

Пробіотики та інфекційні хвороби

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2019;7(1):1-5. doi: 10.22141/2312-413x.7.1.2019.159221

Резюме. Стаття присвячена темі застосування пробіотиків у практиці інфекційних хвороб. Надано інформацію щодо механізмів дії пробіотиків, а саме: посилення епітеліального бар'єра, інгібування адгезії патогенних мікроорганізмів, конкурентне пригнічення росту патогенних мікроорганізмів, продукція антибактеріальних субстанцій та модуляція імунної відповіді.

Ключові слова: пробіотики; інфекційні хвороби; огляд

Пробіотиками називають живі мікроорганізми, які при вживанні в адекватній кількості приносять користь здоров'ю людини [17]. Термін «пробіотики» об'єднує пробіотичні лікарські засоби, пробіотичні продукти харчування (продукти харчування, дієтичні добавки, харчові добавки) та генетично модифіковані пробіотики. Від 2001 року, згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, при використанні пробіотиків має бути зазначена родова та родинна назва штаму з визначенням його генотипових і фенотипових особливостей, а також дані про механізм дії, отримані *in vitro*, обґрунтування клінічної ефективності за результатами досліджень у людській популяції. Крім того, мають бути визначені аспекти антибактеріальної резистентності, метаболічної активності, побічної дії, токсин-продукуючої та гемолітичної активності, відсутність інвазивності в дослідженнях на тваринах [26].

Сьогодні відомі механізми дії пробіотиків, що захищають організм людини від інфекційних захворювань. Серед них: посилення епітеліального бар'єра, інгібування адгезії патогенних мікроорганізмів, конкурентне пригнічення росту патогенних мікроорганізмів, продукція антибактеріальних субстанцій та модуляція імунної відповіді.

Посилення епітеліального бар'єра

Пробіотики сприяють відновленню бар'єрної функції після її ушкодження. Штам *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN1917), *Lactobacillus casei* DN-114001 не тільки запобігає руйнуванню бар'єра слизової оболонки ентеропаатогенними кишковими паличками, але навіть відновлює цілісність слизової оболонки в клітинах T84 та Caco-2 [20, 30, 41].

Пробіотики здатні попереджати опосередковане цитокинами ушкодження слизової оболонки кишечника. Так, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) секретує два пептиди (p40 і p75), які запобігають цитокініндукованому апоптозу клітин внаслідок активації антиапоптозної протеїнкінази B (P/Akt) у фосфатидилінозит-3'-кіназа-залежному ланцюгу та завдяки пригніченню проапоптотичної p38/мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК).

Інгібування адгезії патогенних мікроорганізмів

Молочнокислі бактерії мають декілька детермінант, які беруть участь у взаємодії з епітеліальними клітинами та слизом. *L. plantarum* та *Lactobacillus* spp. посилюють слизовий шар та глікокалікс і пригнічують адгезію та інвазію патогенних бактерій [15, 19]. Пробіотичні штами можуть також індукувати вивільнення дефензинів з епітеліальних клітин. Ці протеїни активні проти бактерій, грибів і вірусів, а також сприяють стабілізації бар'єрної функції кишечника [11]. Дефензини зв'язуються з аніонними фосфоліпідами мембранної поверхні, через що в бактеріальній мембрані утворюються пори, які порушують цілісність стінки і сприяють лізису мікроорганізмів [18].

Конкурентне витіснення патогенних мікроорганізмів

Механізми, внаслідок яких пробіотичні штами елімінують та пригнічують ріст інших патогенних мікроорганізмів, включають створення несприятливої мікроекології, закриття бактеріальних рецепторних ділянок, продукцію та секрецію антимікробних речовин і селективних метаболітів, а також конкурентне виснаження основних поживних речовин [28]. Дослідження доводять, що біфідо- та лактобактерії пригнічують ріст

широкого спектра патогенних бактерій, зокрема *E.coli*, *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes* та *Rotavirus* [7, 13, 22, 34].

