

УДК 579.852.11+616.33

А.В. Путніков¹, М.П. Рудик¹, В.В. Позур¹, Т.М. Фурзікова¹,
А.М. Остапчук², Г.М. Толстанова¹, Л.М. Сківка¹

¹ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка,
просп. Академіка Глушкова, 2, Київ, 03022, Україна, тел.: +38 (044) 521 35 98,
e-mail: steling@bigmir.net;

²Інститут мікробіології і вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України,
вул. Академіка Заболотного, 154, Київ, 03680, Україна

ВПЛИВ МУЛЬТИПРОБІОТИКА «СИМБІТЕР АЦИДОФІЛЬНИЙ» НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ ЩУРІВ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ АНТИБІОТИКА ЦЕФТРИАКСОНУ

Мета роботи. Дослідити вплив пробіотичного препарату «Симбітер ацидофільний», застосованого на тлі введення антибіотика цефтриаксону на функціональну активність перитонеальних макрофагів щурів лінії Wistar. **Методи.** Метаболічний статус та функціональну поляризацію перитонеальних макрофагів характеризували за адгезією до культурального пластику, спонтанним і стимульованим кисеньзалежним метаболізмом, аргіназною активністю та продукцією NO. **Результати.** Курсове введення препарату «Симбітер ацидофільний» на тлі введення антибіотика цефтриаксону, так само як і курсове введення обох препаратів самостійно, супроводжувалося стимуляцією кисеньзалежного метаболізму макрофагів, а також посиленням метаболізму аргініна за M1-фенотипом, що у сукупності вказує на прозапальну поляризацію активованих мононуклеарних фагоцитів. **Висновок.** Застосування препарату «Симбітер ацидофільний» на тлі курсового введення антибіотика сприяє формуванню нейтрального балансу метаболізму аргініна перитонеальними макрофагами, що може розглядатися як ознака гальмування запального процесу, викликаного тривалим застосуванням антибіотика.

Ключові слова: пробіотик, антибіотик, перитонеальні макрофаги, кисеньзалежний метаболізм, метаболізм аргініна.

Структурні та кількісні зміни кишкової мікробіоти, що виникають внаслідок застосування антибіотиків, можуть бути причиною змін у функціонуванні імунної системи. При цьому спостерігається порушення фагоцитозу макрофагів, кількості Т-л, рівнів ІЛ-2, ІЛ-3, ГМ-КСФ. Виявлено позитивну кореляційну залежність між зменшенням кількості біфідобактерій у кишечнику і зниженням імунологічної реактивності [8]. Хронічні запальні процеси у шлунково-кишковому тракті, можуть призводити до утворення злоякісних

© А.В. Путніков, М.П. Рудик, В.В. Позур, Т.М. Фурзікова, А.М. Остапчук, Г.М. Толстанова, Л.М. Сківка, 2014



пухлин, що асоційовані з підвищеною продукцією цитокінів родини ІЛ-6, у цьому компартменті [13].

При лікуванні інфекцій та асоційованих із прийомом антибіотиків діарей у дорослих та алергій у дітей клінічно доведена ефективність деяких пробіотиків. Однак, механізм таких ефектів залишається досі не з'ясованим. Щоденний прийом деяких препаратів пробіотиків попереджає розвиток та послаблює прояви виразкових колітів і хвороби Крона – захворювань запальної етіології. Комбінований прийом *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii* та застосування *Escherichia coli Nissle* асоціюється з ремісією хронічних запальних хвороб кишечника та послабленням перебігу гострих виразкових колітів [4]. Деякі експериментальні дані свідчать, що про- та пребіотики дуже ефективні в зниженні хронічних запальних процесів, таких як запальні кишкові захворювання та ожиріння [6].

Позитивний ефект пробіотиків на перебіг таких захворювань пов'язують із їх імуномодуляторними властивостями на місцевому та системному рівнях, а саме впливом на антитілоутворення та рівень циркулюючих імунних комплексів, клітинну ланку імунної системи (популяційний склад Т-лімфоцитів, фагоцитарну активність нейтрофілів та макрофагів). Також відомо, що після перорального прийому пробіотиків зростає продукція протизапальних цитокінів (ІЛ-10) та підвищується кількість Т-регуляторних клітин [10]. Деякі дані вказують на те, що окремі штами *Bifidobacterium* проявляють протизапальну дію, пригнічують продукцію NO та ФНП макрофагами. [7].

