

Н.Г. Шпікула, К.М. Легеза

КОРЕКЦІЯ ДИСБІОЗУ У МИНУЛОМУ І СЬОГОДНІ. ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ СУЧАСНИХ БАЦИЛЯРНИХ ПРЕПАРАТІВ

Тернопільський обласний перинатальний центр, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського НАМН України

*Про користь для здоров'я пробіотиків свідчать наявність стійкого ринку різноманітних продуктів, що містять живі бактерії. Хоча в минулому пробіотичними вважалися бактерії передусім родин *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, нині усе частіше використовуються спороутворювальні мікроорганізми, особливо роду *Bacillus*. В огляді представлені дані літератури, присвячені характеристиці, ефективності й безпеці пробіотикового штаму *Bacillus subtilis* 2335/105, що входить до складу препарату «Субалін». Зазначено, що цей препарат цілком задовольняє усі вимоги, які стосуються сучасних пробіотиків, а його антибактерійний, протівірусний та імунomodulatory ефекти дозволяють рекомендувати цей препарат для комплексного лікування хворих на гострі кишкові інфекції бактерійної та/або вірусної етіології, гепатити А, В і С, менінгоенцефаліти бактерійного та вірусно-бактерійного ґенезу, при дисбіозі кишечника, синдромі ендотоксикозу тощо. Завдяки антибіотикорезистентності пробіотикового штаму *Bacillus subtilis* 2335/105 субалін може вдало комбінуватися з антибіотиками у разі виникнення вторинних бактерійних ускладнень на фоні вірусних інфекцій.*

Ключові слова: дисбіоз, лікування, пробіотики, субалін.

Нормальна мікрофлора кишечника є відкритим біоценозом, високочутливою індикаторною системою, що реагує кількісними та якісними зрушеннями на зміну стану здоров'я організму. Відповідно до сучасних уявлень, представники нормальної мікрофлори присутні в організмі хазяїна у вигляді фіксованих до відповідних рецепторів мікроколоній, укладених у мукополісахаридну біоплівку. Площа поверхні слизових оболонок тонкої та товстої кишок, що покриті великою кількістю мікроорганізмів, як рукавичкою, становить біля 400 м². Біоплівка відіграє для організму господа-

ря роль, яку за своєю важливістю можна порівняти з роллю плаценти для плоду. Подібно до того, як плацента регулює взаємодію плоду з організмом матері, біоплівка регулює його взаємозв'язок з навколишнім середовищем [1, 2].

Цікаво, що організм людини містить до 10¹³ власних клітин і аж 10¹⁴-10¹⁶ клітин автомікрофлори, яка є досить стійкою, генетично детермінованою за багатьма показниками системою [3].

Однак структура теперішньої захворюваності й сучасні лікувальні стандарти спонукають клініцистів різних спеціальностей широко використовувати антибактерійні засоби, які пригнічують ріст не тільки патогенних мікроорганізмів, але й нормальної мікрофлори кишечника. У результаті цього розмножуються сапрофітні мікроби з високою стійкістю до лікарських препаратів, набуваючи патогенних властивостей. Результат – неминуче порушення складу кишкової мікробіоти. То ж комплекс патологічних зсувів у складі мікрофлори кишок з відповідними клінічними проявами, пов'язаними з дисбактеріозом, що розвинувся внаслідок використання антибіотиків, у зарубіжній літературі часто позначають як антибіотик-асоційована діарея (*antibiotic associated diarrhea*) – ААД. Клінічні прояви ААД варіюють від легкої діареї до смертельно небезпечного псевдомембранозного коліту (ПМК), спричиненого надмірним розмноженням у кишечнику *C. difficile* [2]. Симптоми ААД у більшості хворих звичайно з'являються під час лікування, а у 30 % – через 1-10 днів після його припинення.

Тому непересічне значення в терапії таких хворих має захист слизової оболонки кишечника від колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами й ефективне відновлення мікробіоценозу. Нині «золотим стандартом» у корекції дисбіозів є застосування пробіотиків (*probiotic* – мікроор-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ганізм, що бере участь у симбіозі з макроорганізмом). Пробиотики на основі компонентів мікробних клітин або метаболітів втручаються в метаболічну активність відповідних органів і тканин або безпосередньо, чи ж опосередковано через регуляцію функціонування біоплівки на слизових оболонках [3].