Важливим компонентом проти інфекційного захисту пробіотиків вважається продукція ними органічних кислот і бактеріоцинів. Органічні кислоти, зокрема оцтова і молочна кислоти, чинять потужну інгібуючу дію відносно грамнегативних бактерій, і, на думку багатьох авторів, саме за їх рахунок в основному здійснюється антибактеріальний вплив пробіотиків [27]. Органічні кислоти надходять у бактеріальну клітину і дисоціюють у цитоплазмі, викликаючи зниження внутрішньоклітинного рН або накопичення іонізованої форми органічної кислоти, що призводить до загибелі збудника [1].

Пробіотики здатні пригнічувати ріст не тільки бактерій, але і грибкових патогенів. Відомо, що *Lactobacillus* може виробляти протигрибкові речовини, такі як бензойна кислота, метилгідантоїн, мевалонолактон, жирні кислоти з коротким ланцюгом та інші [8, 21, 23, 29].

Вплив на імунну систему

На сьогодні відомо, що пробіотики мають імунomodуючу активність. Найбільш вивченою є взаємодія пробіотичних штамів з трансмембранними toll-подібними рецепторами (TLR). Крім того, сигнал від бактерій можуть передавати позаклітинні рецептори лектину типу С (C-type lectin receptors) та внутрішньоклітинні (NOD)-подібні рецептори (NLR) [20].

Через TLR відбувається регуляція кластерів диференціації, таких як CD80, CD83 та CD86. Пробіотики при взаємодії з TLR можуть як посилювати імунну відповідь, так і індукувати режим толерантності, забезпечуючи тим самим протизапальну дію [4].

(NOD)-подібні рецептори (NLR)

У наш час відомо 20 різновидів (NOD)-подібних рецепторів. Значення цих цитоплазматичних рецепторів зростає в клітинах, де TLR недостатньо представлені. Стимуляція NLR призводить до посилення продукції прозапальних медіаторів (цитокіни, хемоатранкти, COX-2, NO-синтаза) [14]. NLR беруть участь у формуванні інфламасом. Інфламасоми, асоційовані з NLR, реагують на ліпополісахариди, мураміл-дипептид, бактеріальну та вірусну РНК [5]. Підвищення експресії інфламасом лактобацилами стимулює імунну відповідь на інфекційні агенти [33].

Сьогодні пробіотики широко застосовуються в клінічній практиці. Найбільш вивченими напрямками застосування пробіотиків у педіатричній практиці є профілактика та лікування гострих кишкових інфекцій, профілактика і лікування антибіотик-асоційованих діарей, atopічних захворювань, хронічних запальних захворювань кишечника та неспецифічного виразкового коліту у новонароджених [16].

Гострі кишкові інфекції (ГКІ)

За даними рандомізованих клінічних досліджень (РКД), застосування пробіотиків може бути корисним для профілактики ГКІ. У подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні у 201 діти-ни (4–10-місячного віку) порівнювали ефективність

молочного харчування, збагаченого пробіотиками *B.lactis* та *L.reuteri*, що призначалось курсом 12 тижнів. Упродовж 2 років спостереження немовлята, які отримували пробіотик, мали меншу частоту та більш короткі епізоди діареї, ніж діти контрольної групи [37]. Проведений метааналіз щодо ефективності застосування пробіотиків показав, що їх застосування дозволяє попередити ротавірусний гастроентерит у однієї дитини з семи [31].

На сьогодні в літературі накопичений багатий досвід застосування пробіотиків при лікуванні ГКІ у дітей. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було показано, що включення *LGG* скорочує тривалість гострого ротавірусного гастроентериту в середньому на 40 годин. Пробіотики у середньому на 18 годин скорочують час, необхідний для проведення внутрішньовенної регідратації [32]. За результатами метааналізу було показано, що додавання пробіотиків до стандартної регідратаційної терапії зменшує тривалість діареї на 24 години [2].

