

УДК 615.246.2-053.2:615.015

Р.В. Марушко

Споротвірні пробіотики та їх застосування у дітей

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):77-84; doi10.15574/SP.2015.68.77

Узагальнено дані літератури щодо споротвірних пробіотиків та досвіду їх використання при патології шлунково-кишкового тракту у дітей. Аналіз наведених даних дозволяє рекомендувати застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» як з метою профілактики, так і в комплексній терапії захворювань кишечника на всіх рівнях надання медичної допомоги дітям, у тому числі раннього віку.

Ключові слова: споротвірні пробіотики, діти, Біоспорин-Біофарма.

Вступ

За останні десятиліття суттєво підвищився інтерес до вивчення альтернативних методів профілактики та лікування різних захворювань із застосуванням біопрепаратів або продуктів, які мають властивості пробіотиків. Давно відомо про позитивний вплив пробіотиків на стан здоров'я людини, який реалізується в процесі їх взаємодії з кишковою мікрофлорою, а також, згідно з останніми науковими даними, з різними структурами слизової шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Такий феномен визначається як *probiosis* — симбіотичне існування макроорганізму з певними представниками автохтонних мікроорганізмів та взаємна підтримка життєвих процесів кожного з них [36].

Поява наукового феномена *probiosis* пов'язана із початком застосування пробіотиків як альтернативи антибіотикам у попередженні порушень мікробної флори та лікуванні інфекційних захворювань ШКТ, як у тварин, так і людини. Механізми *probiosis* включають вплив на інтестинальну мікрофлору, пригнічення активності патогенних та умовно-патогенних бактерій, імуномодуляцію, стимуляцію епітеліальної клітинної проліферації, диференціацію та підвищення цитопротекції інтестинального бар'єру тощо. Загалом пробіотики характеризуються різноманітністю механізмів біологічної дії, спрямованих на нормалізацію та підтримку оптимального балансу мікробної флори в ШКТ, зміцнення системи імунного захисту організму та забезпечення процесів травлення і засвоєння харчових нутрієнтів. Водночас при виборі пробіотичних препаратів слід враховувати відмінності у механізмі біологічної дії різних пробіотичних бактерій [12].

Останніми роками все частіше використовуються споротвірні бактерії, переважно роду *Bacillus*. Деякі представники цієї великої групи бактерій виконують значно більше функцій в організмі, ніж традиційні пробіотики на основі *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* [17], що зумовлює суттєвий інтерес до їх вивчення. Розуміння природи пробіотичного ефекту *Bacillus* непросте, не тільки у зв'язку із складністю виявлення особливостей взаємодії мікробної флори в ШКТ, але й тому, що *Bacillus* є алохтонними мікроорганізмами, тобто не є резидентами мікробіома кишечника людини.

Важливою особливістю цих бацил є те, що їхня генетична структура добре вивчена, а самі бактерії є перспективними для клонування чужорідних генів. На даний час методами генетичної інженерії на основі аеробних споротвірних бактерій можна отримати штами, які є продуцентами різних біологічно активних речовин. Це дає можливість конструювання штамів *Bacillus* із заданими властивостями.

Споротвірні бактерії *Bacillus* (крім *B. anthracis* і *B. cereus*), як правило, є нешкідливими для організму

навіть у високих концентраціях, мають антагоністичну активність до широкого спектра патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) та грибів, характеризуються високою ферментативною активністю, позитивно впливають на процеси регулювання і стимулювання травлення, мають протиалергенні та антитоксичні властивості, технологічні у виробництві та стабільні при зберіганні [42].

Загальна характеристика пробіотиків на основі споротвірних бактерій

Останніми роками в літературі широко обговорюється питання ефективності застосування пробіотикотерапії, яка, на думку багатьох науковців, є оптимальним терапевтичним заходом корекції дисбіотичних порушень кишкової мікробіоти. Однак певна частина авторів відзначають суперечливість даних про ефективність багатьох розроблених і випробуваних пробіотиків і роблять висновок про те, що лише окремі з численних клінічних випробувань пробіотиків відповідають прийнятим критеріям їх ефективності [7,31].

Виділяють наступні групи пробіотиків:

- монокомпонентні пробіотики, які містять один штам бактерій (*Bifidobacteria spp.*, *Lactobacilli spp.*, *Escherichia coli*);
- полікомпонентні пробіотики, які містять декілька симбіотичних штамів бактерій одного виду або різних видів із взаємопосилоючою дією;
- комбіновані препарати (синбіотики), до складу яких входять пробіотичні культури бактерій та пребіотики (фруктоолігосахариди, стеарат магнію та інші);
- іммобілізовані на сорбенті живі бактерії або їх метаболіти;
- самоелімінуючі споротвірні пробіотики-антагоністи, до складу яких входять неспецифічні для людини мікроорганізми (*Bacillus subtilis spp.*, *Saccharomyces boulardii* та інші) [8,25,37].

Більшість бактерій, які мають пробіотичні властивості та застосовуються в практичній медицині, є представниками сімейств *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, і численні наукові дослідження вказують на високу клінічну ефективність застосування цих пробіотиків [10,12,32]. Але останніми роками накопичується досвід, який вказує на відсутність виразного та тривалого ефекту від застосування пробіотиків на основі *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* [35]. За даними нещодавно проведених метааналізів, ці пробіотики не завжди надають позитивну дію на бактеріальну екологію та метаболічні процеси в кишечнику [5].