Нині пробиотикам відводять важливе місце не тільки в контролі мікробної резистентності, але й як стратегічним засобам альтернативної медицини, спрямованої на підтримку та відновлення здоров'я людини [4].

Використання пробиотиків може:

- впливати на протиінфекційні захисні механізми;
- забезпечувати імуномодулювальну дію;
- поліпшувати бар'єрні функції;
- нормалізувати метаболічні процеси;
- змінювати моторику і функціональний стан кишечника.

Розрізняють пробиотики монокомпонентні; полікомпонентні (складаються з декількох мікроорганізмів); комбіновані (містять такі додаткові речовини, як вітаміни, сорбенти, гриби кефірів, прополіс, імуноглобулін, продукти обміну бактерій та ін.); рекомбінантні, або генно-інженерні.

Терапія пробиотиками високофізіологічна, оскільки забезпечує регулюючий вплив на симбіонтні відносини хазяїна і його мікрофлори. Тому препарати, що діють на основі стимуляції росту кишкової мікрофлори організму хазяїна (в основному біфідо- і лактобактерії), справедливо можна віднести до засобів нового покоління керування флорою товстої кишки [5].

Однак більшість «класичних» пробиотиків часто не виправдовує сподівань. Це пов'язано передусім з тим, що поєднання багатьох штамів завжди несе загрозу непередбачуваної поведінки такої суміші живих культур *in vivo*. Застосування бактерійних пробиотиків не приводить до очікуваного ефекту ще й тому, що використовувані мікроорганізми з багатьох причин не мають змоги прикріпитися до ентероцитів [6]. Адже найважливішою причиною недостатньої колонізаційної переваги мікроорганізму пробиотика є відсутність вакантного місця на стінці товстої кишки, зайнятого патогенною та умовно-патогенною флорою. Ця обставина зумовлює практично негайну втрату лікувального ефекту після припинення вживання пробиотика [7].

Бактерійні препарати на основі живих чи ліофілізованих мікроорганізмів не завжди виявля-

ються ефективними ще й через швидку елімінацію штамів, що вводяться в агресивне середовище, через високу толерантність імунної системи до власної мікрофлори [6].

Разом з тим, останніми роками при застосуванні пробиотиків досить часто спостерігаються негативні реакції, що проявляються у зниженні терапевтичної активності при лікуванні хворих, нестабільності результатів лікування, зростанні числа побічних ефектів, особливо в сенсibiliзованому організмі, оскільки гетерогенна мікробна маса може забезпечувати значне антигенне навантаження на організм [8]. Крім цього, мають місце труднощі із стандартизацією цих препаратів, а також недостатня їх захищеність при прийомі усередину від агресивної дії захисних бар'єрів людини, зокрема, вмісту шлунка і дванадцятипалої кишки й навіть самої кишкової мікрофлори хазяїна, видовий склад якої при хворобі сильно змінений і проявляє агресивність.

Крім цього, деякі препарати містять середовище, в якому культивувалися мікроби, що може призвести до розвитку алергічних реакцій в осіб з алергічним діатезом або алергічними захворюваннями. У багатьох пробиотиках міститься лактоза, яка також може бути алергеном, особливо для маленьких дітей та осіб старшого віку, що мають високий ризик лактазної недостатності [9, 10].

Є думка про недоцільність призначення лактозмісних препаратів при середніх, виражених і зтяжних формах кандидамікозів, оскільки продукуювані лактобацилами кислоти сприяють збільшенню кількісного складу грибів роду *Candida* [11].

Необхідно звернути увагу на те, що застосування при дисбіозах препаратів, що містять кишкову паличку та ентерококи, є спірним, оскільки штучне заселення кишечника при порушенні мікробного балансу великою кількістю цих мікроорганізмів може не привести до відновлення рівня біфідо- і лактобактерій і нормалізації мікробіоценозу в цілому [6].

Тому найкращою альтернативою інших пробиотиків варто визнати особливу групу мікробних препаратів – засобів, що володіють антагоністичною активністю. До цієї групи входять передусім спороносні бактерії та дріжджі (мікроорганізми, які елімінуються самостійно).

Спороносні бактерії, що «оживають» у середовищі шлунка і кишечника, або ліофілізовані дріжджові клітини мають виражену антагоністичну дію (за рахунок дипіколінової кислоти спор, а

також антибіотиків, що виділяються вегетативними формами) проти широкого спектру патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів [7]. Крім того, вони синтезують комплекс ферментів, стимулюючи травлення, а також активують імункомпетентні клітини. Як правило, ці мікроорганізми стійкі до дії усіх груп антибіотиків.