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ)

Натепер існує значна кількість досліджень стосовно ефективності пробіотиків щодо попередження виникнення ГРІ у дітей. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні був вивчений вплив *LGG* і *Bifidobacterium lactis* на частоту епізодів гострого середнього отиту (ГСО) у 72 немовлят віком 2 місяці. Пробіотики вірогідно зменшували частоту ГСО (22 проти 50 % в контрольній групі [24]. В іншому дослідженні вивчалась ефективність пробіотиків у попередженні стрептококового фарингіту: 48 дітей із повторними епізодами стрептококової інфекції отримували протягом 90 днів *Streptococcus salivarius* K12. Після проведеного лікування автори відзначили зменшення кількості стрептококових захворювань на 90 % [9].

У 2016 році були опубліковані результати метааналізу, до якого були включені 23 рандомізовані клінічні дослідження із загальною кількістю 6269 дітей. У 7 дослідженнях використовувались штами *Lactobacillus*, 5 — *Bifidobacterium* spp., 1 — *Lactobacillus fermentum* та в 11 визначалась ефективність комбінованих пробіотиків. За даними метааналізу, прийом пробіотиків зменшує частоту ГРІ у дітей (відносний ризик (ВР) — 0,89; 95% ДІ 0,82–0,96; P = 0,004), скорочує кількість днів хвороби на одного пацієнта (зважене середнє відхилення (СВ) — 0,16; 95% ДІ від –0,29 до 0,02; P = 0,03) та кількість днів, пропущених через хворобу (СВ — 0,94; 95% ДІ від –1,72 до –0,15; P = 0,02) [36].

Інші інфекційні захворювання

Деякі роботи виявили позитивний вплив на попередження сепсису у немовлят. Зокрема, під час дослідження у 112 новонароджених призначення пробіотиків зменшувало період до відновлення повноцінного режиму годування, скорочувало терміни перебування в стаціонарі та розвиток інвазивної грибкової інфекції порівняно з групою, яка отримувала плацебо [25]. За даними метааналізу 25 рандомізованих контрольованих досліджень із загальною кількістю 6104 пацієнти, пробіотики зменшують ри-

зик розвитку сепсису будь-якої природи (ВР — 0,83; 95% ДІ 0,73–0,94). При цьому ефективність зберігається навіть у глибоко недоношених новонароджених з масою тіла менше 1500 г [40].

На сьогодні в клінічній практиці застосовується широкий спектр пробіотиків. Кожному окремому штаму притаманні певні біологічні особливості. Останніми роками все більше з'являється підтверджень переваги пробіотичних засобів, що містять декілька штамів пробіотичних бактерій. В огляді, опублікованому в *European Journal of Nutrition* (2011), засвідчено, що серед 16 досліджень, в яких порівнювались моно- та багатокомпонентні пробіотики, в 12 (75 %) комплексні препарати виявились більш ефективними [6].

Кожен пробіотик є унікальним за своїм складом. Неможна автоматично переносити результати досліджень ефективності препарату з одним складом бактерій на інші препарати. Кожен з них потребує окремої доказової бази ефективності. На ринку України понад 100 комерційних назв пробіотичних препаратів. У країні накопичений достатній досвід із застосування багатокомпонентних пробіотиків при інфекційних захворюваннях. Так, включення мільтипробіотиків у комплексну терапію пацієнтів з інфекційною патологією різної етіології та локалізації, алергією, ферментопатіями, запальними захворюваннями кишечника, гепатитами, анеміями, імунодефіцитними станами, ураженнями центральної нервової системи сприяє підвищенню ефективності лікування і більш швидкому клінічному одужанню [44, 47, 49–52]. Мультіпробіотики успішно застосовують в неонатології для спрямованого формування фізіологічних біоценозів у новонароджених, особливо з групи ризику; в акушерсько-гінекологічній практиці, у вагітних для формування нормальної мікрофлори в новонародженого [53–56].