Метою роботи було дослідити вплив пробіотичного препарату «Симбітер ацидофільний», застосованого на тлі введення антибіотика цефтріаксону на функціональну активність перитонеальних макрофагів щурів лінії Wistar.

Матеріали та методи

В експерименті були використані самці щурів лінії Wistar ($m = 180-230$ г), яких утримували в стандартних умовах віварію ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (12:12 цикл день: ніч, $T_{сер} = 21^{\circ}\text{C}$). Тварини були розподілені на 4 групи: I – контроль (щурам щоденно вводили внутрішньом'язово (в/м) 0,1 мл води для ін'єкцій, а через 4 год – 1 мл води для ін'єкцій, перорально (*per os*)), $n = 8$; II – щурам щоденно протягом 14 діб вводили в/м 0,1 мл води для ін'єкцій, а через 4 год – 0,16 мл/кг «Симбітер ацидофільний» *per os*, $n = 8$; III – щурам щоденно протягом 14 діб вводили внутрішньом'язово 50 мг/кг цефтріаксону (ВАТ «Київмедпрепарат», Україна), розведеного у воді для ін'єкцій (сумарна доза складала 700 мг/кг), а через 4 год, вводили *per os* 1 мл води для ін'єкцій, $n = 8$; IV – щурам щоденно протягом 14 діб вводили в/м 50 мг/кг цефтріаксону, а через 4 год, вводили *per os* 0,16 мл/кг «Симбітер ацидофільний», $n = 8$.

«Симбітер ацидофільний» (SYMBITER® ACIDOPHILUS, ТОВ «Пролісок», Україна) містить живі клітини пробіотичних мікроорганізмів, КУО/мл:



лактобацили і лактококи – $1,0 \times 10^9$, біфідобактерії – $1,0 \times 10^8$, пропіоновокислі бактерії – $3,0 \times 10^7$, оцтовокислі бактерії – $1,0 \times 10^5$ [1].

Перитонеальні макрофаги (ПМФ), що адгезують до пластику, були отримані із перитонеального ексудату згідно методики Zhang X. et al. [15]. Для цього 2×10^6 клітин у розчині Хенкса вносили у пластикові чашки Петрі (діаметром 3 см), інкубували упродовж 30 хв при 37°C та 5% CO_2 . Клітини, що не адгезували, видаляли та підраховували. Кисеньзалежний метаболізм ПМФ визначали в НСТ-тесті, котрий проводили згідно методики Передерій В.Г. із співав. [2]. Як стимулятор «кисневого вибуху» та продукції нітритів використовували зимозан (Sigma-Aldrich, США) у концентрації 3мг/мл. Оцінку аргіназної активності мононуклеарних фагоцитів проводили стандартним методом за визначенням концентрації сечовини [9]. Для характеристики продукції NO ПМФ визначали рівень продукції ними нітритів у реакції Гріса [9]. Рівень нітритів, визначений з використанням екстраполяції значень екстинції на калібрувальну криву, представляли з розрахунку на 10^6 живих клітин [9].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Дані представлені у вигляді $M \pm m$, n – кількість тварин у групі. Статистично значущою різницею для всіх показників вважали значення $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Метаболічний статус та функціональну поляризацію макрофагів характеризували за адгезією до культурального пластику, спонтанним і стимульованим кисеньзалежним метаболізмом, аргіназною активністю та продукцією NO. Адгезія до культурального пластику є однією із властивостей макрофагів, котра характеризує їх адгезивну активність. Вважається, що 90 % клітин адгезованої фракції, отриманої з перитонеальної порожнини, складають макрофаги [15].

Як показали результати досліджень (рис. 1), у контрольних тварин відносна кількість адгезованих клітин становила 24%. У щурів дослідних груп показники характеризувалися значною індивідуальною варіабельністю. У тварин, які отримували курс введення «Симбітер ацидофільний», спостерігалася тенденція до збільшення (у 1,6 разу) відносної кількості адгезованих клітин у порівнянні з показниками в групі інтактних тварин. Ймовірною причиною збільшення відносної кількості адгезивних клітин у перитонеальному ексудаті може бути здатність бактеріальних антигенів, що входять до складу препарату «Симбітер ацидофільний», спричиняти міграцію (рекрутинг) макрофагів і/або підвищувати рівень їх адгезивної активності [12]. Застосування цефтріаксону призводило до незначного зменшення числа адгезованих клітин у перитонеальному ексудаті у порівнянні з інтактим контролем, що може бути пояснено імуноксичною дією антибіотика [5] і/або його негативним впливом на адгезивну активність мононуклеарних фагоцитів [11]. При комбінованому застосуванні цефтріаксону та «Симбітер ацидофільний», кількість адгезованих клітин у перитонеальній порожнині була порівняною із відповідними значеннями у тварин, що отримували цефтріаксон.