Ідеться про так звані біоентеросептики, мікроорганізми яких не належать до індигенної кишкової флори та елімінуються з кишечника самостійно. Серед таких препаратів в Україні зареєстровані сапрофітні спороутворювальні анаероби («Су-балін»).

Нині у всьому світі триває активна робота зі створення нових ефективніших біоентеросептиків. Важливим арсеналом вдосконалення таких біопрепаратів є бактерії роду *Bacillus*. Властивості деяких штамів цієї групи бактерій настільки різнобічні й привабливі, що тільки за останні роки на їх основі розроблено більше десяти високоефективних препаратів. Чим же привертають увагу дослідників бацили як основа пробіотиків?

Роль тих або інших мікроорганізмів у мікробіоценозі визначається не стільки їх кількістю, скільки ступенем їх фізіологічної активності, і, зокрема, продукцією біологічно активних речовин, що характеризуються корисними для макроорганізму властивостями. Особливо багато культур з винятково високою різнобічною біологічною активністю є саме серед бактерій роду *Bacillus*. Спороутворювальні аеробні бактерії відомі як продуценти антибіотичних речовин. Кількість антибіотиків, що утворюються цими мікроорганізмами, наближається до 200 [12]. За цим показником бацили поступаються лише стрептоміцетам. Найбільш продуктивним видом бацил є *B. subtilis*, для якого описано більше 70 різних антибіотиків [13]. Антибіотики, що синтезуються бацилами, розрізняються як за своєю структурою [14], так і за спектром пригнічуваних мікроорганізмів [15]. Серед них трапляються штами, продукуючі бактеріоцини, ефективні лише проти бактерій свого виду, синтезуючі антибіотики тільки проти грамнегативних бактерій, штами з широким спектром антимікробної активності і навіть ефективні стосовно штамів амеб, патогенних для людини. Показано також, що бацили можуть продукувати антибіотики як в аеробних, так і в анаеробних умовах.

Антимікробна активність аеробних спороутворювальних бактерій роду *Bacillus* може бути також обумовлена літичними ферментами, які вони синтезують. Так, повідомляють про продукцію ензимів,

що ефективно лізують грамнегативні бактерії [16]. Інші дослідники [17] виділили з *B. subtilis* еластазу, що забезпечує літичну дію на грамнегативні та грампозитивні мікроорганізми. Завдяки високій і різноманітній ферментативній активності бактерії роду *Bacillus* можуть відігравати істотну роль у стимуляції і збагаченні травної системи хазяїна необхідними ферментами. Відомо, наприклад, що пектинолітичні ферменти повсюдно поширені серед бактерій роду *Bacillus*, особливо у штамів *B. subtilis* [18]. Виявлені ліполітичні та целюлозолітичні ферменти у цих мікроорганізмів [19, 20]. Характерною для бацил є висока протеолітична активність [21]. З культуральної рідини *B. subtilis* виділили протеолітичний фермент, що володіє властивістю стимулювати регенераційні процеси [22]. Деякі протеолітичні ферменти бактерій роду *Bacillus* відіграють істотну роль у травленні, розкладаючи речовини, що перешкоджають нормальному процесу [23].

Бацили можуть забезпечувати суттєвий вплив на імунну реактивність макроорганізму. Так, G. Fiorini [24] встановив, що пероральне введення спор *B. subtilis* підвищує активність секреторних IgA.

Таким чином, підсумовуючи дані про властивості бактерій роду *Bacillus* з погляду їх впливу на макроорганізм, можна констатувати, що бацили характеризуються всіма властивостями, які необхідно враховувати при відборі штамів для включення до складу пробіотика. За багатьма показниками (спектр антагоністичної, ферментативної активності, імуномодулювальні властивості) аеробні спороутворювальні бактерії значно перевершують усі інші мікроорганізми-пробіотики. Серед них можна селекціонувати штами з різною специфічною активністю і створити на основі цих бактерій препарати з унікальним спектром антагоністичної активності відносно патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Тому бактерії роду *Bacillus* – одна з найбільш перспективних груп мікроорганізмів для створення нових високоефективних біопрепаратів.