При застосуванні мультіпробіотиків у дітей із ГКІ показана позитивна динаміка щодо нормалізації основних симптомів захворювання порівняно з групою дітей, які знаходилися на стандартній терапії. Так, вже з 5-го дня лікування кількість дітей з діареєю була вірогідно меншою, з 3-го дня лікування кількість дітей, які мали блювання, була також вірогідно меншою в основній групі дітей [48].

Було досліджено ефективність мультіпробіотиків у профілактиці ГРІ в дітей перших чотирьох років життя. За результатами проведеного подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження призначення мультіпробіотиків, кількість дітей, які хворіють на ГРІ, становила 20,7 % проти 40 % у групі плацебо. Крім цього, призначення мультіпробіотика сприяє зменшенню тяжкості захворювання. Серед дітей, які захворіли на ГРІ, в основній групі легкий ступінь тяжкості захворювання реєструвався в 54,5 % випадків, середньотяжкий — у 36,4 %, тяжкий — у 9,1 %, тоді як у групі плацебо серед хворих на ГРІ легкий ступінь тяжкості захворювання відзначено в 10 %, середньотяжкий — у 70 % і тяжкий — у 20 % випадків.

Призначення мультіпробіотика також сприяє зменшенню в 6 разів кількості ускладнень захворю-

вання, а потреба у призначенні антибіотиків в основній групі зменшилася в 5 разів порівняно з групою плацебо [47].

Вивчення клінічної ефективності мультіпробіотиків при гострій формі Епштейна — Барр вірусної (ЕБВ) інфекції (інфекційний мононуклеоз) було проведено у 60 дітей віком від 1 до 18 років. Виявлення ЕБВ-інфекції проводили на підставі дослідження динаміки основних клінічних симптомів захворювання — інтоксикаційного, лихоманки, тонзиліту, аденоїдиту, лімфаденопатії, гепато- і спленомегалії — та виявлення атипичних мононуклеарів у загальному аналізі крові в динаміці.

Через місяць від початку лікування у дітей першої групи лихоманка не реєструвалася, інтоксикаційний синдром зберігався лише у 3,3 % дітей, аденоїдит — у 16,7 %, гепатомегалія — у 33,3 %, лімфаденопатія — у 50 % дітей ($p < 0,05$). У той час як у дітей другої групи ці симптоми відзначалися у більшому відсотку випадків: лихоманка — у 13,3 %, інтоксикаційний синдром — у 23,3 %, аденоїдит — у 26,7 %, гепатомегалія — у 66,7 %, лімфаденопатія — у 73,3 % пацієнтів.

Лабораторну ефективність лікування встановлювали за аналізом динаміки маркерів, що відображають вірусну активність — анти-ЕБВ IgM VCA, ДНК ЕБВ у крові та слині через місяць від початку лікування. У дітей, які отримували разом з базисною терапією мультіпробіотик, через місяць від початку лікування анти-ЕБВ IgM VCA були виявлені у 48,6 % хворих, ДНК ЕБВ у крові — у 27 %, ДНК ЕБВ у слині — у 71,4 % пацієнтів, у той час як у дітей, які отримували лише базисну терапію, — у 75,0; 53,5 та 92,5 % випадків відповідно ($p < 0,05$) [48].

Отже, в літературі висвітлений значний досвід застосування пробіотиків у практиці інфекційних хвороб. Показано їх профілактичну та лікувальну ефективність при інфекційних хворобах. При подальшому вивченні існує перспектива застосування пробіотиків як альтернативи традиційним хіміопрепаратам при інфекційних хворобах.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Alakomi HL, Skytta E, Saarela M, Mattila-Sandholm T, Latva-Kala K, Helander IM. Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane. *Appl Environ Microbiol.* 2000 May;66(5):2001-5.
2. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.
3. Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, Parks WC, Selsted ME, Ouellette AJ. Secretion of microbicidal alphadefensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol.* 2000 Aug;1(2):113-8. doi: 10.1038/77783.
4. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann*

Nutr Metab. 2012;61(2):160-74. doi: 10.1159/000342079.

