DOI: https://doi.org/10.30841/2307-5112.4.2021.249409
УДК 616.2-053.2-08-084:612.017.1:615.37

Основні механізми впливу мікрофлори кишечника на імунну систему та їхнє значення в клінічній практиці

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, О.В. Чабанович
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Мікрофлора кишечника захищає людину від колонізації патогенними мікроорганізмами та пригнічує їхній ріст. Відомо, що одна з функцій нормальної флори – активація не тільки місцевого імунітету кишечника, але й імунної системи всього організму.
Сьогодні у медичній практиці широко застосовують пробіотичні препарати з імуномодулюючою дією, що містять Lactobacillus Acidophilus NCFM™, Bifidobacterium Lactis BL-04, які підтримують місцевий і загальний імунітет.
Результати досліджень свідчать, що пробіотики на сьогодні є ефективними в лікуванні багатьох патологічних станів як у дітей, так і у дорослих завдяки їхньому різноманітному позитивному впливу на здоров'я, зокрема і завдяки імуномодулюючій дії. Застосування пробіотиків у комплексній терапії дозволяє швидше досягти стійкої нормалізації складу кишкової мікрофлори та усунути патологічні прояви захворювання. Принципове значення пробіотиків полягає у тому, що вони дають змогу лікувати порушення мікроекології кишечника, зумовлені як довкіллям, так і оральною антимікробною терапією. Підтверджено, що кілька пробіотиків скорочують тривалість бактеріальних або вірусних респіраторних інфекцій та спрощують їхній перебіг.
Вплив пробіотиків на імунну систему є багатогранним і перспективним щодо корекції вироблення цитокінів, що особливо актуально в умовах пандемії SARS-CoV2.
Ключові слова: *пробіотики, імунна система, Lactobacillus Acidophilus NCFM™, Bifidobacterium Lactis BL-04.*

The main mechanisms of the effect of intestinal microflora on the immune system and their importance in clinical practice

Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak, O.V. Chabanovich

The intestinal microflora protects humans from colonization by pathogenic microorganisms and inhibits their growth. It is known that one of the functions of normal flora is to activate not only the local immunity of the intestine, but also the system of the whole organism.
Today, probiotic preparations with immunomodulatory effects are widely used in medical practice, containing Lactobacillus Acidophilus NCFMTM, Bifidobacterium Lactis BL-04, which support local and general immunity.
Research results indicate that probiotics are effective in the treatment of many pathological conditions in both children and adults due to their various positive effects on health, including due to their immunomodulatory effects. The use of probiotics in complex therapy allows you to quickly achieve a stable normalization of the composition of the intestinal microflora and eliminate pathological manifestations of the disease. The fundamental importance of probiotics is that they allow the treatment of disorders of intestinal microecology, caused by both the external environment and oral antimicrobial therapy. Several probiotics have been shown to shorten the duration and ease the course of bacterial or viral respiratory infections.
The effect of probiotics on the immune system is multifaceted and promising for the correction of cytokine production, which is especially important in the context of the SARS-CoV2 pandemic.
Key words: probiotics, immune system, Lactobacillus Acidophilus NCFMTM, Bifidobacterium Lactis BL-04.
Keywords: *probiotics, immune system, Lactobacillus Acidophilus NCFM™, Bifidobacterium Lactis BL-04.*

Основные механизмы воздействия микрофлоры кишечника на иммунную систему и их значение в клинической практике

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, О.В. Чабанович

Микрофлора кишечника защищает человека от колонизации патогенными микроорганизмами и ингибирует их рост. Известно, что одна из функций нормальной флоры – активация не только местного иммунитета кишечника, но и системы всего организма.
Сегодня в медицинской практике широко применяют пробиотические препараты с иммуномодулирующим действием, содержащие Lactobacillus Acidophilus NCFMTM, Bifidobacterium Lactis BL-04, которые поддерживают местный и общий иммунитет.
Результаты исследований свидетельствуют, что пробиотики эффективны в лечении многих патологических состояний как у детей, так и у взрослых благодаря их разнообразному положительному воздействию на здоровье, в том чис-

© The Author(s) 2021 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

ле и благодаря иммуномодулирующему действию. Применение пробиотиков в комплексной терапии позволяет быстрее добиться устойчивой нормализации состава кишечной микрофлоры и устранить патологические проявления заболевания. Принципиальное значение пробиотиков состоит в том, что они позволяют лечить нарушения микроэкологии кишечника, обусловленные как внешней средой, так и оральной антимикробной терапией. Подтверждено, что несколько пробиотиков сокращают продолжительность бактериальных или вирусных респираторных инфекций и упрощают их течение.

Влияние пробиотиков на иммунную систему многогранно и перспективно относительно коррекции выработки цитокинов, что особенно актуально в условиях пандемии SARS-CoV2.

Ключевые слова: *пробиотики, иммунная система, Lactobacillus Acidophilus NCFM™ , Bifidobacterium Lactis BL-04.*

Мікробна флора кишечника відіграє життєво важливу роль в організмі людини. Функції кишкової мікрофлори відносно макроорганізму реалізуються як локально, так і на системному рівні, при цьому різні види бактерій роблять свій внесок [1].

Кишкова мікрофлора виконує захисну функцію, а саме:

- забезпечує пригнічення росту факультативної флори;
- перешкоджає адгезії, розмноженню та інвазії екзогенних мікроорганізмів;
- продукує лізоцим, бактеріоцини, перекис водню й антимікробні фактори.

Існує думка, що антимікробні пептиди можна розглядати в майбутньому як новий клас терапевтичних засобів, які спричиняють меншу резистентність і мають вибіркову антимікробну активність для захисту господаря [2]. Серед бактеріоцинів, що продукуються мікрофлорою кишечника, найбільш відомі лактацин В з L. acidophilus, біфідоцин В, вироблений Bifidobacterium bifidum NCFB, плантарицин з L. Plantarum та нізин з Lactococcus lactis.

Важливою функцією мікрофлори кишечника є зміцнення кишкового бар'єра за рахунок збільшення кількості келихоподібних клітин, кількості слизу та інших механізмів [3].

Метаболічна функція мікрофлори полягає у регуляції обміну жовчних кислот, холестерину, водно-електролітного балансу, складу кишкових газів, підтриманні певного рівня pH, детоксикації. Крім того, біфідобактерії та лактобактерії відіграють життєво важливу роль у синтезі вітамінів групи К і В [4,5]. Здорові кишкові бактерії також модулюють енергетичний обмін, збільшуючи сироваткову концентрацію піровиноградної, лимонної, фумарової та яблучної кислот [6]. Специфічні представники мікробіоти кишечника (бактероїди, біфідобактерії, колібактерії та ентеробактерії) сприяють ферментації неперетравлюваних олігосахаридів, що сприяє утворенню коротколанцюгових жирних кислот. Ці кислоти слугують первинним енергетичним субстратом для колоноцитів, а також допомагають підтримувати цілісність епітелію товстої кишки, регулюючи енергетичний баланс, пригнічуючи запалення товстої кишки та індукуючи апоптоз у клітинах раку товстої кишки [7].

Мікробіота кишечника модулює ліпідний обмін, стимулюючи активність ліпази в адипоцитах [8]. Цілеспрямовані зміни мікробіому кишечника можуть виявитися корисними для контролю маси тіла, тригліцеридів і ліпопротеїдів високої щільності [9].

Серед усього різноманіття функцій кишкової мікрофлори першорядне значення має вплив на імунну систему. Загалом імуномодулююча функція мікрофлори полягає у дозріванні та функціюванні імунокомпетентних структур кишечника, синтезі імуноглобулінів і цитокінів [10,11].