Бактерії роду *Bacillus* є найбільш перспективними для створення біопрепаратів з антибактерійними і антивірусними властивостями. Це пов'язано, по-перше, з їх високою антагоністичною активністю, а по-друге, з тим, що вони – зручна система для клонування чужорідних про- і еукаріотичних генів. Вже зараз на їх основі методами генної інженерії створені суперпродуценти різних біологічно активних речовин [25], тобто доведе-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

на можливість отримання штамів бацил із заданими властивостями.

Перспективним є конструювання методами генної інженерії на основі бацил, що характеризуються високою антагоністичною активністю відносно патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, нових штамів, які разом з цими важливими властивостями володіли б і антивірусною активністю за рахунок введення генетичної інформації, що кодує продукцію універсального антивірусного агента, – інтерферону. Перевагою такого підходу є можливість реалізації лікувальних властивостей інтерферону без проведення трудомісткого і дорогого його очищення. Потрапляючи у внутрішнє середовище макроорганізму, рекомбінантні бактерії самі здійснюють синтез цього білка.

Створення рекомбінантних пробіотиків найбільш доцільне на основі бацил тому, що вони не утворюють біоплівки на слизових оболонках і тому не можуть неконтрольовано персистувати в організмі. При введенні в організм рекомбінантного пробіотика дуже важливим є контроль кількості продукованого «чужорідного» білка, що дуже проблематично у разі застосування бактерій, які створюють біоплівки.

Тому із залученням методів генної інженерії був сконструйований принципово новий пробіотик, що характеризується антибактерійною і антивірусною активністю. З цією метою штам *B. subtilis* 2335 був модифікований таким чином, що отримав здатність продукувати $\alpha 2$ -інтерферон.

Відомо, що проблема використання пробіотиків залежить як від їх клінічної ефективності, так і безпеки. Багато виробників пробіотичних продуктів декларують їх антибіотикорезистентність, закликаючи тим самим призначати пробіотик як частину «сервіс-терапії» при проведенні антибактерійної терапії. У той же час антибіотикорезистентність пробіотичного штаму може суперечити вимогам лікарської безпеки. Необхідно пам'ятати, що у деяких пацієнтів пробіотичний штам іноді стає збудником інфекції. Були випадки, коли пробіотичні лактобацили викликали бактеріємію у хворих з вираженими імунodefіцитними станами. Цим пацієнтам була необхідна антибіотикотерапія (імпіпеномом, піперацилін-тазобактамом, еритроміцином або кліндаміцином), проте смертність при сепсисі, спричиненому лактобацилами, досягла 39 % [26].

Значна частина пробіотиків чутлива до більшості антибіотиків. Дані літератури [27, 28]

свідчать про те, що *Lactobacilli*, *Enterococci* і *Bifidobacteria* не є резистентними до таких повсюдно використовуваних антибіотиків, як амоксицилін, доксициклін, фторхінолони і цефалоспорицини. Це суттєвий недолік бактерійних препаратів, що дуже обмежує їх використання, адже їх поєднання з антибіотикотерапією або застосування безпосередньо після неї неминуче супроводжується інактивацією штамів таких пробіотиків. Тому було запропоновано використовувати антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів. Полірезистентні пробіотики можуть застосовуватися одночасно з антибіотиками для профілактики виникнення побічних явищ з боку травного каналу, спричинених пероральними антибіотиками.

Проте такий підхід має ряд недоліків. Пердусім у такому випадку існує ризик плазмідної передачі патогенам резистентності до антибіотиків [29]. Було продемонстроване перенесення плазмід із *Lactobacillus reuteri* на *Enterococcus faecium*, а також з *E. faecium* на *E. faecalis* у процесі приготування м'ясомолочної продукції [30]. Інфікування *E. faecium* становить серйозну небезпеку, тому що у багатьох штамів цієї бактерії є плазмиди, які кодують резистентність до різноманітних антибіотиків, включаючи ванкоміцин [29]. Ці знахідки насторожують і вимагають контролю за культурами стартерів молочнокислих бактерій, використовуваних для виробництва продуктів харчування, на відсутність мобільних генетичних елементів, які включають гени антибіотикорезистентності.