5. Biswas A, Petnicki-Ocwieja T, Kobayashi KS. Nod2: a key regulator linking microbiota to intestinal mucosal immunity. *J Mol Med (Berl)*. 2012 Jan;90(1):15-24. doi: 10.1007/s00109-011-0802-y.

6. Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr*. 2011 Feb;50(1):1-17. doi: 10.1007/s00394-010-0166-z.

7. Chenoll E, Casinos B, Bataller E, et al. Novel probiotic *Bifidobacterium bifidum* CECT 7366 strain active against the pathogenic bacterium *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol*. 2011 Feb;77(4):1335-43. doi: 10.1128/AEM.01820-10.

8. Dal Bello F, Clarke CI, Ryan LAM, et al. Improvement of the quality and shelf life of wheat bread by fermentation with the antifungal strain *Lactobacillus plantarum* FST 1,7. *J Cereal Sci*. 2007;45(3):309-318. doi: 10.1016/j.jcs.2006.09.004.

9. Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, Rottoli AS. Positive clinical outcomes derived from using *Streptococcus salivarius* K12 to prevent streptococcal pharyngotonsillitis in children: a pilot investigation. *Drug Healthc Patient Saf*. 2016 Nov 21;8:77-81. doi: 10.2147/DHPS.S117214.

10. Sýkora J, Valečková K, Amlerová J, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Sep;39(8):692-8.

11. Furrer E, Macfarlane S, Kennedy A, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut*. 2005 Feb;54(2):242-9. doi: 10.1136/gut.2004.044834.

12. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003 Sep;3(9):710-20. doi: 10.1038/nri1180.

13. Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol*. 2012 Jun 25;12(7):503-16. doi: 10.1038/nri3228.

14. Greenberg B. *Salmonella* suppression by known populations of bacteria in flies. *J Bacteriol*. 1969 Sep;99(3):629-35.

15. Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients*. 2011 Jun;3(6):637-82. doi: 10.3390/nu3060637.

16. Hirano J, Yoshida T, Sugiyama T, Koide N, Mori I, Yokochi T. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* on enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection of human intestinal cells in vitro. *Microbiol Immunol*. 2003;47(6):405-9.

17. Islam SU. Clinical Uses of Probiotics. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(5):e2658. doi: 10.1097/MD.0000000000002658.

18. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. *FAO food and nutrition paper*; 85. Italy, Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2006. 56 p.

19. Kagan BL, Selsted ME, Ganz T, Lehrer RI. Antimicrobial defensin peptides form voltage-dependent ion-permeable channels in planar lipid bilayer membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Jan;87(1):210-4.

20. Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010 Oct;12(5):319-30. doi: 10.1007/s11894-010-0131-2.

21. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker CJ. Host

interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol*. 2010 Mar;8(3):171-84. doi: 10.1038/nrmicro2297.

22. Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut*. 2003 Jun;52(6):827-33.

23. Magnusson J, Schnürer J. *Lactobacillus coryniformis* subsp. *coryniformis* strain Si3 produces a broad-spectrum proteinaceous antifungal compound. *Appl Environ Microbiol*. 2001 Jan;67(1):1-5. doi: 10.1128/AEM.67.1.1-5.2001.

24. Muñoz JA, Chenoll E, Casinos B, et al. Novel probiotic *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT 7210 strain active against rotavirus infections. *Appl Environ Microbiol*. 2011 Dec;77(24):8775-83. doi: 10.1128/AEM.05548-11.