Імунна система кишечника є частиною загальної імунної системи людини і водночас відрізняється певною автономністю. Головним її завданням є забезпечення захисного бар'єра на межі між внутрішнім середовищем людини і несприятливими факторами зовнішнього середовища.

Кишечник є найбільшим імунним органом людського організму: в його слизовій оболонці локалізовано близько 80% усіх імунокомпетентних клітин [12]. Морфологічно імунна система кишечника (GALT – gut associated lymphoid tissue) включає такі структурні елементи, як солітарні лімфоїдні фолікули, Пейєрові бляшки, апендикс, мезентеріальні лімфатичні вузли. До клітинних елементів GALT належать інтерепітеліальні лімфоцити, лімфоцити lamina propria, лімфоцити фолікулів, плазматичні клітини, макрофаги, лаброцити і гранулоцити.

Структурні елементи GALT-системи здійснюють адаптивну імунну відповідь, суть якої полягає у взаємодії між антиген-презентуючими клітинами і Т-лімфоцитами, що контролюється клітинами імунологічної пам'яті. Після презентації антигенів Т-хелперам (Th) і макрофагам відбувається трансформація Th0 клітин в Th1 або в Th2 (рис. 1) [13].

Трансформація в Th1 супроводжується виробленням прозапальних цитокінів, які спрямовані на елімінацію антигену, інтерлейкінів (IL) 1, 2, 6, 8, 12, фактора некрозу пухлин (tumor necrosis factor – TNF), активацією фагоцитозу, міграцією нейтрофільних гранулоцитів, посиленням окислювальних реакцій і синтезом IgA. Диференціація в Th2 сприяє виробленню протизапальних цитокінів, які забезпечують толерантність до власної мікрофлори: IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, трансформуючого фактора росту (transforming growth factor – TGF).

У здорової людини звичайно формується збалансований симбіоз між мікробною флорою та імунною системою, що забезпечує толерантність до нешкідливих антигенів [13–15]. Загалом розвиток такої толерантності запобігає імуногенним реакціям, але у разі неоптимальної толерантності деякі антигени можуть спричиняти реакції гіперчутливості, як, наприклад, у випадку непереносимості білків коров'ячого молока.

Важливою ланкою в механізмах імунного захисту є Toll-подібні рецептори (Toll-like-receptors – TLR) – трансмембранні молекули, що зв'язують екстра- та інтрацеллюлярні структури. Ця система крім толерант-

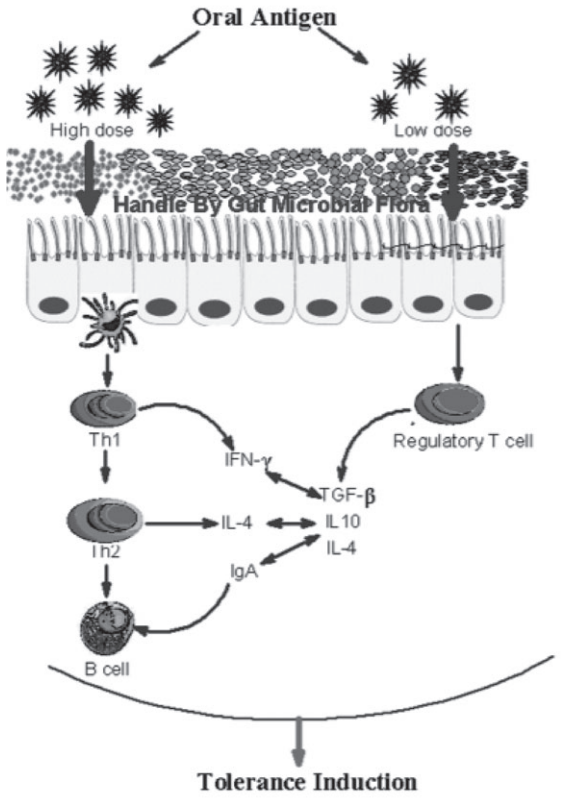

Рис. 1. Механізм оральної толерантності щодо дози антигену. Інтерферон IFN; Ig-імуноглобулін; IL-інтерлейкін; TGF-трансформуючий фактор росту [13]

ності до мікрофлори сприяє зниженню ймовірності алергічних реакцій, доставці антигену антиген-презентуючим клітинам, індукції антимікробних пептидів та підвищенню щільності міжклітинних з'єднань [16].

Імуноглобуліни травного тракту представлені переважно секреторним IgA (sIgA). Співвідношення клітин, які продукують IgA, M і G, становить 20:3:1. Зв'язуючи антигени на поверхні слизової оболонки, sIgA перешкоджає їхньому проникненню у внутрішнє середовище і запобігає розвитку запалення [17]. Підтвердженням ролі sIgA в запобіганні колонізації слизових оболонок патогенними мікроорганізмами є той факт, що 99% бактерій – представників нормофлори – не покриті секреторними імуноглобулінами. В основі цього явища лежить феномен імунологічної толерантності до нормофлори. Зниження кількості нормофлори тягне за собою дефіцит IgA, в результаті чого підвищується колонізація слизових оболонок умовно-патогенною флорою [18].

Деякі ліпопротеїни, що виробляються кишковими симбіотичними грамнегативними бактеріями, здатні індукувати системні реакції імуноглобуліну G (IgG), що насамперед націлені на бактеріальні антигени для видалення фагоцитами та захищають від системних інфекцій, спричинених кишковою паличкою та сальмонелою [19, 20].

У кишечнику бактерії є найважливішою складовою частиною біоплівки: глікокалікс – слиз – IgA – нормофлора. Біоплівка покриває слизову оболонку кишечника і захищає її від дегідратації, фізичної і хімічної агресії, а також від атак мікроорганізмів, бактеріальних токсинів і паразитів.

Дослідження на тваринах, які виросли в стерильних умовах (гнотобіонтах), засвідчило, що в їхньому кишечнику визначається низька кількість пеєрових бляшок і більш ніж 10-кратне зниження кількості В-лімфоцитів, які продукують IgA. Кількість гранулоцитів у таких тварин також знижена, а наявні гранулоцити не здатні до фагоцитозу, лімфоїдні структури організму залишаються рудиментарними. Після імплантації стерильним тваринам представників нормальної кишкової флори (лактобацил, біфідобактерій, ентерококів) у них відбувається розвиток імунних структур GALT [21,22].

Слід зауважити, що імуномодулювальна роль мікрофлори кишечника не обмежується лише травним трактом. За останні роки з'явилося поняття про перехресні імунні реакції між слизовими оболонками різних органів. Зокрема було доведено імунологічні комунікації між слизовими оболонками кишечника і дихальної системи [23].

Отже, з огляду на значну взаємодію між біоценозом кишечника і системою місцевого імунітету, доцільно вважати дисбіоз не тільки мікробіологічною, а й імунологічною проблемою, що має бути відображено в лікувальній тактиці.

Доведений вплив мікробіоти кишечника на імунну адаптацію і становлення толерантності організму до факторів зовнішнього середовища дозволив використовувати мікроорганізми – симбіонти людини (пробіотики) – для профілактики і лікування цілої низки захворювань. Серед таких станів антибіотик-асоційована діарея та запальні захворювання кишечника [24], синдром подразненого кишечника [25-27] та інфікування Helicobacter pylori [28]. Існують повідомлення про потенціал пробіотиків у регулювання алергічних реакцій [29-31], захисті від бактеріальної та вірусної інфекції [32-34], при хронічному запаленні [35], некротичному ентероколіті [36] і навіть у протипухлинній дії в деяких моделях раку [38, 39].