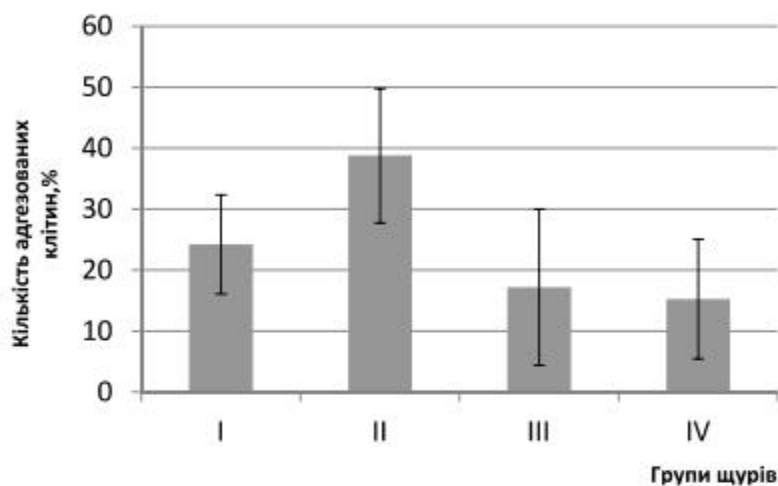


Рис. 1. Вплив пробіотика «Симбітер ацидофільний» на відносну кількість адгезованих клітин у перитонеальній порожнині щурів на тлі введення цефтріаксону

I – контрольні щури (n = 8); II – щури, які отримували «Симбітер ацидофільний» (n = 8), III – щури, яким вводили цефтріаксон (n = 8), IV – щури, яким вводили цефтріаксон та «Симбітер ацидофільний» (n = 8).

Fig. 1. Effect of the probiotic «Symbiter acidophilic» on the relative amount of adherent cells in peritoneal cavity of rats under the course of ceftriaxone injections

I – control rats (n = 8); II – rats which received «Symbiter acidophilic» (n = 8); III – rats which were injected with ceftriaxone (n = 8); IV – rats which received «Symbiter acidophilic» and ceftriaxone.

Функціональний стан фагоцитів традиційно характеризують за декількома показниками: активовані чи в стані спокою (у порівнянні з контролем), наявність функціонального резерву (відповіді на додаткову стимуляцію *in vitro*), а також за спрямованістю активації. Активація фагоцитів супроводжується значними морфологічними, біохімічними та біофізичними їх перебудовами. Найбільш яскравим функціональним проявом взаємодії фагоцитів з модуляторними чинниками є формування так званого «кисневого вибуху», зумовленого активацією НАДФН-залежної оксидази та ферментів гексозомонофосфатного шунту з утворенням як внутрішньоклітинних, так і позаклітинних реактивних форм кисню. Тому традиційно стан функціональної активації фагоцитів характеризують саме за їх кисеньзалежним метаболізмом. За результатами наших досліджень (рис. 2), стимуляція *in vitro* перитонеальних макрофагів інтактних тварин зимозаном викликала посилення їх метаболічної активності на 68%, що свідчить про наявність функціонального резерву і перебування клітин у нейтральному (неактивованому) стані. Курс пероральних введень «Симбітеру ацидофільного» щурам спричиняв активацію кисеньзалежного метаболізму перитонеальних макрофагів. У пробах клітин тварин цієї групи показники спонтанного кисневого вибуху перевищували такі у контрольних інтактних тварин на 40%.