25. Prema P, Smila D, Palavesam A, Immanuel G. Production and characterization of an antifungal compound (3-phenyllactic acid) produced by *Lactobacillus plantarum* strain. *Food Bioprocess Technol* 2010;3(3):379-386.

26. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy--a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*. 2009 Jun;101(11):1722-6. doi: 10.1017/S0007114508116282.

27. Roy A, Chaudhuri J, Sarkar D, Ghosh P, Chakraborty S. Role of Enteric Supplementation of Probiotics on Late-onset Sepsis by *Candida* species in Preterm Low Birth Weight Neonates: A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Trial. *N Am J Med Sci*. 2014 Jan;6(1):50-7. doi: 10.4103/1947-2714.125870.

28. Sanders ME. How do we know when something called "probiotic" is really a probiotic? A guideline for consumers and health care professionals. *Functional Food Reviews*. 2009;1(1):3-12. doi: 10.2310/6180.2009.00002.

29. Schiffrin EJ, Blum S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Aug;56 Suppl 3:S60-4. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601489.

30. Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev*. 2004 Oct;28(4):405-40. doi: 10.1016/j.femsre.2004.01.003.

31. Sjogren J, Magnusson J, Broberg A, Schnurer J, Kenne L. Antifungal 3-hydroxy fatty acids from *Lactobacillus plantarum* MiLAB 14. *Appl Environ Microbiol*. 2003 Dec;69(12):7554-7.

32. Stetinova V, Smetanova L, Kvetina J, Svoboda Z, Zidek Z, Tlaskalova-Hogenova H. Caco-2 cell monolayer integrity and effect of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 components. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010;31 Suppl 2:51-6.

33. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr*. 2001 Mar;138(3):361-5. doi: 10.1067/mpd.2001.111321.

34. Szymański H, Pejcz J, Jawień M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jan 15;23(2):247-53. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02740.x.

35. Tohno M, Shimasato T, Aso H, Kitazawa H. Immunobiotic *Lactobacillus* strains augment NLRP3 expression in newborn and adult porcine gut-associated lymphoid tissues. *Vet Immunol Immunopathol*. 2011 Dec 15;144(3-4):410-6. doi: 10.1016/j.vetimm.2011.09.010.

36. Tsai CC, Lin PP, Hsieh YM. Three *Lactobacillus* strains from healthy infant stool inhibit enterotoxigenic *Escherichia coli* grown in vitro. *Anaerobe*. 2008 Apr;14(2):61-7. doi: 10.1016/j.

anaerobe.2007.11.003.

37. Voltan S, Castagliuolo I, Elli M, et al. Aggregating phenotype in *Lactobacillus crispatus* determines intestinal colonization and TLR2 and TLR4 modulation in murine colonic mucosa. *Clin Vaccine Immunol.* 2007 Sep;14(9):1138-48. doi: 10.1128/CVI.00079-07.

38. Wang Y, Li X, Ge T, et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016 Aug;95(31):e4509. doi: 10.1097/MD.0000000000004509.

39. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics.* 2005 Jan;115(1):5-9. doi: 10.1542/peds.2004-1815.

40. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem.* 2002 Dec 27;277(52):50959-65. doi: 10.1074/jbc.M207050200.

41. Yan F, Cao H, Cover TL, Whitehead R, Washington MK, Polk DB. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology.* 2007 Feb;132(2):562-75. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.022.

42. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Preventing Late-Onset Sepsis in Preterm Neonates: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2016 Feb;95(8):e2581. doi: 10.1097/MD.0000000000002581.

43. Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKC redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol.* 2007 Mar;9(3):804-16. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00836.x.

44. Bereznyy VV, Kramarev SO, Shun'ko JeJe, Martynjuk VJu, Jankov'skyj DS, Dymant GS. Microecological disorders in children and modern ways to increase the effectiveness of their correction. *Zdorov'e ženshyny.* 2002;(12):79-92.