На рис. 2 представлено основні механізми впливу пробіотиків на імунну систему [40].

Пробіотики запускають імуномодуляцію шляхом прямої та непрямої взаємодії з клітинами епітелію кишечника. Дендритні клітини (ДК) поширюють свої дендрити між епітеліальними клітинами кишечника і можуть контактувати з пробіотиками у просвіті кишечника, що призводить до активації вроджених та адаптивних імунних реакцій. Дендритні клітини, що знаходяться безпосередньо під клітинами кишкового епітелію, поглинають пробіотики, що призводить до дозрівання ДК і перетворенню В-клітин у плазматичні клітини. Крім того, після взаємодії пробіотиків з макрофагами та дендритними клітинами, представленими у lamina propria, ці клітини активуються та індукують активацію NK-клітин, що призводить до підвищення IFN-γ для захисту від вірусів. Після взаємодії пробіотиків з різними типами Toll-подібних рецепторів (TLR) стимулюється експресія противірусних генів,

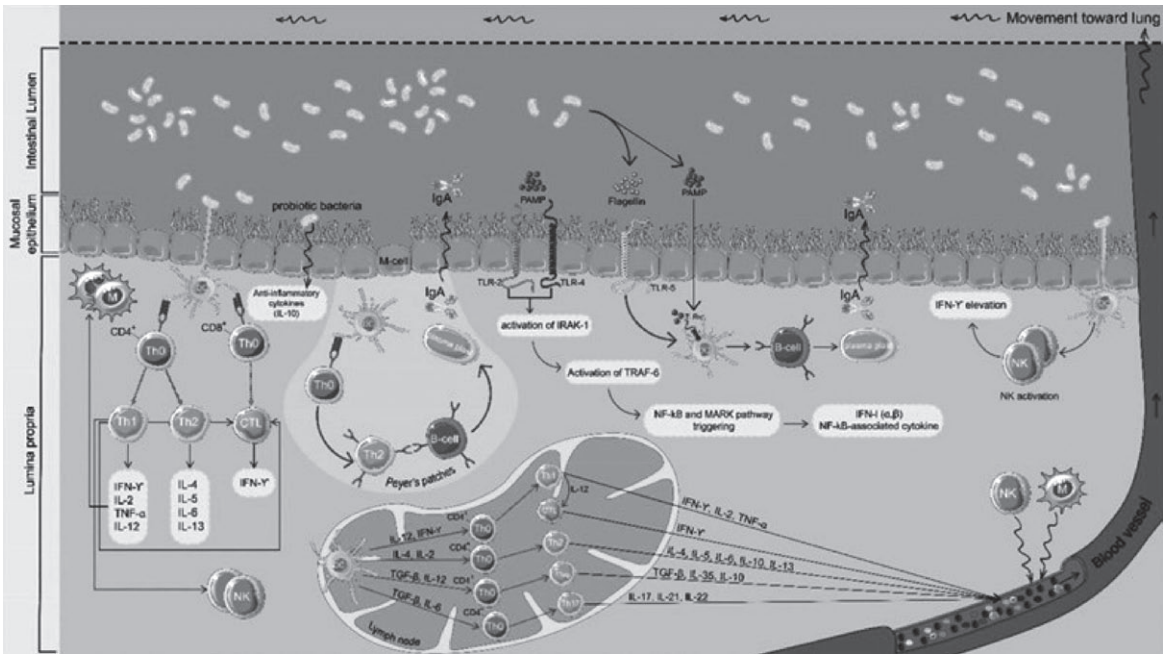

Рис. 2. Схематичне зображення можливих механізмів дії пробіотичних імуномодулюючих засобів у кишечнику

що опосередкована ядерним фактором κB (NF-κB). Зрештою активні імунні клітини мігрують до місць інфекції через лімфатичну та кровоносну системи [40].

Імунна модуляція відбувається за допомогою регуляторних Т-клітин, вроджених лімфоїдних клітин 3-го типу та клітин Th17 шляхом розпізнавання пробіотичного штаму або його компонентів [41-43].

Пробіотичні бактерії можуть взаємодіяти з мікробіотою [44, 45]. Так, дослідження Li et al. [46] виявили, що пробіотики викликають зміщення складу мікробіоти кишечника у бік специфічних корисних бактерій, наприклад, Prevotella та Oscillibacter. Відомо, що ці бактерії виробляють протизапальні метаболіти, які згодом зменшують поляризацію Th17 і сприяють диференціації протизапальних клітин Т (Tr1).

Пробіотичні бактерії регулюють імунну відповідь слизової оболонки через індукцію різних цитокінів [47-50]. Після перорального введення пробіотиків цитокіни, вироблені Т-клітинами у власній пластинці тонкої кишки, секретувалися у дещо вищих рівнях, ніж ті, що спостерігалися у присутності коменсальних бактерій, зокрема IFN-γ і TNF-alpha цитокіни [50].

Сприятливий вплив пробіотиків на процеси алергії добре описаний науковцями. Доведено, що пробіотики ефективно знижують IgE, а також полегшують симптоми. В експериментальній моделі респіраторної алергії [51] було продемонстровано, що пробіотики індукують такі зміни в імунній системі, що сприяють виробленню IgG замість імуноглобуліну IgE та збільшують рівень IL-10 та IFN-γ.

Перевагою пробіотиків є посилення ефекту вакцинації. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване пілотне дослідження показало, що лікування одним із штамів лактобактерій протягом 28 днів після введення вакцини проти грипу підвищило рівень захисту від вірусу без побічних ефектів для учасників [52]. L. acidophilus використовували як живий засіб для пероральної імунізації проти вірусу курячої анемії. Ці дослідження припускають можливість того, що пробіотики можна модифікувати для доставки вакцин [53].

Механізм дії пробіотиків при вірусних інфекціях до кінця не вивчений. Однак було висловлено припущення, що пробіотики можуть зв'язуватися з вірусами, тим самим перешкоджаючи вірусному зв'язуванню з рецептором-господарем [42].

Були запропоновані наступні механізми впливу пробіотиків на вірусні респіраторні інфекції (рис. 3) [42,54]:

- Прямий ефект від стратегії захоплення
- Активація імунних реакцій інтерлейкінами, NK -клітинами, продукцією Th1 та IgA
- Індукція захисту слизових оболонок (муцини кишечника можуть приєднуватися до вірусів і стримувати вірусну реплікацію)
- Виробництво противірусних компонентів, таких, як бактеріоцини та перекис водню (H_2O_2)
- Індукція генерації оксиду азоту низького рівня (NO) клітинами-господарями та утворення дегідрогенази
- Імуномодуляція імунних клітин (таких, як макрофаги та дендритні клітини – ДК)
- Індукція диференціації CD8 + Т-клітин у CTL, які вбивають інфіковані клітини
- Диференціація CD4 + Т-клітин на клітини Th1 та Th2 (та індукція В-клітин Th2-клітинами).

Щодо переваг пробіотиків при вірусних захворюваннях було виявлено, що окремі пробіотичні штами ефективні у скороченні тривалості та тяжкості гастроентериту, спричиненого ротавірусами [55]. Підтверджено, що кілька пробіотиків скорочують тривалість бактеріальних або вірусних респіраторних інфекцій і полегшують їх перебіг [42,54,56,57].

FAMILY MEDICINE / СІМЕЙНА МЕДИЦИНА • №4 (96)/2021
ISSN 2307-5112 (Print) | ISSN 2412-8708 (Online)

Оскільки імунологічні механізми відіграють важливу роль у перебігу інфекції SARS-CoV2, новий терапевтичний підхід із залученням пробіотичних штамів бактерій може бути перспективним через їхню участь в імунній модуляції [58-60]. У клінічному дослідженні описано дисбаланс у мікрофлорі кишечника та значно знижений рівень Lactobacillus та Bifidobacterium у випадках інфекції SARS-CoV2, що, можливо, полегшує вторинні бактеріальні інфекції [61,62].

