±0,1
Через 30 сут после окончания введения пробиотика «Колибактерин»	37,8 ±5,9	22,2± 2,1*	15,7± 1,1*	6,5± 2,5	1,1±0,03

Различия достоверны:

** - по сравнению с контролем*

*** - по сравнению с группой «антибиотики 14 - е сут»*

После коррекции нарушений состава микрофлоры новым пробиотиком «Энтероцин» и официальным пробиотиком «Колибактерин» при микробиологическом исследовании у мышей количество ферментирующих энтеробактерий соответствовало контрольному уровню, что свидетельствует о колонизации желудочно-кишечного тракта эшерихиями пробиотиков. На 2-4 порядка возросло количество лактобактерий. Однако количество энтерококков нормализовалось только в группе мышей, получавших «Энтероцин» (рис.1). При гистологическом исследовании выраженность энтерита и гиперпластического колита уменьшилась в одинаковой степени.

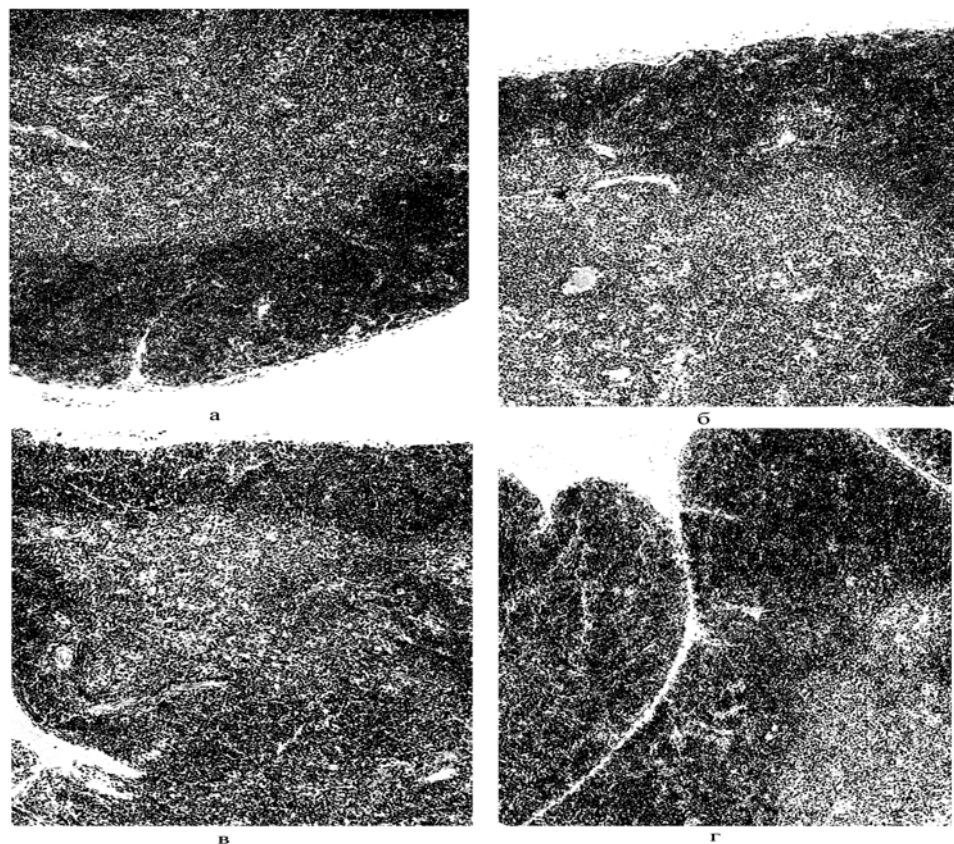


Рис. 2 Морфология тимуса мышей: а) контрольной группы: корковый слой «плотно заселен» лимфоцитами, граница между корковым и мозговым слоем четкая; б) после курсового введения антибиотиков: очаговое истончение коркового слоя, граница между корковым и мозговым слоем нечеткая; в) после коррекции пробиотиком «Энтероцин»: очаговое истончение коркового слоя; граница между корковым и мозговым слоем нечеткая; г) после коррекции пробиотиком «Колибактерин»: гиперплазия коркового слоя, граница между корковым и мозговым слоем четкая. Окраска гематоксилином и эозином. а), б), в), г) Ув. 160

В тимусе после коррекции нарушений состава микрофлоры новым пробиотиком «Энтероцин» выявлялось очаговое истончение коркового слоя (рис.2 в). При морфометрическом исследовании показатель объемной доли коркового слоя был достоверно ниже, чем в контрольной группе животных и не отличался от показате-

ля в группе мышей, получавших антибиотики (табл. 1). После коррекции нарушений состава микрофлоры официальным пробиотиком «Колибактерин» в тимусе определялась гиперплазия коркового слоя (рис.2 г), показатель объемной доли коркового слоя возрастал, а мозгового - снижался и достоверно не отличался от показателей контрольной группы мышей (табл. 1).