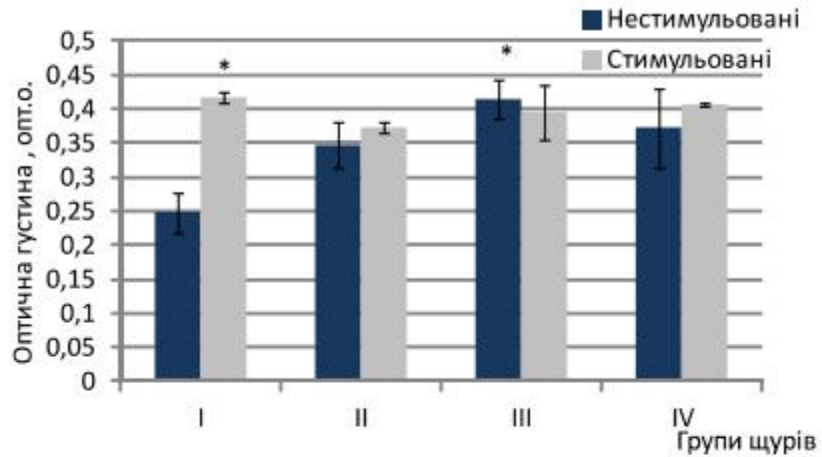


Рис. 2. Вплив пробіотика «Симбітер ацидофільний» на кисеньзалежний метаболізм перитонеальних макрофагів у щурів на тлі введення цефтріаксону

I – контрольні щури (n = 8); II – щури, які отримували «Симбітер ацидофільний» (n = 8), III – щури, яким вводили цефтріаксон (n = 8), IV – щури, яким вводили цефтріаксон та «Симбітер ацидофільний» (n = 8).

Примітка: * – $p \leq 0,05$, у порівнянні з показниками нестимульованих клітин у щурів контрольної групи.

Fig. 2. Effect of the probiotic «Symbiter acidophilic» on rat macrophage oxidative metabolism under the course of ceftriaxone injections

I – control rats (n = 8); II – rats which received «Symbiter acidophilic» (n = 8); III – rats which were injected with ceftriaxone (n = 8); IV – rats that received «Symbiter acidophilic» and ceftriaxone.

Note: * – $p \leq 0,05$ compared with the values of the non-stimulated cells from control rats.

Додаткова стимуляція зимозаном викликала незначне (статистично недостовірне) посилення метаболічної активності. Введення цефтріаксону також спричиняло достовірне збільшення показників спонтанного кисеньзалежного метаболізму фагоцитів щурів на 67% порівняно з аналогічними показниками контролю. Додавання зимозану *in vitro* не викликало стимулювання їх функціональної активності у порівнянні з необробленими клітинами, що вказує на відсутність функціонального резерву клітин, зумовлену перебуванням в активному стані. Введення препарату «Симбітер ацидофільний» на тлі курсового введення антибіотика також супроводжувалося активацією кисеньзалежного метаболізму перитонеальних макрофагів, але рівень цих змін був нижчим порівняно з групою, що отримували цефтріаксон. Реакція клітин у тварин цієї групи на додаткову стимуляцію зимозаном *in vitro* характеризувалася появою функціонального резерву.

Посилення продукції реактивних форм кисню перитонеальними макрофагами у дослідних тварин свідчить про те, що усі застосовані чинники викликають активацію метаболізму цих клітин. Але отримані результати не дають відповіді на питання про спрямованість такої активації.

Згідно із сучасними уявленнями, макрофаги за функціональною активністю поділяють на дві субпопуляції. На початкових стадіях розвитку запалення



вони продукують реактивні форми кисню, прозапальні цитокіни та хемокіни, і розглядаються як «класично активовані» або «кілерні» макрофаги M1. На пізніх стадіях запального процесу ця субпопуляція змінює фенотип на M2 «альтернативно активовані» макрофаги. Їх функція полягає в очищенні від дебрису, активації ангиогенезу та регенеративних процесів [3]. У відповідь на запальні стимули M1-макрофаги продукують індукцибельну синтетазу оксиду азоту (iNOS), яка використовує L-аргінін як субстрат для утворення оксиду азоту (NO). M2-макрофаги конститутивно продукують фермент аргіназу I, яка конкурентно зв'язує L-аргінін, запобігаючи його взаємодії з iNOS, для синтезу орнітину та сечовини. Тому для характеристики функціональної поляризації макрофагів комплексно досліджують показники аргіназної активності цих клітин та концентрацію NO в середовищі їх культивування [14].