Результати інших досліджень продемонстрували, що пацієнти з інфекцією SARS-CoV2, які отримували терапію пробіотиками, мали вищу виживаність і меншу потребу в інтенсивній реанімації [63]. Успіх у використанні пробіотиків як допоміжного лікування COVID-19 розширив сферу застосування пробіотиків та продемонстрував фізіологічну функцію пробіотиків у модуляції осі кишечник-легеня [64,65].

За останній час було доведено, що імунна відповідь на пробіотики залежить від штаму пробіотичних бактерій. Крім того, методи вирощування та підготовки пробіотичних бактерій до споживання можуть впливати на їхню біологічну активність. Нарешті, хоча пробіотики застосовуються переважно як живі бактерії, описано, що і лізати бактерій справляють імуномодулюючу та протизапальну дію [56].

Лактобактерії та біфідобактерії є двома основними родами, які зазвичай використовуються як пробіотики [66].

Лактобактерії посідають особливе місце у формуванні і функціонуванні імунної системи. Лактобактерії – це неспороутворюючі грампозитивні палички, облігатні або факультативні анаероби з високою ферментативною активністю. Середовищем існування лактобацил є різні відділи травного тракту – від порожнини рота до товстої кишки. У процесі нормального метаболізму вони здатні утворювати молочну кислоту, перекис водню, продукувати лізоцим і інші речовини з бактерицидною активністю (реутерін, плантаріцін, лактоцідін, лактолин).

На сьогодні відомо, що деякі штами лактобактерій здатні пригнічувати прикріплення ентеропатогенної кишкової палички в травному тракті [11,67]. Лактобацили зменшують активність пероксидази, надаючи антиоксидантний ефект, мають протипухлинну активність, стимулюють продукцію імуноглобуліну А (IgA), пригнічують ріст патогенної мікрофлори, стимулюють ріст лакто- і біфідофлори та справляють противірусну дію. На сьогодні проводиться розроблення пероральних вакцин на основі лактобактерій для профілактики SARS-CoV2 [68-71].

Біфідобактерії за рахунок ферментації оліго- і полісахаридів продукують ацетат, молочну й аскорбінову кислоти, які забезпечують бактерицидне середовище, секретують речовини-інгібітори росту патогенних бактерій, що підвищує резистентність організму людини до кишкових інфекцій. Модуляції імунної відповіді біфідобактеріями сприяє зниженню ризику харчової алергії.

Біфідо- і лактобактерії сприяють всмоктуванню кальцію, вітаміну D, покращують всмоктування заліза (завдяки створенню кислого середовища).

Відомо, що інтерлейкін-17 є прозапальним цитокіном, який відіграє вирішальну роль в адаптаційній імунній

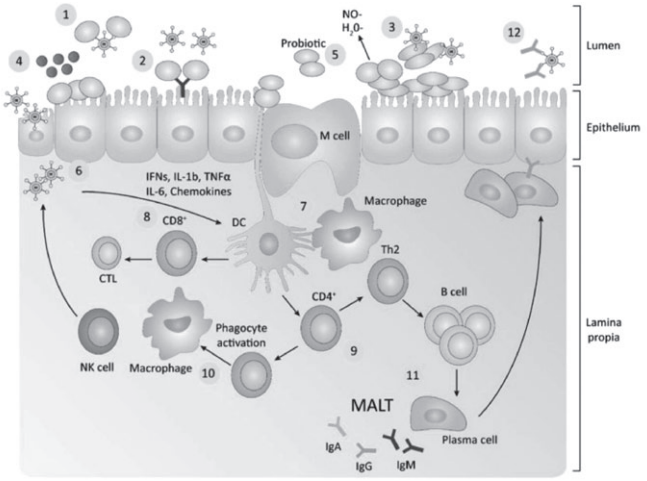

Рис. 3. Противірусні ефекти пробіотиків під час респіраторних вірусних інфекцій

MALT – асоційована зі слизовою оболонкою лімфоїдна тканина; NK – натуральні кілери; CTL – цитотоксичний Т -лімфоцит; Th1 – Т-помічник 1; Th2 – Т-помічник 2; DC – дендритна клітина; Клітина М – клітина з мікроскладками; IgM – імуноглобулін М; IgG – імуноглобулін G; IgA – імуноглобулін А; IFN – інтерферони; IL-1b – інтерлейкін 1 бета; TNF-a – фактор некрозу пухлини альфа; IL-6 – інтерлейкін 6; NO – оксид азоту [54].

системі, а також є потужним індуктором аутофагії стресу ендоплазматичної сітки [72,73]. Блокуючи цей інтерлейкін, можна запобігти аутофагії, опосередкованої стресом та запаленням [73]. Цікаво, що штами Bifidobacterium справляють інгібуючу дію на інтерлейкін-17 [72]. Отже, введення високих доз штамів Bifidobacterium [74] може бути використане як терапевтичний та профілактичний підхід у пацієнтів із COVID-19, особливо у пацієнтів із шлунково-кишковими симптомами.

Одним із широко застосовуваних в клінічній практиці пробіотиком з імуномодулюючою дією є Продефенц. Це потрійна комбінація лактобацил (Lactobacillus Acidophilus NCFM™), біфідобактерій (Bifidobacterium Lactis BL-04) та пребіотика (полідекстроза), що спеціально створена для підтримки імунітету. Обидва штами, що входять до складу пробіотиків Продефенц, стійкі до виживання в середовищі травного тракту та жовчі [75]. Вони входять до списку EFSA Qualified Presumption of Safety, як такі, що безпечні та корисні для людини. Продефенц застосовують дорослим та дітям від 3 років по 1 капсулі на добу під час їжі. Тривалість курсу споживання – від 7 до 14 днів, або за рекомендацією лікаря.

Механізм впливу на організм компонентів, що входять до складу комплексу Продефенц, на сьогодні добре вивчені. Було доведено, що L. Acidophilus NCFM знижує рівень IL-12 та TNF, але посилює вироблення IL-10 у дендритних клітинах та контролює костимулюючі функції дендритних клітин, що призводить до неможливості індукувати активацію CD4 + Т-клітин [76,77]. Ці ефекти не спостерігалися при застосуванні інших пробіотиків. Генетичні дослідження, проведені зі штамом Lactobacillus acidophilus NCFM, продемонстрували наявність специфічних білків, що асоційовані із S-шаром (SLAP) цього про-

біотичного штаму. Саме з цими білками пов'язують імуногенні властивості пробіотика [78,79]. Здатність Lactobacillus acidophilus NCFM виживати при проходженні через травний тракт і взаємодіяти з кишковими та імунними клітинами свідчить про потенціал цього пробіотичного штаму [80].

Комбінація представлених в Продефенці компонентів продемонструвала добру переносимість і ефективність при різних патологічних станах. Зокрема було виявлено, що пробіотик на основі Lactobacillus acidophilus NCFM зменшував ризик вірусних респіраторних інфекцій у дорослих [81]. West N.P. та його колеги вивчали ефекти використання штаму Bifidobacterium lactis subsp. Lactis Bl-04 і комбінація Lactobacillus acidophilus NCFM та Bifidobacterium animalis subsp. Lactis Bi-07 при захворюваннях легень і травного тракту [81]. Вони виявили, що щоденне введення B. Lactis Bl-04 сприяло зниженню захворюваності на інфекції респіраторного тракту на 27% порівняно з плацебо. Нещодавно проведене дослідження впливу пробіотичної комбінації Lactobacillus acidophilus/Bidfidobacterium animalis ssp. Actis Bi-07 (NCFM/Bi-07) на модуляцією запальних природжених імунних відповідей при вірусних інфекціях верхніх дихальних шляхів у дітей [82] показало збільшення IL-10 та зниження IL-8, білка, індукованого гамма-інтерфероном, білка MIP-3α та E-селектину (P=0,01), що вказує на протизапальний ефект цієї комбінації.