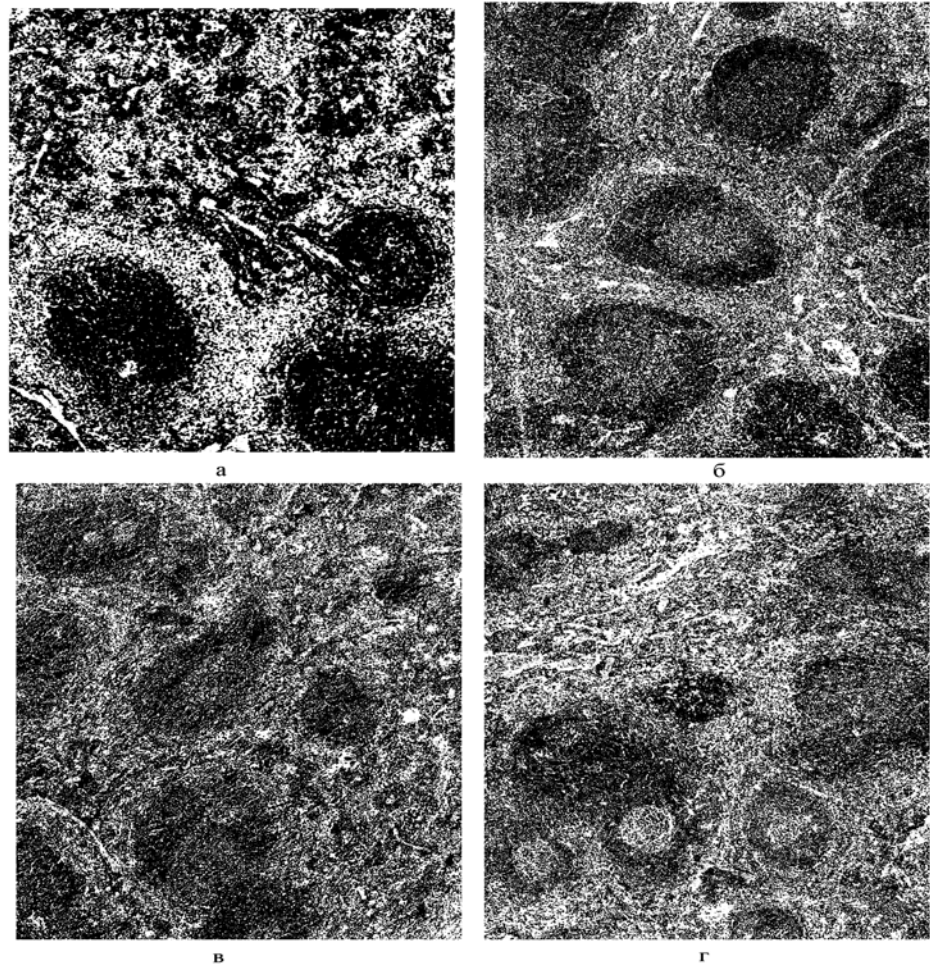


Рис.3 Морфология селезенки мышей: а) контрольной группы: преобладает белая пульпа, выражены периартериоллярные лимфоидные муфты; б) после курсового введения антибиотиков: лимфоидные фолликулы со светлыми центрами, периарте-

рикулярные лимфоидные муфты не выражены: в) после коррекции пробиотиком «Энтероцин»: лимфоидные фолликулы со светлыми центрами; периартерикулярные лимфоидные муфты слабо выражены; г) после коррекции пробиотиком «Колибактерин»: лимфоидные фолликулы со светлыми центрами, периартерикулярные лимфоидные муфты не выражены.
Окраска гематоксилином и эозином. а), б), в), г) Ув. 160

В селезенке после коррекции нарушений состава микрофлоры кишечника новым пробиотиком «Энтероцин» при гистологическом исследовании преобладала белая пульпа, большая часть лимфоидных фолликулов была со светлыми центрами, представленными лимфобластами, зона ПАЛМ была слабо выражена (рис.3 в) По данным морфометрического исследования выявлено достоверное по сравнению с контролем увеличение объемной доли светлых центров и снижение объемной доли ПАЛМ зоны (табл.2.).