Курсове введення пробіотика, антибіотика та одночасне застосування обох препаратів призводило до зниження активності аргінази у дослідних тварин на 22%, 36% та 30%, відповідно, порівняно із значенням для нестимульованих клітин тварин контрольної групи (рис. 3).

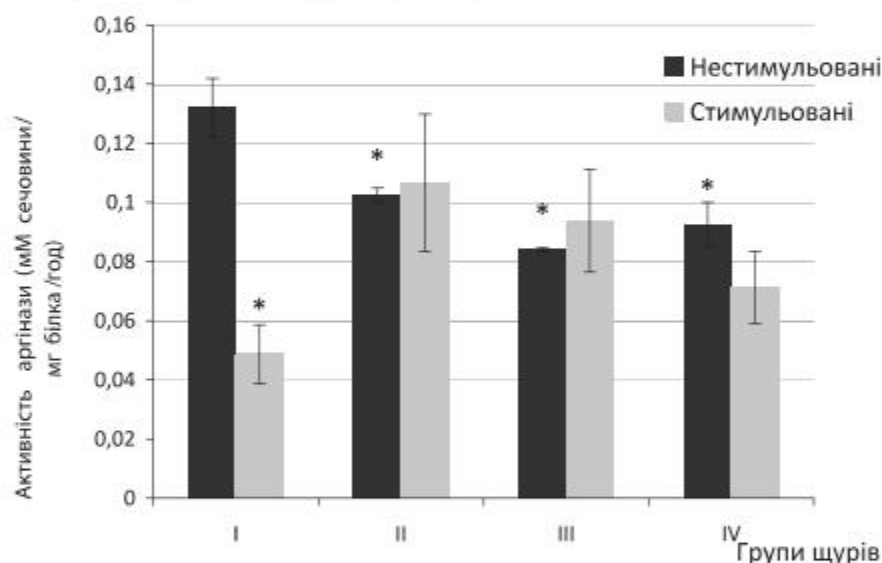


Рис. 3. Вплив пробіотика «Симбітер ацидофільний» на аргіназну активність перитонеальних макрофагів у щурів на тлі введення цефтріаксону

I – контрольні щури (n = 8); II – щури, які отримували «Симбітер ацидофільний» (n = 8), III – щури, яким вводили цефтріаксон (n = 8), IV – щури, яким вводили цефтріаксон та «Симбітер ацидофільний» (n = 8).

Примітка: * – $p \leq 0,05$, у порівнянні з показниками нестимульованих клітин у щурів контрольної групи.

Fig. 3. Effect of the probiotic «Symbiter acidophilic» on arginase activity of rat peritoneal macrophages under the course of ceftriaxone injections

I – control rats (n = 8); II – rats which received «Symbiter acidophilic» (n = 8); III – rats which were injected with ceftriaxone (n = 8); IV – rats which received «Symbiter acidophilic» and ceftriaxone.

Note: * – $p \leq 0,05$ compared with the values of the non-stimulated cells from control rats.



Натомість, продукція NO у тварин усіх дослідних груп була достовірно вищою за аналогічний показник щурів контрольної групи (рис. 4). Отримані результати вказують на прозапальну поляризацію фагоцитів дослідних тварин. Однак, у тварин різних дослідних груп ми спостерігали різний характер змін аргіназної активності та продукції NO у відповідь на додаткову стимуляцію *in vitro* прозапальним чинником – зимозаном. У контрольних тварин додавання зимозану викликало статистично вірогідне зниження аргіназної активності з одночасним достовірним посиленням продукції NO, що вказує на нейтральний баланс метаболізму аргініну у цих клітин.

У тварин, що отримували «Симбітер ацидофільний», аргіназна активність перитонеальних макрофагів була знижена порівняно з такою у інтактних тварин на 22%. Додаткова стимуляція зимозаном не викликала змін метаболізму аргініну, як опосередкованого аргіназою, так і опосередкованого iNOS.