Зазначена «штучна», або набута, резистентність може виникати в результаті дії двох різних механізмів: мутацій у конституціональних генах (генах «домашнього господарства» – *housekeeping genes*; у цьому випадку передача гена резистентності теоретично відбуватися не може); а також набуття екзогенних детермінант резистентності від інших мікроорганізмів шляхом згаданого вже горизонтального перенесення плазмід антибіотикорезистентності [31, 32]. У такому випадку можлива подальша передача гена резистентності від пробіотика до мікроорганізмів, патогенних для людини як безпосередньо, так і опосередковано через коменсальну мікрофлору. Таке явище отримало назву генетичного забруднення детермінантами резистентності [33].

Так, недавно при вивченні 187 культур, виділених з різних йогуртів, що виробляються у 8 країнах Європейського Союзу, була знайдена стійкість до канаміцину у 79 % ізолятів, до ванкоміцину – у

65 %, до тетрацикліну – у 26 %, пеніциліну – у 23 %, еритроміцину – у 16 % і хлорамфеніколу – в 11 %. При цьому велика частина культур (68,4 %) характеризувалася множинною медикаментозною стійкістю [34].

Що ж нині викликає турботу дослідників щодо «патогенізації» ентерококів і кишкових паличок? Це – наявність недавно виявлених у ряду збудників бактерійних інфекцій вже згаданих геномних «островів» патогенності. Доведено, що інтеграція, стабілізація та експресія генів вірулентності, які входять до складу островів патогенності, лежать в основі формування нових властивостей, у тому числі вірулентних, у споріднених непатогенних видів бактерій різних таксономічних груп [35].

З метою встановлення безпеки зазначеного рекомбінантного штаму *B. subtilis* 2335/105 вивчали можливість горизонтальної передачі плазмідної ДНК в дослідних *in vitro* при цілеспрямованій трансформації можливих штамів-реципієнтів та *in vivo* у дослідних на тваринах [36]. З використанням різних методів не було виявлено спонтанно виникаючих трансформантів. Таким чином було встановлено, що плазмідна ДНК не передається від *B. subtilis* 2335/105 іншим мікроорганізмам – як представникам нормальної мікрофлори, так і патогенним культурам.

Вивчення біологічних властивостей сконструйованого рекомбінантного штаму *B. subtilis* 2335/105 свідчить про те, що введена плазмідна ДНК обумовлює синтез позаклітинного $\alpha 2$ -інтерферону людини. У той же час бактерійна культура зберегла високу антагоністичну активність початкового батьківського штаму. Разом з цим *B. subtilis* 2335/105 характеризується стійкістю до антибіотиків, що робить можливим поєднане застосування його з цими препаратами.

Усі перераховані біологічні властивості сконструйованого штаму *B. subtilis* 2335/105 обумовлюють його оригінальність, а також перспективність застосування як основу нового пробіотика. Отриманий рекомбінантний штам став основою нового біоентеросептика «Субалін», одна доза якого містить 1×10^9 – 8×10^9 живих мікробних клітин *B. subtilis* 2335/105.

У дослідних на тваринах було доведено стимулюючий вплив субаліну на функціональну активність макрофагів при внутрішньоочеревинному і пероральному введенні [37]. Пероральне введення субаліну стимулювало також цитотоксичну активність перитонеальних макрофагів мишей відносно тест-клітин мастоцистоми Р-815 [38].

Показано, що субалін при пероральному введенні продукує в різних органах $\alpha 2$ -інтерферон людини [39].

Роботами деяких дослідників [40] було показано, що введений орально субалін забезпечує виражені імунотерапевтичні властивості і, зокрема, підсилює антивірусну імунну відповідь.

У дослідних на волонтерах встановлено, що застосування субаліну не мало токсичного впливу на організм [41]. При його пероральному прийомі по 1 дозі двічі на день за 30-40 хв до їди протягом 10 днів, а також під час тривалого терміну спостереження після курсу введення субаліну не встановлено побічних явищ або ускладнень, навіть в осіб з алергічною схильністю. Встановлено, що культура, яка входить до складу препарату, не персистує тривалий час в організмі і, ймовірно, з цим можна пов'язати швидке зниження рівня інтерферону в організмі після закінчення застосування препарату. Цей факт особливо важливий, оскільки можна регулювати кількість інтерферону в організмі людини призначенням певних доз і курсів введення субаліну.

При застосуванні препарату у добровольців не виявлялися антитіла до інтерферону, який продукує рекомбінантна культура. Це є додатковим доказом нешкідливості препарату для організму людини.