После коррекции нарушений состава микрофлоры кишечника пробиотиком «Колибактерин» в селезенке также преобладала белая пульпа, в большинстве лимфоидных фолликулов определялись крупные зародышевые центры, состоящие из лимфобластов, часть из них с митозами, ПАЛМ зона, также как и в предыдущей группе наблюдений, была выражена слабо (рис.3 г). При морфометрическом исследовании выявлено достоверное по сравнению с контролем увеличение показателя объемной доли светлых центров и снижение показателей объемной доли ПАЛМ зоны (табл. 2). По сравнению с группой мышей, получавших курс пробиотика «Энтероцин», достоверных различий морфометрических показателей функциональных зон селезенки не выявлено.

Через месяц после окончания коррекции состава микрофлоры пробиотиком «Энтероцин» при микробиологическом исследовании установлено, что количество энтеробактерий у мышей, было на 2 порядка выше по сравнению с группой мышей, получавших «Колибактерин». По качественному составу энтеробактерии были представлены ферментирующими *E. coli*. Неферментирующие *E. coli* не высевались у мышей обеих групп, т.е. пробиотики колонизировали желудочно-кишечный тракт, вытеснив условно-патогенную флору. У мышей через месяц после окончания коррекции пробиотиком «Колибактерин» энтерококки не высевались. При морфологическом исследовании тонкой и толстой кишки патологических изменений не было выявлено. Тимус имел нормальное строение и не отличался от такового у мышей контрольной группы (табл.1).

В селезенке мышей при морфометрическом исследовании через месяц после окончания коррекции нарушений микрофлоры новым пробиотиком «Энтероцин» и официальным пробиотиком «Колибактерин» показатель объемной доли лимфоидных фолликулов не отличался от контроля, в то время как показатель объемной доли светлых центров оставался достоверно выше контрольных значений. Показатель объемной доли ПАЛМ-зоны через месяц после коррекции пробиотиком «Энтероцин» достоверно не отличался от показателей контрольной группы мышей, в то время как через месяц после окончания коррекции пробиотиком «Колибактерин» этот показатель был достоверно ниже по сравнению с контролем (табл.2).

Таким образом, пероральное введение канамицина и тетрациклина в течение 14 дней приводит к нарушению состава микрофлоры кишечника. Оба пробиотика нормализуют микрофлору кишечника, однако эффект пробиотика «Энтероцин»

выражен в большей степени, чем пробиотика «Колибактерин», о чем свидетельствует более высокое содержание ферментирующих эшерихий, нормализация количества энтерококков у мышей, получавших «Энтероцин», и отсутствие энтерококков у мышей, получавших «Колибактерин». Отсутствие энтерококков у мышей, получавших «Колибактерин», позволяет предположить наличие антагонизма между штаммом пробиотика «Колибактерин» и индигенными энтерококками мышей Balb/c.

Выявленные структурно-функциональные изменения тимуса после введения антибиотиков и пробиотиков являются неспецифической адаптивной реакцией, развивающейся в ответ на воздействие антибиотиков и пробиотиков и свидетельствуют об изменении его функционального состояния [5]. Изменения структурно-функциональных зон селезенки: увеличение объемной доли светлых центров лимфоидных фолликулов также являются неспецифическими, носят адаптивный характер в ответ на воздействие антибиотиков и обусловлены антигенной стимуляцией при воздействии пробиотиков [5]; опустошение зоны ПАЛМ обусловлено усилением миграции лимфоцитов в барьерные органы [11].

Выводы

1. Новый пробиотик «Энтероцин» и официальный пробиотик «Колибактерин» после коррекции в течение 14 дней нарушения состава микрофлоры, вызванного пероральным введением антибиотиков, нормализуют нарушенный состав микрофлоры: количество ферментирующих энтеробактерий соответствует контрольному уровню, лактобактерии возрастает на 2-4 порядка; количество энтерококков нормализуется только в группе мышей, получавших «Энтероцин».

2. Через месяц после окончания коррекции состава микрофлоры пробиотиком «Энтероцин» количество энтеробактерий было на 2 порядка выше по сравнению с группой мышей, получавших «Колибактерин». По качественному составу энтеробактерии были представлены ферментирующими *E. coli*. Неферментирующие *E. coli* не высевались у мышей обеих групп, а энтерококки только в группе мышей, получавших «Колибактерин».