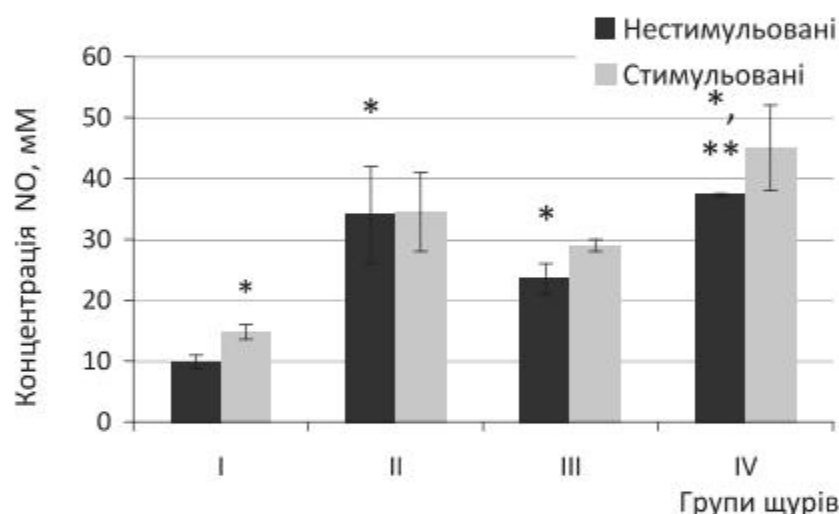


Рис. 4. Вплив пробіотика «Симбітер ацидофільний» на продукцію оксиду азоту перитонеальними макрофагами у щурів на тлі введення цефтріаксону

I – контрольні щури (n = 8); II – щури, які отримували «Симбітер ацидофільний» (n = 8), III – щури, яким вводили цефтріаксон (n = 8), IV – щури, яким вводили цефтріаксон та «Симбітер ацидофільний» (n = 8).

Примітка: * – $p \leq 0,05$, у порівнянні з показниками нестимульованих клітин у щурів контрольної групи, ** – $p \leq 0,05$, у порівнянні з показниками нестимульованих клітин у щурів III групи.

Fig. 4 Effect of the probiotic «Symbiter acidophilic» on NO production by rat peritoneal macrophages under the course of ceftriaxone injections

I – control rats (n = 8); II – rats which received «Symbiter acidophilic» (n = 8); III – rats which were injected with ceftriaxone (n = 8); IV – rats which received «Symbiter acidophilic» and ceftriaxone.

Notes: * – $p \leq 0,05$ compared with the values of the non-stimulated cells from control rats; ** – $p \leq 0,05$ compared with the values of the non-stimulated cells from rats of the III group.



У групі тварин, яким вводили цефтріаксон, спонтанний рівень аргіназної активності перитонеальних фагоцитів був на 36% меншим, ніж у інтактних тварин. Тоді як, синтез NO в перитонеальних макрофагах цієї групи щурів перевищував показники контролю в 2,3 разу. Додаткова стимуляція зимозаном не впливала на утилізацію аргініну аргіназою і викликала незначне (статистично недостовірне) посилення продукції нітритів.

Після курсу комбінованої терапії цефтріаксону з препаратом «Симбітер ацидофільний» спостерігали зниження ефективності метаболізму аргініну (перетворення до кінцевого продукту – сечовини), подібне до такого в інших дослідних групах, і збільшення синтезу NO, як у тварин, яким здійснювали окреме введення пробіотика. Однак, обробка перитонеальних макрофагів щурів, що зазнали комбінованого впливу обох препаратів, зимозаном *in vitro* спричиняла зниження аргіназної активності цих клітин з одночасним посиленням продукції NO. Ці зміни були аналогічні до таких у контрольних тварин. Слід зазначити, що зміни аргіназної активності та продукції NO перитонеальними макрофагами тварин цієї дослідної групи характеризувалися значною індивідуальною варіабельністю.

Таким чином, курсове введення пробіотичного препарату «Симбітер ацидофільний» на тлі введення антибіотика цефтріаксону, так само як і курсове введення обох препаратів самотійно, супроводжувалося активацією кисень-залежного метаболізму макрофагів, а також активацією метаболізму аргініну з поляризацією до M1-фенотипу, що у сукупності вказує на прозапальну поляризацію активованих мононуклеарних фагоцитів під впливом зазначених чинників. Однак, аналіз реакції перитонеальних макрофагів тварин дослідних груп на додаткову стимуляцію прозапальним чинником *in vitro* виявив, що зміни у метаболізмі аргініну макрофагів у тварин, які отримали «Симбітер ацидофільний» на тлі курсового введення антибіотика, подібні до таких, зареєстрованих у контрольних тварин. Незважаючи на те, що зазначені зміни перебували на межі достовірності, отримані результати свідчать на користь того, що застосування мультипробіотичного перпарату «Симбітер ацидофільний» на тлі курсового введення антибіотика сприяє формуванню нейтрального балансу метаболізму аргініну перитонеальними макрофагами і може розглядатися як ознака гальмування запального процесу, що викликаний тривалим застосуванням антибіотика. Ймовірною причиною зазначеного явища може бути поповнення популяції клітин перитонеального ексудату функціонально нейтральними моноцитами, що циркулюють рекрутованими антигенами бактерій нормобіоти у складі пробіотичного препарату.