Виявлено добру переносимість комбінованого пробіотику, що містить Lactobacillus acidophilus NCFM, Lactobacillus paracasei Lpc-37, Lactobacillus plantarum Lp-115, Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus rhamnosus HN001, Bifidobacterium lactis Bi-07, Bifidobacterium lactis Bl-04, and Bifidobacterium lactis HN019 у здорових дорослих [83]. Також була показана добра переносимість й іншої комбінації: Lactobacillus acidophilus NCFM, Lactobacillus paracasei Lpc-37, Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bl-04 and B. lactis Bi-07 [84].

Визначено, що комбінація пробіотиків Lactobacillus acidophilus NCFM та Bifidobacterium lactis Bl-04 запобігає пилковій інфільтрації еозинофілів у слизову оболонку носа і полегшує клінічну симптоматику при алергічному риніті [85]. Добавки Lactobacillus acidophilus NCFM та Bifidobacterium lactis Bi-07 покращують вітамінний та ліпідний профіль у пацієнтів після операції на шлунку [86]. При синдромі подразненого кишечника Lactobacillus acidophilus NCFM зменшує больовий абдомінальний синдром за рахунок збільшення експресії аналгетичних рецепторів [87,88]. В одному із плацебо-контрольованих досліджень було виявлено, що у дорослих зі здуттям живота і закрепами на тлі вживання комбінації Lactobacillus acidophilus NCFM, Lactobacillus paracasei Lpc-37, Bifidobacterium animalis subsp. Lactis штами Bl-04, Bi-07 та HN019 протягом двох тижнів відбувається значне полегшення травлення [89]. В іншому дослідженні було виявлено, що при закрепах вживання йогурту з полідекстрозою, B. lactis HN019 та L. acidophilus NCFM® значно скорочує час транзиту товстої кишки [90].

Комбінація Bifidobacterium breve M-16V, Lactobacillus acidophilus NCFM, Lactobacillus helveticus R0052 або Lactobacillus salivariusPS2 продемонструвала гарний ефект при інфекційній діареї, викликаній ротавірусом [91]. Вплив полідекстрози, Lactobacillus acidophilus NCFM та L. paracasei Lpc-37 на ріст C. difficile досліджували на моделі in vitro інфікованої товстої кишки людини. Лікування впливало на мікробіоту товстої кишки, і можна було виявити тенденцію до зменшення кількості C. difficile, а також зміни кількох мікробних груп [92]. Препарати, що містять Bifidobacterium lactis Bl-04 та Lactobacillus acidophilus NCFM з успіхом застосовують для модифікації мікрофлори при раку товстого кишечника [93].

На тлі застосування пробіотику, що містить Lactobacillus acidophilus NCFM, відбуваються позитивні зміни у складі мікробіоти кишечника. Наприклад, було зафіксовано збільшення загального рівня ендогенних біфідобактерій та лактобактерій у літніх людей [94].

Вплив споживання пробіотиків на частоту і тривалість симптомів застуди та грипу оцінювали у здорових дітей у зимовий сезон [95]. У цьому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 326 дітей віком 3–5 років застосовували Lactobacillus acidophilus NCFM або Lacidophilus NCFM у комбінації з Bifidobacterium animalis subsp lactis Bi-07. Щоденні харчові добавки з пробіотиками протягом 6 міс були безпечним та ефективним способом зменшення випадків лихоманки, ринореї та кашлю, тривалості та кількості рецептів антибіотиків, а також кількості пропущених навчальних днів, пов'язаних із хворобою.

Отже, дані літератури свідчать, що пробіотики на сьогодні є ефективними у лікуванні багатьох патологічних станів як у дітей, так і у дорослих завдяки їхньому різноманітному позитивному впливу на здоров'я, в тому чисті і завдяки імуномодулюючій дії. Вплив пробіотиків на імунну систему є багатогранним і перспективним щодо корекції вироблення цитокінів, що особливо актуально в умовах пандемії SARS-CoV2.

Відомості про авторів

Марушко Юрій Володимирович – Кафедра педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, бул. Шевченка, 13; тел.: (050) 385-38-75. *E-mail: iurii.marushko@gmail.com*

Гищак Тетяна Віталіївна – Кафедра педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, бул. Шевченка, 13; тел.: (067) 501-67-48. E-mail: tgischak@i.ua

Чабанович Ольга Василівна – Кафедра педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, бул. Шевченка, 13; тел.: (066) 273-45-73. *E-mail: olga.chabanovych@gmail.com*

Information about the authors

Marushko Yurii V. – Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, 01601, Kiev, bul.Shevchenko 13; tel.: (050) 385 38 75. *E-mail: iurii.marushko@gmail.com*

Hyshchak Tetyana V. – Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, 01601, Kiev, bul.Shevchenko 13; tel.: (067) 501 67 48. *E-mail: tgischak@i.ua*

Chabanovich Olga V. – Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, 01601, Kiev, bul.Shevchenko 13; tel.: (066) 273 45 73. *E-mail: olga.chabanovych@gmail.com*

Сведения об авторах

Марушко Юрий Владимирович – Кафедра педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Шевченко, 13; тел.: (050) 385-38-75. *E-mail: iurii.marushko@gmail.com*

Гищак Татьяна Витальевна – Кафедра педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Шевченко, 13; тел.: +38 (067) 501 67 48. *E-mail: tgischak@i.ua*

Чабанович Ольга Васильевна – Кафедра педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Шевченко, 13; тел.: +38 (066) 273 45 73. *E-mail: olga.chabanovych@gmail.com*