3. При нарушении состава микрофлоры, индуцируемом антибиотиками, и коррекции его новым пробиотиком «Энтероцин» отмечается изменение показателей функционального состояния тимуса, характеризующееся истончением коркового слоя и нечеткой границей между корковым и мозговым слоем. В группе мышей, получавших «Колибактерин» показатели функционального состояния тимуса не изменялись. Через месяц после коррекции состава микрофлоры обоими пробиотиками показатели состояния функциональных зон тимуса не отличались от контроля.

4. В селезенке при нарушении состава микрофлоры, индуцируемом антибиотиками и коррекции его новым пробиотиком «Энтероцин» и официальным пробиотиком «Колибактерин» выявлены структурно-функциональные изменения, характеризующиеся увеличением объемной доли светлых центров лимфоидных фолликулов и опустошением зоны ПАЛМ. Через месяц после коррекции состава микрофлоры сохранялись признаки антигенной стимуляции в виде увеличения показателя объемной доли светлых центров лимфоидных фолликулов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. /Г.Г. Автандилов. - М.: Медицина, 1990. -384 с.

2. Вахитов Т.Я. Концепция пробиотического препарата, содержащего оригинальные микробные метаболиты/ Т.Я. Вахитов, Л.Н. Петров, В.М. Бондаренко//Журн. микробиол.-2005.-№5.-С.108-114
3. Воробьев А.А. Дисбактериозы – актуальная проблема медицины / А.А. Воробьев, Н.А. Абрамов, В.М. Бондаренко, Б.А.Шендеров//Вестн. РАМН.-1997.- № 3.- С. 4-7.
4. Воробьев А.А. Микрoэкологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими пробиотиками / А.А. Воробьев, В.М. Бондаренко, Е.А.Лыкова, А.В. Григорьев, Т.М. Мацулевич//Вестн. РАМН.-2004.-№ 2.- С.13-17.
5. Зайратьянц О.В. Патология вилочковой железы и аутоиммунные болезни: автореферат дисс. ...д-ра. мед. наук /О.В. Зайратьянц.- М.,- 1992. - 34 с.
6. Емельяненко П.А. Пролонгирование пребывания антитоксических рекомбинантов в кишечнике пушных зверей/ П.А. Емельяненко, Ю.Е., Козловский, П.А. Кузьмин, Н.Ю. Никитин, А.В. Васильков, А.А. Горячев // II Московский международный Конгресс "Биотехнология: состояние и перспективы развития" 2003.-ч.1.- С.251.
7. Коршунов В.М. Рациональные подходы к коррекции микрофлоры кишечника/ В.М. Коршунов, В.В. Смеянов, Б.А. Ефимов //Вестн. РАМН.-1996.-№ 2.- С.60-65.
8. Лесняк С.В.О свойствах препаратов из нормальной микрофлоры/ С.В. Лесняк, Л.Н. Евтухова, Л.Ф. Шимчук//Антибиотики и микрoэкология человека и животных: сб. науч.тр./под ред. С.М. Навашина, Б.А. Шендерова.-М., 1998.-С 136-140.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский; 15-е изд., переработ., и доп. М.: РИА «Новая волна», 2007.- 1206 с.
10. Хорошилова Н.В. Иммунотерапевтические аспекты применения пробиотиков в клинической практике/ Н.В. Хорошилова// Лечащий врач.-2003.-№2.-С.71-73.
11. Dhabhar F.S. Acute stress enhances while chronic stress suppresses skin immunity // Ann.N. Y. Acad. Sci.- 1998.-v. 917.- P. 876-890.
12. Lebenthal E. Пробиотики: концепция лечебного применения, ожидающая своего признания/ E Lebenthal, Y. Lebenthal//Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.-2003.-№4.-С.88-90.
13. Saarela M. Gut bacteria and health foods-the European perspective./ M. Saarela, L. Lahteenmaki, R.Crittenden// Int.J.Food Microbiol.-2002.-78.-P.99-117.

MORFOLOGICAL CHARACTERISTIC OF IMMUNE SYSTEM OF BALB/C MICE AFTER CORRECTION MICROFLORA DISTURBANCES BY «ENTEROCINE» AND «COLIBACTERINE» PROBIOTICS

A. N. Ovcharova, , L.P. Mikhailova, S.N. Serebryakov, O.V. Makarova, Yu.E. Kozlovsky, K.Sch. Matevosyan, N.B. Tikhonova

Normalization of intestinal microflora disturbances by probiotics «Enterocine» and «Colibacterine» treatment has been revealed after experimental dysbiotic condition, induced by antibiotics. The «Enterocine» is much more effective then «Colibacterine», because of higher content of E.coli and increasing number of Enterococci in intestinal microflora of «Enterocine» treated mice. Both probiotics lead to normalization of thymus and spleen morphology and function.