А.В. Путников¹, М.П. Рудик¹, В.В. Позур¹, Т.М. Фурзикова¹,
А.Н. Остапчук², А.Н. Толстанова¹, Л.М. Сківка¹

¹УНЦ «Институт биологии» Киевского национального университета имени Тараса Шевченко,
просп. Академика Глушкова, 2, Киев, 03022, Украина,
тел.: +38 (044) 521 35 98, e-mail: steling@bigmir.net;

²Институт микробиологии и вирусологии имени Д.К. Заболотного НАН Украины,
ул. Академика Заболотного, 154, Киев, 03680, Украина

ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИПРОБИОТИКА «СИМБИТЕР АЦИДОФИЛЬНЫЙ» НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ АНТИБИОТИКА ЦЕФТРИАКСОНА

Реферат

Цель работы. Исследовать влияние пробиотического препарата «Симбитер ацидофильный», примененного на фоне курсового введения антибиотика цефтриаксона, на функциональную активность перитонеальных макрофагов крыс линии Wistar. **Методы.** Метаболический статус и функциональную поляризацию перитонеальных макрофагов характеризовали по адгезии к культуральному пластику, спонтанному и стимулированному кислородзависимому метаболизму, аргиназной активности и продукции NO. **Результаты.** Курсовое введение препарата «Симбитер ацидофильный» на фоне введения антибиотика цефтриаксона, так же как и курсовое введение обоих препаратов отдельно, сопровождалось стимуляцией кислородзависимого метаболизма макрофагов, а также усилением метаболизма аргинина по M1-фенотипу, что в совокупности указывает на провоспалительную поляризацию активированных мононуклеарных фагоцитов. **Вывод.** Применение препарата «Симбитер ацидофильный» на фоне курсового введения антибиотика способствовало формированию нейтрального баланса метаболизма аргинина перитонеальными макрофагами, что может рассматриваться как признак торможения воспалительного процесса, вызванного длительным использованием антибиотика.

Ключевые слова: пробиотик, антибиотик, перитонеальные макрофаги, кислородзависимый метаболизм, метаболизм аргинина.



A.V. Putnikov¹, M.P. Rudyk¹, V.V. Pozur¹, T.M. Furzikova¹,
A.M. Ostapchuk², G.M. Tolstanova¹, L.M. Skivka¹

¹ESC «Institute of Biology» Kyiv National Taras Shevchenko University,
2, Hlushkova Ave., Kyiv, 03022, Ukraine

²Zabolotny Institute of Microbiology and Virology NASU,
154, Acad. Zabolotny Str., Kyiv, 03680, Ukraine

EFFECT OF MULTIPROBIOTIC «SYMBITER ACIDOPHILIC» USED AGAINST THE BACKGROUND OF THE COURSE OF INJECTIONS OF CEFTRIAXONE ANTIBIOTIC ON PERITONEAL MACROPHAGE FUNCTIONAL ACTIVITY IN RAT

Summary

The aim of the work was to investigate the effect of probiotic preparation "Symbiter acidophilic" used against the background of the course of injection of ceftriaxone antibiotic on macrophage functional activity in Wistar rats. **Methods.** Metabolic state and functional polarization of peritoneal macrophages were characterized by measurement of their adhesion to the cultural plastic, spontaneous and stimulated oxidative metabolism, arginase activity and NO production. **Results.** The course of injection of the preparation "Symbiter acidophilic" against the background of the course of injection ceftriaxone antibiotic, as well as administration of both preparations separately, was associated with the stimulation of macrophage oxidative metabolism accompanied by M1-polarization of arginine metabolism. All together it indicates proinflammatory polarization of activated mononuclear phagocytes. **Conclusion.** Administration of the preparation "Symbiter acidophilic" against the background of the course of injection of ceftriaxone antibiotic promoted the forming of neutral balance of arginine metabolism in peritoneal macrophages that can be considered as a sign of inhibition of antibiotic-induced inflammatory process.