Таким чином, висока антагоністична активність відносно патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів (*Shigella sonnei*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* та ін.), а також спроможність продукування $\alpha 2$ -інтерферону людини у сумі забезпечують унікальне поєднання антибактерійної та противірусної дії субаліну. А здатність препарату відновлювати кількість і функціональну активність імунотерапевтичних клітин та стимулювати вироблення сироваткового інтерферону забезпечує ще й особливо корисний імунотерапевтичний ефект.

Тому субалін з успіхом використовується при лікуванні хворих на гострі кишкові інфекції бактерійної та/або вірусної етіології [42, 43], гепатити А, В і С, менінгоенцефаліти бактерійного та вірусно-бактерійного генезу [44], при дисбіозі кишечника, синдромі ендотоксикозу тощо. Крім того, противірусний та імунотерапевтичний ефекти субаліну дають змогу використовувати його не тільки для посилення етіотропного впливу при багатьох вірусних інфекціях, але й у разі виникнення потреби до лікування таких хворих, а також для запобігання рецидивам вірусних інфекцій у ре-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

конвалесцентів. Слід особливо наголосити на тому, що завдяки антибіотикорезистентності пробіотикового штаму *Bacillus subtilis* 2335/105 субалін може вдало комбінуватися з антибіотиками у разі виникнення вторинних бактерійних ускладнень на фоні вірусних інфекцій. Протипоказань для призначення препарату немає.

Наш час називають «наступаючою епохою пробіотиків». І дійсно, бурхливий розвиток досліджень з розробки нових біопрепаратів і подальшого вивчення механізму їх лікувально-профілактичної дії дає підстави стверджувати, що тепер пробіотики значною мірою потіснять на ринку традиційні та небезпечні для організму препарати, передусім ті з них, які застосовуються з профілактичною метою. Разом з цим, на нашу думку, значна частина пробіотиків потребує суттєвого удосконалення. На сьогодні жива антагоністично активна культура *Bacillus subtilis* 2335/105, що входить до складу субаліну, виробництва ПрАТ «Біофарма», цілком задовольняє усі вимоги, які стосуються сучасних пробіотиків, а антивірусна активність препарату, зумовлена його здатністю до синтезу $\alpha 2$ -інтерферону, дозволяє рекомендувати його для комплексного лікування не тільки хворих на кишкові інфекції, але й багатьох інших захворювань бактерійної та/або вірусної етіології.