45. Gun'ko EE, Tyshhenko VA, Ralduhina L, et al. The use of probiotics Simbiter for the prevention and correction of microbiocenosis disorders in newborns: Methodical recommendations. Kyiv; 2001. 20 p.

46. Lukyanova OM, editor. *Zbirnyk prac' naukovopraktychnoi' konferencii': Rol' probiotyktiv v ohoroni zdorov'ja*

materi ta dytyny [Collection of works of the scientific and practical conference: The role of probiotics in the protection of mother and child health]. Kyiv; 2006. 56 p.

47. Korniyenko EA. Modern principles of selecting suitable probiotics. *Detskie infektsii.* 2007;6(3):63-68.

48. Kostiuk OP, Chernysheva LI, Volokha AP. Physiological and therapeutic properties of *Lactobacillus*. *Pediatrics.* 1998. (1):71-76.

49. Kramarev SA, Vygovskaya OV, Berezhnoi VV, et al. Comparative potency assignment of various schemes of prophylactic administration of multiprobiotic Symbiter in the double-blind placebo-controlled study in children. *Sovremennaya pediatriya.* 2011;(1):111-117.

50. Kramarev SA, Vygovskaya O, Yankovskyi DS, Dymant GS. Experience of the use of multiprobiotic Simbiter® in the clinic of children's diseases. *Sovremennaya pediatriya.* 2013;(4):114-119.

51. Kovalenko GV. Effectiveness of complex diet-probiotic therapy (Symbiter) in children with severe forms of allergic dermatitis. Kyiv; 1998. 102-104 pp.

52. Lykova EA, Murashova AO, Bondarenko VM, et al. Violation of intestinal microflora and immunity in children with allergic dermatitis and their correction. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal.* 2000;(2):20-24.

53. Martynyuk VYu, Kozachuk VG, Maistr OA, Sokhno TO, Naumenko NV. The experience of using the probiotic "Symbiter" in biocenosis correction in children with cerebral palsy. In: *Social pediatrics.* Kyiv; 2001. 395-398 pp.

54. Muzika NM, Denisova MF, Lysyana TO. Application of the multicomponent probiotic Symbiter in the treatment of chronic hepatitis in children. *Perinatologiya i Pediatriya.* 2003;(4):80-81.

55. Shunko EE, Krasnova YuYu, Yankovsky DS, et al. The use of multi-probiotics Symbiter in the treatment of newborns with perinatal pathology. *Zdorov'e ženshyny.* 2005;(8):95-97.

56. Shunko EE. Application of Symbiotic "Symbiter" for the prevention of correction of microbiocenosis disorders in newborns: Guidelines. Kyiv; 2001. 12 p.

57. Shunko EE, Yankovsky DS, et al. Application of a probiotic Symbiter for the prevention and correction of microbiocenosis in newborns: Guidelines. Kyiv; 2001. 20 p.

Отримано 12.12.2018 ■

Крамарев С.А., Евтушенко В.В., Евтушенко Е.М., Закардонек Л.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Пробиотики и инфекционные болезни

Резюме. Статья посвящена теме применения пробиотиков в практике инфекционных болезней. Предоставлена информация о механизмах действия пробиотиков, а именно: усиление эпителиального барьера, ингибирование адгезии патогенных микроорганизмов, конкурентное

угнетение роста патогенных микроорганизмов, продукция антибактериальных субстанций и модуляция иммунного ответа.

Ключевые слова: пробиотики; инфекционные болезни; обзор

S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko, O.M. Yevtushenko, L.V. Zakordonets
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Probiotics and infectious diseases

Abstract. The article deals with the use of probiotics in the practice of infectious diseases. Information is presented on the mechanisms of probiotic action, namely, on strengthening the epithelial barrier, inhibition of adhesion of pathogenic microorganisms,

competitive suppression of the growth of pathogenic microorganisms, production of antibacterial substances and modulation of the immune response.

Keywords: probiotics; infectious diseases; review