Key words: probiotic, antibiotic, peritoneal macrophages, oxidative metabolism, arginine metabolism.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Волосовець О.П., Прохорова М.П., Кривопустов С.П., Бичкова Н.Г., Слюсар Н.А. Эффективность мультипробиотика «Симбітер» у комплексному лікуванні atopічного дерматиту та дерматореспіраторного синдрому у дітей // Современная педиатрия –2010. – Т. 1, № 29. – С. 168–171.
2. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. – К. : Здоров'я, 1995. – 211 с.
3. Benoit M., Desnues B., Mege J.L. Macrophage polarization in bacterial infections // J. Immunol. – 2008. – 181, № 6. – P. 3733–3739.
4. Dylag K., Hubalewska-Mazgaj M., Szmyd M.S., Brzozowski T. Probiotics in the mechanism of protection against gut inflammation and therapy of gastrointestinal disorders // Curr. Pharm. Des. – 2014. – V. 20, № 7. –P. 1149–1155.



5. *Furuhama K., Benson R.W., Knowles B.J., Roberts D.W.* Immunotoxicity of cephalosporins in mice // *Chemotherapy*. – 1993. – 39, № 4. – P. 278–285.
6. *Jirillo E., Jirillo F., Magrone T.* Healthy effects exerted by prebiotics, probiotics, and symbiotics with special reference to their impact on the immune system // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2012. – V. 82, № 3. – P. 200–208.
7. *Lee D.K., Kim M.J., Ham J.W., An H.M., Cha M.K., Lee S.W., Park C.I., Shin S.H., Lee K.O., Kim K.J., Ha N.J.* In vitro evaluation of antibacterial activities and anti-inflammatory effects of *Bifidobacterium* spp. addressing acne vulgaris // *Arch. Pharm. Res.* – 2012. – V. 35, № 6. – P. 1065–1071.
8. *Liang Q.H., Zhang L., Duan S.C., Wang P., Zhang Y.C., Luo J.Z., Pang Y.* Influence of intestinal dysbacteriosis on immune and hematopoietic function in mice // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2004. – V. 42, № 9. – P. 708–711.
9. *Macrophages and dendritic cells. Methods and Protocols* / Edited by Neil E. Reiner. – NY: Humana Press, 2009. – 368 p.
10. *Marranzino G., Villena J., Salva S., Alvarez S.* Stimulation of macrophages by immunobiotic *Lactobacillus* strains: influence beyond the intestinal tract // *Microbiol. Immunol.* – 2012. – V. 56, № 11. – P. 771–781.
11. *Sanz M.J., Nabah Y.N., Cerdá-Nicolás M., O'Connor J.E., Issekutz A.C., Cortijo J., Morcillo E.J.* Erythromycin exerts in vivo anti-inflammatory activity downregulating cell adhesion molecule expression // *Br. J. Pharmacol.* – 2005. – 144, № 2. – P. 190–201.
12. *Siegmund B., Zeitz M.* Therapeutic approaches in inflammatory bowel disease based on the immunopathogenesis // *Rocz. Akad. Med. Białymst.* – 2004. – 49. – P. 22–30.
13. *Thiem S., Pierce T.P., Palmieri M., Putoczki T.L., Buchert M., Preaudet A., Farid R.O., Love C., Catimel B., Lei Z., Rozen S., Gopalakrishnan V., Schaper F., Hallek M., Boussioutas A., Tan P., Jarnicki A., Ernst M.* mTORC1 inhibition restricts inflammation-associated gastrointestinal tumorigenesis in mice // *J. Clin. Invest.* – 2013. – V. 123, № 2. – P. 767–781.
14. *Weisser S.B., McLarren K.W., Kuroda E., Sly L.M.* Generation and characterization of murine alternatively activated macrophages // *Methods Mol. Biol.* – 2013. – 946. – P. 225–239.
15. *Zhang X., Goncalves R., Mosser D.M.* The isolation and characterization of murine macrophages // *Curr. Protoc. Immunol.* – 2008. – Chapter 14:Unit 14.1. – P. 1411–14114.

Стаття надійшла до редакції 30.01.2014 р.