Література

1. Tannock G.W. Analysis intestinal microflora: A renaissance / G.W. Tannock // *Antonie van Leeuwenhoek*. – 1999. – Vol. 76, N 1-4. – P. 265-278.
2. Probiotics: from myth to reality. Demonstration functionality in animal models disease and in human clinical trials / [C. Dunne, L. Murphy, S. Flynn et al.] // *Ibid.* – 1999. – Vol. 76, N 1-4. – P. 279-292.
3. Копча В.С. Патогенетичні особливості різних форм шигельозу та оптимізація лікування: Автореф. дис. ... д. мед. н. / В.С. Копча. – Київ, 2006. – 43 с.
4. Шендеров Б.А. Современное состояние и перспективы развития концепции «Пробиотики, пребиотики и синбиотики» / Б.А. Шендеров – <http://www.disbak.ru/php/content.php?id=725>
5. Probiotics effects on immunity / [E. Isolaun, Y. Sutas, P. KanKaanaa et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73. – P. 444-450.
6. Копча В.С. Пробиотики: роздуми з позиції їх якості, ефективності, антибіотикорезистентності й безпеки / В.С. Копча // *Вісник наукових досліджень*. – 2011. – № 1 (62). – С. 4-8.
7. Lebenthal E. Пробиотики: концепция лечебного применения, ожидающая своего признания / E. Lebenthal, Y. Lebenthal // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* – 2003. – № 4. – С. 88-90.
8. Мазанкова Л.Н. Пробиотики на современном этапе – клинические подходы и области применения : Пособие для врачей / Л.Н. Мазанкова, С.А. Шевелева, Е.А. Лыкова. – М., 2005. – 40 с.
9. Глушанова Н.А. Биосовместимость пробиотических и резидентных лактобацилл / Н.А. Глушанова, А.И. Блинов // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2005. – № 1-2. – С. 31.
10. Danielsen M. Susceptibility Lactobacillus spp. to antimicrobial agents / M. Danielsen, A. Wind // *Int. J. Food Microbiol.* – 2003. – Vol. 82. – P. 1-11.
11. Salminen M.K. Biotherapeutic lactobacillus are the cause of bacteraemia in immunodeficiency patients / M.K. Salminen // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 35-44.
12. Katz E. The peptide antibiotics of Bacillus: chemistry, biogenesis and possible function / E. Katz, A.L. Demain // *Bacteriol. Rev.* – 1997. – Vol. 41. – P. 449-474.
13. Stein T. Bacillus subtilis antibiotics: structures, syntheses and specific functions / T. Stein // *Mol. Microbiol.* – 2005. – Vol. 56. – P. 845-857.
14. Feignier C. Studies on lipopeptide biosynthesis by Bacillus subtilis : Isolation and characterization of iturin-, surfacin + mutants / C. Feignier, P. Besson, G. Michel // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2005. – Vol. 127. – P. 11-15.
15. Cloning, sequencing and production of the antibiotic mersacidin / G. Bierbaum, H. Brotz, K.-P. Koller, H.-G. Sahl // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2005. – Vol. 127. – P. 121-126.
16. Takahara Y. Effects of peptidolipids produced by Bacillus on the enzymatic lysis of gram-negative bacterial cells / Y. Takahara, Y. Hirose, N. Yasuda // *Agric. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 40. – P. 1901-1903.
17. Gupta M. Lytic effect of Bacillus subtilis elastase on gram-positive and negative bacteria / M. Gupta, M. Kaur, K.G. Gupta // *Indian. J. Exp. Biol.* – 2002. – Vol. 30. – P. 380-383.
18. Смирнов В.В. Бактерии рода Bacillus – перспективный источник биологически активных веществ / В.В. Смирнов, И.Б. Сорокулова, И.В. Пинчук // *Микробиол. журн.* – 2001. – Т. 63, № 1. – С. 72-79.
19. Лобырева Л.Б. Липолитическая активность спорообразующих бактерий Bacillus subtilis / Л.Б. Лобырева // *Микробиология*. – 2009. – Т. 48, № 2. – С. 208-211.
20. Слабоспицкая А.Т. Ферментативная активность бацилл, перспективных для включения в состав биопрепаратов / А.Т. Слабоспицкая, С.С. Крымская, С.Р. Резник // *Микробиол. журн.* – 2000. – Т. 52, № 2. – С. 9-14.
21. Longman M.A. Bacillus spp. productores de proteases: aislamiento, caracterizaco e melhoramento de B. cereus (C124) / M.A. Longman, M.R. Ramos, A.J. Magali // *Arg. Boil. Tecnol.* – 2006. – Vol. 39. – P. 359-372.
22. Коган А.С. Применение иммобилизованных бактериальных протеаз для пролонгированной энзимотерапии гнойных хирургических заболеваний / А.С. Коган, Р.И. Салганик, Ю.М. Ефимов // *Вестник хирургии*. – 2002. – Т. 128, № 4. – С. 60-63.
23. Varsha S. Bacterial degradation of antinutritional factors: isolation of trypsin inhibitor and hemagglutinin degrading bacteria from rat small intestine / S. Varsha, L.J. Perekh // *J. Microbiol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 149-151.
24. Fiorini G. Bacillus subtilis selectively stimulates the synthesis of membrane bound and secreted IgA / G. Fiorini, C. Cimminello, R. Chianese // *Chimioterapia*. – 2005. – N 4. – P. 310-315.
25. Nakayama A. Efficient secretion of the authentic mature human growth hormone by Bacillus subtilis / A. Nakayama, K. Ando, K. Kawamura // *J. Biotechnol.* – 2008. – N 8. – P. 123-134.