ПОСИЛАННЯ

1. Szlufman C, Shemesh M. Front Role of Probiotic Bacilli in Developing Synbiotic Food: Challenges and Opportunities. Microbiol. 2021;12:638830. doi: 10.3389/fmicb.2021.638830.
2. Sankaran-Walters S, Hart R, Dills C. Guardians of the gut: enteric defensins. Front Microbiol 2017;8:647. doi: 10.3389/fmicb.2017.00647.
3. Zhang Q, Pan Y, Yan R, Zeng B, Wang H, Zhang X et al. Commensal bacteria direct selective cargo sorting to promote symbiosis. Nat Immunol 2015;16(9): 918-26. doi: 10.1038/ni.3233.
4. Karl JP, Fu X, Wang X, Zhao Y, Shen J, Zhang C, et al. Changes in fecal vitamin K content are associated with the gut microbiota. FASEB J. 2015;3:29.
5. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. Curr Opin Biotechnol 2013;24(2):160-8. doi: 10.1016/j.copbio.2012.08.005.
6. Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS, Gopalacharyulu P, Yetukuri L, Islam S et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. J Lipid Res. 2010;51(5):1101-12. doi: 10.1194/jlr.M002774.
7. Ganapathy V, Thangaraju M, Prasad PD, Martin PM, Singh N. Transporters and receptors for short-chain fatty acids as the molecular link between colonic bacteria and the host. Curr Opin Pharmacol. 2013;13(6): 869-74. doi: 10.1016/j.coph.2013.08.006.
8. Joyce SA, MacSharry J, Casey PG, Kinsella M, Murphy EF, Shanahan F et al. Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut. Proc Natl Acad Scien USA. 2014;111(20):7421-26. doi: 10.1073/pnas.1323599111.
9. Fu J, Bonder MJ, Cenit MiC, Tigchelaar EF, Maatman A, Dekens JAM et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids. Circ Res. 2015;117(9):817-24. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306807.
10. Mahooti M, Miri SM, Abdolalipour E, Ghaemi A. The immunomodulatory effects of probiotics on respiratory viral infections: A hint for COVID-19 treatment? Microb Pathog. 2020;148:104452. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104452.
11. Maldonado GC, Cazorla SI,·Lemme Dumit JM, Vélez E, Perdigón G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. Nutr Metab. 2019;74(2):115-24. doi: 10.1159/000496426.
12. Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication. Clin Ther. 2015;37(5):954-67. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.002.
13. Pratibha M, Sunil KM. Role of Microbial Flora and Probiotics in Host Immune Homeostasis. J Appl Pharm Sci. 20;8(10):136-49.
14. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. BMC Immunol. 2017;18(1):2. doi: 10.1186/s12865-016-0187-3.
15. Mu C, Yang Y, Zhu W. Crosstalk Between The Immune Receptors and Gut Microbiota. Curr Protein Pept Sci. 2015;16(7):622-31. doi: 10.2174/138920371666 6150630134356.
16. Frosali S, Pagliari D, Gambassi G, Landolfi R, Pandolfi F, Cianci R. How the Intricat e Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. J Immunol Res. 2015;2015:489821. doi: 10.1155/2015/489821.
17. Maranduba CM da C, De Castro SBR., de Souza GT, Rossato C, da Guia FC, Santana Valente MA et al. Intestinal Microbiota as Modulators of the Immune System and Neuroimmune System: Impact on the Host Health and Homeostasis. J Immunol Res. 2015;2015:931574. doi: 10.1155/2015/931574.
18. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. Clin Immunol (Orlando, Fla). 2015;159(2):122-7. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014.
19. Zeng MY, Cisalpino D, Varadarajan S, Hellman J, Warren HS, Cascalho M et al. Gut microbiota-induced immunoglobulin G controls systemic infection by symbiotic bacteria and pathogens. Immunity. 2016;44(3):647-58. doi: 10.1016/ j.immuni.2016.02.006.
20. Deng H, Li Z, Tan Y, Guo Z, Liu Y, Wang Y, Yuan Y et al. A novel strain of Bacteroides fragilis enhances phagocytosis and polarises M1 macrophages. Sci Rep. 2016;6:29401. doi: 10.1038/srep29401.
21. Macpherson AJ, McCoy KD. Standardised animal models of host microbial mutualism. Mucosal Immunol. 2015;8(3):476-86. doi: 10.1038/mi.2014.113.
22. Wang H, Gao K, Wen K, Allen IC, Li G, Wenming Z, et al. Lactobacillus rhamnosus GG modulates innate signaling pathway and cytokine responses to rotavirus vaccine in intestinal mononuclear cells of gnotobiotic pigs transplanted with human gut microbiota. BMC Microbiol. 2016;16:109. doi: 10.1186/s12866-016-0727-2.
23. Ahlawat S, Sharma KK. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. Virus Res. 2020;37:198103-14. doi: 10.1016/j.viru sres.2020.198103.
24. Fabrega MJ, Rodríguez-Nogales A, Garrido-Mesa J, Algieri F, Badía J, Giménez R, et al. Intestinal anti-inflammatory effects of outer membrane vesicles from Escherichia coli nissle 1917 in DSS-experimental colitis in mice. Front Microbiol. 2017;8:1274. doi: 10.3389/fmicb.2017.01274.
25. He J, Zhang F, Han Y. Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of RCTs. Med (Baltimore). 2017;96(51):e9166. doi: 10.1097/MD.0000000000009166.
26. Abdelhamid AG, Esaam A, Hazaa MM. Cell free preparations of probiotics exerted antibacterial and antibiofilm activities against multidrug resistant E. coli. Saudi Pharm J. 2018;26(5):603-7. doi: 10.1016/j.jsps.2018.03.004.
27. Majeed M, Nagabhushanam K, Arumugam S, Majeed S, Ali F. Bacillus coagulans MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. Food Nutr Res. 2018;4:62. doi: 10.29219/fnr.v62.1218.
28. Fujimura T, Kinoshita J, Makino I, Nakamura K, Oyama K, Fujita H, et al. Gastric cancer – state of the art in Japan. Rozhl Chir. 2012;91(6):346-52.
29. Hajavi J, Esmaeili SA, Varasteh AR, Vazini H, Atabati H, Mardani F, et al. The immunomodulatory role of probiotics in allergy therapy. J Cell Physiol. 2019;234(3):2386-98. doi: 10.1002/jcp.27263.
30. Fu L, Song J, Wang C, Fu S, Wang Y. Bifidobacterium infantis potentially alleviates shrimp tropomyosin-induced allergy by tolerogenic dendritic cell-dependent induction of regulatory T cells and alterations in gut microbiota. Front Immunol 2017;10:1536. doi: 10.3389/fimmu.2017.01536.
31. Nelson HS. Allergen immunotherapy now and in the future. Allergy Asthma Proc. 2016;37(4):268-72. doi: 10.2500/aap.2016.37.3966.
32. Park MS, Kwon B, Ku S, Ji GE. The efficacy of bifidobacterium longum BORI and lactobacillus acidophilus AD031 probiotic treatment in infants with rotavirus infection. Nutrients. 2017;9(8):887. doi: 10.3390/nu9080887.
33. Acurcio LB, Sandes SHC, Bastos RW, Sant'anna FM, Pedroso SHSP, Reis DC, et al. Milk fermented by Lactobacillus species from Brazilian artisanal cheese protect germ-free-mice against Salmonella Typhimurium infection. Benef Microbes 2017;8(4):579-88. doi: 10.3920/BM2016.0163.
34. Mallina R, Craik J, Briffa N, Ahluwalia V, Clarke J, Cobb AG. Probiotic containing Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus, and Streptococcus thermophiles (ACTIMEL) for the prevention of Clostridium difficile associated diarrhoea in the elderly with proximal femur fractures. J Infect Public Health. 2018;11(1):85-8. doi: 10.1016/j.jiph.2017.04.001.
35. Yuan M, Singer MR, Moore LL. Yogurt Consumption Is Associated with Lower Levels of Chronic Inflammation in the Framingham Offspring Study. Nutrients. 2021;13(2):506. doi: 10.3390/nu13020506.
36. Al-Hadidi A, Navarro J, Goodman SD, Bailey MT, Besner GE. Lactobacillus reuteri in Its Biofilm State Improves Protection from Experimental Necrotizing Enterocolitis. Nutrients. 2021;13(3):918. doi: 10.3390/nu13030918.
37. Shin R, Itoh Y, Kataoka M, Iino-Miura S, Miura R, Mizutani T, et al. Anti-tumor activity of heat-killed lactobacillus plantarum BF-LP284 on Meth-A tumor cells in BALB/c mice. Int J Food Sci Nutr. 2016;67(6):641-9. doi: 10.1080/09637486.2016.1185771.
38. Aragon F, Carino S, Perdigon G, De LeBlanc A de M. Inhibition of growth and metastasis of breast cancer in mice by milk fermented with lactobacillus casei CRL 431. J Immunother. 2015;38(5):185-96. doi: 10.1097/CJI.0000000000000079.
39. So SS, Wan ML, El-Nezami H. Probiotics-mediated suppression of cancer. Curr Opin Oncol. 2017;29(1):62-72. doi: 10.1097/CCO.0000000000000342.
40. Zanello G, Berri M, Dupont J, Sizaret P-Y, d'Inca R, Salmon H. Saccharomyces cerevisiae modulates immune gene expressions and inhibits ETEC-mediated ERK1/2 and p38 signaling pathways in intestinal epithelial cells. PloS One. 2011;6(4):18573. doi: 10.1371/journal.pone.0018573.
41. Goto Y, Uematsu S, Kiyono H. Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation. Nat Immunol. 2016;17:1244-51. doi: 10.1038/ni.3587.
42. Kanauchi O, Andoh A, AbuBakar S, Yamamoto N. Probiotics and paraprobiotics in viral

infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems. Curr Pharm Des. 2018;24(6):710-7. doi: 10.2174/1381612824666180116163411.
43. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio S-P, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. Nat Rev Immunol. 2016;16(3):135-48. doi: 10.1038/nri.2015.17.
44. Wieers G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy J-M, Dequenne I, et al. How probiotics affect the microbiota. Front Cell Infect Microbiol. 2020;9:454. doi: 10.3389/fcimb.2019.00454.
45. Li J, Sung CY, Lee, Ni Y, Pihlajamäki J, Panagiotou G, et al. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(9):1306-15. doi: 10.1073/pnas.1518189113.
46. Foligne B, Parayre S, Cheddani R, Famelart M-H, Madec M-N, Plé C, et al. Immunomodulation properties of multi-species fermented milks. Food Microbiol. 2016;53(Pt A):60-9. doi: 10.1016/j.fm.2015.04.002.
47. Sheikhi A, Giti H, Heibor MR, Jafarzadeh A, Shakerian M, Baharifar N, et al. Lactobacilus delbrueckii subsp. Bulgaricus modulates the secretion of Th1/Th2 and Treg cell-related Cytokines by PBMCs from patients with atopic dermatitis. Drug Res (Stuttg). 2017;67:724-9. doi: 10.1055/s-0043-117612.
48. Lemme-Dumit JM, Polti MA, Perdigón G, Galdeano CM. Probiotic bacteria cell walls stimulate the activity of the intestinal epithelial cells and macrophage functionality. Benef Microbes 2018;9(1):153-64. doi: 10.3920/BM2016.0220.
49. Sichetti M, De Marco S, Pagiotti R, Traina G, Pietrella D. Anti-inflammatory effect of multistrain probiotic formulation (L. rhamnosus, B. lactis, and B. longum). Nutrition 2018;53:95-102. doi: 10.1016/j.nut.2018.02.005.
50. Jiang K, Cao S, Cui JZ, Matsubara JA. Immuno-modulatory effect of IFN-gamma in AMD and its role as a possible target for therapy. J Clin Exp Ophthalmol. 2013;2:71-6. doi: 10.4172/2155-9570-S2-007.
51. Velez EM, Maldonado GC, Carmuega E, et al. Probiotic fermented milk consumption modulates the allergic process induced by ovoalbumin in mice. Br J Nutr. 2015;114(4):566-76. doi: 10.1017/S0007114515001981.
52. Davidson LE, Fiorino AM, Snydman DR, Hibberd PL. Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2011;65(4):501-7. doi: 10.1038/ejcn.2010.289.
53. Moeini H, Rahim RA, Omar AR, Shafee N, Yusoff K. Lactobacillus acidophilus as a live vehicle for oral immunization against chicken anemia virus. Appl Microbiol Biotechnol. 2011;90(1):77-88. doi: 10.1007/s00253-010-3050-0.
54. Tapiovaara L, Pitkaranta A, Korpela R. Probiotics and the upper respiratory tract-a review. Pediatric Infect Dis. 2016;1(2573-0282):100019. doi: 10.21767/2573-0282.100019.
55. Gonzalez-Ochoa G, Flores-Mendoza LK, Icedo-Garcia R, Gomez-Flores R, Tamez-Guerra P. Modulation of rotavirus severe gastroenteritis by the combination of probiotics and prebiotics. Arch Microbiol. 2017;199(7):953-61. doi: 10.1007/s00203-017-1400-3.
56. Mirzaei R, Attar A, Papizadeh S, Jeda AS, Hosseini-Fard SR, Jamasbi Eet, et al. The emerging role of probiotics as a mitigation strategy against coronavirus disease 2019 (COVID-19). Arch Virol. 2021;166(7):1819-40. doi: 10.1007/s00705-021-05036-8.
57. Ma W-T, Pang M, Fan Q-L, Chen D-K. The commensal microbiota and viral infection: a comprehensive review. Front Immunol. 2019;10:1551. doi: 10.3389/fimmu.2019.01551.
58. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. Nutrients. 2017;9(9):1021. doi: 10.3390/nu9091021.
59. Wong SH, Lui RN. Covid-19 and the digestive system. J Gastroenterol Hepatol. 2020;35(5):744-748. doi: 10.1111/jgh.15047.
60. Morais AH, Passos TS, Maciel BL, da Silva-Maia JK. Can probiotics and diet promote beneficial immune modulation and purine control in coronavirus infection? Nutr. 2020;12(6):1737. doi: 10.3390/nu12061737.
61. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. J Zhejiang University (medical science). 2020;49(1): 147-57. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
62. Feng Z, Wang Y, Qi W. The small intestine, an underestimated site of SARS-CoV-2 infection: from red queen effect to probiotics. Microbiol. 2020:2020030161. doi: 10.20944/preprints202003.0161.v1.
63. D'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinacchio C, Alessandri F, et al. Challenges in the management of SARS-CoV2 infection: the role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. Front Med. 2020;7:389. doi: 10.3389/fmed.2020.00389.
64. Mentella MC, Scaldaferri F, Gasbarrini A, Miggiano GAD. The Role of Nutrition in the COVID-19 Pandemic. Nutr. 2021;13(4):1093. doi: 10.3390/nu1 3041093.
65. Peng J, Zhang M, Yao G, Kwok LY, Zhang W. Probiotics as Adjunctive Treatment for Patients Contracted COVID-19: Current Understanding and Future Needs. Front Nutr. 2021;8:669808. doi: 10.3389/fnut.2021.669808.
66. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. Int J Environ Res Public Health. 2014;11(5):4745-67. doi: 10.3390/ijerph110504745.
67. Maldonado GC, Novotny NI, Perdigon G. Malnutrition: role of the diet on the microbiota and in the functioning of the gut immune system. SM J Public Health Epidemiol. 2016;2:1023-9.
68. Liu M, Zhong Y, Chen J, Liu Y, Tang C, Wang X, et al. Oral immunization of mice with a multivalent therapeutic subunit vaccine protects against Helicobacter pylori infection. Vaccine.2020;38(14):3031-41. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.036.
69. Mustafa AD, Kalyanasundram J, Sabidi S, Song AA-L, Abdullah M, Rahim RA, et al. Proof of concept in utilizing in-trans surface display system of Lactobacillus plantarum as mucosal tuberculosis vaccine via oral administration in mice. BMC Biotechnol. 2018;18(1):63. doi: 10.1186/s12896-018-0461-y.
70. Wang S, Geng N, Zhou D, Qu Y, Shi M, Xu Y, et al. Oral immunization of chickens with recombinant Lactobacillus plantarum vaccine against early ALV-J infection. Front Immunol 2019;10:2299. doi: 10.3389/fimmu.2019.02299.
71. Wang M, Fu T, Hao J, Li L, Tian M, Jin N, et al. A recombinant Lactobacillus plantarum strain expressing the spike protein of SARS-CoV-2. Int J Biol Macromolecules. 2020;160:736-40. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.239.
72. Bozkurt HS, Quigley EM. Bifidobacteria and mucosal-associated invariant T (MAIT) cells: a new approach to colorectal cancer prevention? Gastrointestinal Dis. 2019;1(2):266-72. doi: 10.3390/gidisord1020022.