26. Salminen M.K. Biotherapeutic lactobacillus are the cause of bacteraemia in immunodeficiency patients / M.K. Salminen // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 35-44.
27. Bergogne-Berezin E. Impact ecologique de l'antibiotherapie / E. Bergogne-Berezin // *Place des microorganismes de substitution dans le controle des diarrhees et colites associees aux antibiotiques.* – 1995. – Vol. 24. – P. 145-156.
28. Андрейчин М.А. Шигельоз / М.А. Андрейчин, В.М. Козько, В.С. Копча. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
29. Elmer G.W. Biotherapeutic agents and infection diseases / G.W. Elmer, L.W. Mc Farland, C.M. Surawicz. – New York: Human Press, 1999. – 316 p.
30. Gevers D. In vitro conjugal transfer tetracycline resistance from Lactobacillus isolates to other Gram-positive bacteria / D. Gevers, G. Huys, J. Swings // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2003. – Vol. 225, N 1. – P. 125-130.
31. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci / P. Courvalin // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42, Suppl. 1. – P. 25-34.
32. Danielsen M. Susceptibility Lactobacillus spp. to antimicrobial agents / M. Danielsen, A. Wind // *Int. J. Food Microbiol.* – 2003. – Vol. 82. – P. 1-11.
33. Aarestrup F. Antimicrobial Resistance in Bacteria Animal Origin / F. Aarestrup, H.K. Wegener. – Washington DC: American Society for Microbiology, 2006. – P. 1-18.
34. Temmreman R. Identification and antibiotic susceptibility bacterial isolates from probiotic products / R. Temmreman // *Int. J. Food Microbiol.* – 2003. – Vol. 81, N 1. – P. 1-10.
35. Бондаренко В.М. «Острова» патогенности бактерий / В.М. Бондаренко // *Журн. микробиол.* – 2001. – № 4. – С. 67-74.
36. Экспериментальная оценка биобезопасности генно-инженерных бактерий на модели штамма *Bacillus subtilis*, продуцирующего интерферон / [В.А. Белявская, Т.А. Кашперова, В.М. Бондаренко и др.] // *Журн. микробиол.* – 2001. – № 2. – С. 16-20.
37. Сорокулова И.Б. Влияние пробиотиков из бацилл на функциональную активность макрофагов / И.Б. Сорокулова // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2008. – Т. 43, № 2. – С. 20-23.
38. Роль макрофагов в реализации антибластомного действия рекомбинантного пробиотика субалина / [Н.В. Литвяков, Н.В. Чердынцева, В.А. Белявская и др.] // *Вопросы онкологии.* – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 86-89.
39. Сорокулова И.Б. Теоретическое обоснование и практика применения бактерий рода *Bacillus* для конструирования новых пробиотиков: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук / И.Б. Сорокулова. – К., 1999. – 38 с.
40. Tompkins W.A. Immunomodulation and therapeutic effects of the oral use of interferon- α : mechanism of action / W.A. Tompkins // *J. Interf. Cytok. Res.* – 2007. – Vol. 19. – P. 817-828.
41. Сорокулова И.Б. Изучение безопасности и реактогенности нового пробиотика субалина для добровольцев / И.Б. Сорокулова // *Микробиол. журн.* – 1998. – Т. 60, № 1. – С. 43-46.
42. Субалін у комплексному лікуванні хворих на гострі кишкові інфекції / [Н.А. Богачик, Я.В. Венгловська, А.Г. Трефаненко та ін.] // http://www.rusnauka.com/6_NiTSB_2009/Medecine/40377.doc.htm
43. Mazza P. Use *Bacillus subtilis* as an antidiarrhoeal microorganism / P. Mazza // *Bull. Clin. Farm.* – 2004. – Vol. 133. – P. 3-18.
44. Пробиотик субалин – принципиально новый подход к лечению бактериальных и вирусных инфекций / [И.Б. Сорокулова, С.Л. Рыбалко, А.А. Руденко и др.]. – Киев: Диа, 2006. – 35 с.

CORRECTION OF DYSBIOSIS IN THE PAST AND TODAY. THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF MODERN BACILLIC DRUGS

N.H. Shpikula, K.M. Leheza

SUMMARY. The fact that probiotics are useful for human health is confirmed by stable marketing various products comprising live bacteria. Although in the past a probiotic bacteria were considered foremost families of Lactobacillus and Bifidobacterium, presently spore-forming microorganisms are more often used, especially of the genus Bacillus. The review presents reported data on characterization, efficacy and safety of Bacillus subtilis 2335/105, that enters in the complement of drug «Subalin». It is marked that this drug fully satisfies all requirements that touch modern probiotics, so antibacterial, antiviral and immunomodulation effects allow to recommend this drug for the holiatry of patients with acute bacterial and/or viral enteroides, hepatitis A, B and C, meningoencephalitis of bacterial and viral-bacterial genesis, at bowels dysbiosis, syndrome of endotoxycosis and others like that. And due to antibiotic-resistant of Bacillus subtilis 2335/105 probiotic stamm Subalin can be successfully combined with antibiotics in case of secondary bacterial complications on a background viral infections origin.

Key words: *dysbiosis, treatment, probiotics, «Subalin».*

Отримано 8.07.2013 р.