73. Kim SR, Kim HJ, Im Kim D, Lee KB, Park HJ, Jeong JS, et al. Blockade of interplay between IL-17A and endoplasmic reticulum stress attenuates LPS-induced lung injury. Theranostics. 2015;5(12):1343. doi: 10.7150/thno.11685.
74. Schiavi E, Gleinser M, Molloy E, Groeger D, Frei R, Ferstl R, et al. The surface-associated exopolysaccharide of Bifidobacterium longum 35624 plays an essential role in dampening host proinflammatory responses and repressing local TH17 responses. Appl Environ Microbiol. 2016;82(24):7185-96. doi: 10.1128/AEM. 2238-16.
75. Weiss G, Jespersen L. Transcriptional analysis of genes associated with stress and adhesion in Lactobacillus acidophilus NCFM during the passage through an in vitro gastrointestinal tract model. J Mol Microbiol Biotechnol. 2010;18(4):206-14. doi: 10.1159/000316421.
76. Mohamadzadeh M, Pfeiler EA, Brown JB, Zadeh M, Gramarossa M, Managlia E, et al. Regulation of induced colonic inflammation by Lactobacillus acidophilus deficient in lipoteichoic acid. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108 (Suppl. 1):4623-30. doi: 10.1073/pnas.1005066107.
77. Weiss G, Rasmussen S, Zeuthen LH, Jarmer H, Jespersen L, et al. Lactobacillus acidophilus induces virus immune defence genes in murine dendritic cells by a Toll-like receptor-2-dependent mechanism. Immunol. 2010;131(2):268-81. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03301.x.
78. Klotz C, Goh YJ, O'Flaherty S, Barrangou R. S-layer associated proteins contribute to the adhesive and immunomodulatory properties of Lactobacillus acidophilus NCFM. BMC Microbiol. 2020;20(1):248. 10.1186/s12866-020-01908-2.
79. Johnson BR, O'Flaherty S, Goh YJ, Carroll I, Barrangou R, Klaenhammer TR. The S-layer Associated Serine Protease Homolog PrtX Impacts Cell Surface-Mediated Microbe-Host Interactions of Lactobacillus acidophilus NCFM. Front Microbiol. 2017;8:1185. doi: 10.3389/fmicb.2017.01185.
80. Douglas GL, Klaenhammer TR. Directed chromosomal integration and expression of the reporter gene gusA3 in Lactobacillus acidophilus NCFM. Appl Environ Microbiol. 2011;77(20):7365-71. doi: 10.1128/AEM.06028-11.
81. West NP, Horn PL, Pyne DB, Gebski VJ, Lahtinen SJ, Fricker PA, et al. Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals. Clin Nutr. 2014;33(4):581-7. doi: 10.1016/j.clnu.2013.10.002.
82. DeMuri GP, Lehtoranta LM, Eickhoff JC, Lehtinen MJ, Wald ER. Ex vivo peripheral blood mononuclear cell response to R848 in children after supplementation with the probiotic Lactobacillus acidophilus NCFM/Bifidobacterium lactis Bi-07. Benef Microbes. 2021;12(1):85-93. doi: 10.3920/BM2020.0068.
83. Ryan JJ, Patno NM. Short-Term Tolerability, Safety, and Gut Microbial Composition Responses to a Multi-Strain Probiotic Supplement: An Open-Label Study in Healthy Adults. Integr Med (Encinitas). 2021;20(1):24-34.
84. Morovic W, Roper JM, Smith AB, Mukerji P, Stahl B, Rae JC, et al. Safety evaluation of HOWARU() Restore (Lactobacillus acidophilus NCFM, Lactobacillus paracasei Lpc-37, Bifidobacterium animalis subsp. lactis BI-04 and B. lactis Bi-07) for antibiotic resistance, genomic risk factors, and acute toxicity. Food Chem Toxicol. 2017;110:316-24. doi: 10.1016/j.fct.2017.10.037.
85. Ouwehand AC, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. World J Gastroenterol. 2009;15(26):3261-8. doi: 10.3748/wjg.15.3261.
86. Ramos MRZ, De Oliveira CL, Wagner NRF, Felicidade I, Da Cruz MR, Taconeli C, et al. Effects of Lactobacillus acidophilus NCFM and Bifidobacterium lactis Bi-07 Supplementation on Nutritional and Metabolic Parameters in the Early Postoperative Period after Rouxen-Y Gastric Bypass: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Obes Surg. 2021;31(5):2105-14. doi: 10.1007/s11695-021-05222-2.
87. Lyra A, Hillila M, Huttunen T, Mannikko S, Taalikka M, Tennila J, et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. World J Gastroenterol. 2016;22(48):10631-10642. doi: 10.3748/wjg.v 22.i48.10631.
88. Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, Granlund L, Rautonen N, Salminen Set al. Probiotic cheese containing Lactobacillus rhamnosus HN001 and Lactobacillus acidophilus NCFM modifies subpopulations of fecal lactobacilli and Clostridium difficile in the elderly. Age (Dordr). 2012;34(1):133-43. doi: 10.1007/s11357-011-9208-6.
89. Airaksinen K, Yeung N, Lyra A, Lahtinen SJ, Huttunen T, Shanahan F, et al. The effect of a probiotic blend on gastrointestinal symptoms in constipated patients: a double blind, randomised, placebo controlled 2-week trial. Benef Microbes. 2019;10(6):617-27. doi: 10.3920/BM2018.0163.
90. Magro DO, De Oliveira LM, Bernasconi I, Ruela MS, Credidio L, Barcelos I, et al. Effect of yogurt containing polydextrose, Lactobacillus acidophilus NCFM and Bifidobacterium lactis HN019: a randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. Nutr J. 2014;13:75. doi: 10.1186/1475-2891-13-75.
91. Azagra-Boronat I, Massot-Cladera M, Knipping K, Garssen J, Ben Amor K, Knol J, et al Strain-Specific Probiotic Properties of Bifidobact eria and Lactobacilli for the Prevention of Diarrhea Caused by Rotavirus in a Preclinical Model. Nutr. 2020;12(2):498. doi: 10.3390/nu12020498.
92. Forssten SD, Roytio H, Hibberd AA, Ouwehand AC. The effect of polydextrose and probiotic lactobacilli in a Clostridium difficile-infected human colonic model. Microb Ecol Health Dis. 2015;26:27988. doi: 10.3402/mehd.v26. 27988.
93. Hibberd AA, Lyra A, Ouwehand AC, Rolny P, Lindegren H, Cedg rd L, et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. BMJ Open Gastroenterol. 2017;4(1):e000145. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000145.
94. Bjorklund M, Ouwehand AC, Forssten SD, Nikkila J, Tiihonen K, Rautonen N, et al. Gut microbiota of healthy elderly NSAID users is selectively modified with the administration of Lactobacillus acidophilus NCFM and lactitol. Age (Dordr). 2012;34(4):987-99. doi: 10.1007/s11357-011-9294-5.
95. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, Cheryl R, Ouwehand AC. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. Pediatrics. 2009;124(2):e172-9. doi: 10.1542/peds.2008-2666.

Стаття надійшла до редакції 01.09.2021. – Дата першого рішення 07.09.2021. – Стаття подана до друку 26.10.2021