Однією з головних причин недостатньої ефективності такої пробіотикотерапії пояснюють низькою здатністю багатьох пробіотичних бактерій до виживаності в ШКТ. У нещодавно проведених експериментальних дослідженнях

отримані переконливі докази того, що виживаність пробіотичних мікроорганізмів у ШКТ експериментальних тварин становить менше 0,0001% від їх вихідної чисельності при пероральному застосуванні. Ті ж залишкові кількості пробіотичних мікроорганізмів, які досягають товстої кишки у життєздатному стані, є чужорідними для мікрофлори людини та не приживаються в слизовій кишечника [3–5].

Недостатній ефект від застосування *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* в складі пробіотиків пояснюють також негативним конкуруючим впливом на них патогенних та умовно-патогенних бактерій, надлишкова концентрація яких спостерігається при порушеннях балансу мікробної флори при захворюваннях ШКТ. За цих умов представники пробіотичної флори не досягають слизової кишечника, суттєво зменшується їх адгезія до слизової кишечника, створюються негативні умови для перебування пробіотичної флори в ШКТ та її швидкого руйнування [20,40].

Вияток становлять споротвірні бактерії роду *Bacillus*, які мають виключно стійкість до негативного впливу різних середовищ. Використання споротвірних бактерій, стійких до бактерицидної дії факторів ШКТ, дозволяє домогтися високих концентрацій баціл у кишковому вмісті тварин (10^5 – 10^6 КУО/г⁻¹), що значно перевищує такі показники у представників нормофлори при дисбіозах [3].

Отримані дані в експерименті жодним чином не зменшують роль пробіотичних препаратів на основі *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* у профілактиці та лікуванні різних захворювань, що підтверджується численними дослідженнями, як в нашій країні, так і за кордоном. Без сумніву можна констатувати, що основним діючим компонентом відновлення нормальної мікрофлори ШКТ при дисбіотичних порушеннях є продукти життєдіяльності пробіотичних мікроорганізмів, які пригнічують патогенні та умовно-патогенні бактерії у кишечнику та позитивно впливають на систему імунного захисту (екзометаболіти) [7]. Можна думати, що *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, які потрапляють в організм, після перетворень в ШКТ являють собою форму метаболічних пробіотиків, які чинять свою біологічну дію [38]. Необхідні подальші дослідження з метою з'ясування механізмів біологічної дії пробіотиків та удосконалення засобів, спрямованих на підвищення їх ефективності при застосуванні у практичній медицині, маючи на увазі, передусім, створення умов для відновлення власної мікрофлори ШКТ.

Важливими механізмами негативного впливу патогенних і умовно-патогенних бактерій на слизову оболонку кишечника є порушення цитопротективних властивостей та системи імунного захисту [40]. Такі зміни на сьогодні розцінюються як фактори ризику розвитку патології ШКТ — від функціональних порушень до формування більш серйозних патологічних станів — хронічного запального процесу в слизовій кишкового тракту, а також інших захворювань поза межами ШКТ [6].

Виходячи з цього, необхідною умовою для підвищення ефективності лікування дисбіотичних порушень з використанням пробіотичних бактерій є санація кишечника, спрямована на швидку елімінацію патогенних та УПМ. Такий підхід дасть можливість створити оптимальні умови для розвитку та відновлення власної мікрофлори ШКТ.

До мікроорганізмів, які мають виразні антагоністичні властивості проти більшості патогенних та умовно-патогенних бактерій, належать споротвірні бактерії роду *Bacillus*. Оцінюючи перспективи використання бактерій роду *Bacillus* для створення біопрепаратів, можна відзначити такі їх переваги перед іншими представниками екзогенної мікрофлори, як нешкідливість переважної більшості представників цього роду бактерій для макроорганізму

навіть у високих концентраціях, стійкість до зміни кислотного середовища та літичних ферментів, що обумовлює високу життєздатність у ШКТ, технологічність у виробництві, стабільність при зберіганні та екологічну безпеку [19].

Дослідженнями *in vitro* доведено, що *Bacillus* мають високу антагоністичну активність по відношенню до більшості грампозитивних та грамнегативних бактерій, у тому числі їх антибіотикорезистентних штамів, грибів роду *Candida* та не впливають на представників нормальної мікрофлори. По відношенню до ряду збудників пробіотики на основі *Bacillus* демонструють порівнянну, а в деяких випадках — і більш визну активність, ніж традиційні антибіотики та протигрибкові препарати [19].

На даний час відомо понад 3000 представників бактерій роду *Bacillus*. З розмаїття цих видів штами бактерій *B. subtilis* і *B. licheniformis* обрані за ознакою максимальної корисності для організму людини і тварин. Хоча бактерії *B. subtilis* і *B. licheniformis* не є елементами нормофлори організму людини, існуючи в природних умовах, бактерії цих видів завжди потрапляли з навколишнього середовища в ШКТ, на шкіру та слизові оболонки людини з пилом, при споживанні рослинної їжі або питної води.

Механізми пробіотичної дії споротвірних пробіотиків

Як специфічні механізми дії бактерій роду *Bacillus* на сьогодні розглядаються імуномодулюючий вплив на систему імунного захисту та синтез антимікробних речовин [44]. Бактерії роду *Bacillus* продукують велику кількість протимікробних речовин [34]. Вони включають бактеріоцини та бактеріоциноподібні інгібуючі речовини (Subtilin, Coagulin), а також поліпептидні антибіотики (Surfactin, Iturin, Bacilysin) [28]. Крім того, бактерії роду *Bacillus* у процесі своєї життєдіяльності синтезують різні за природою біологічно активні речовини та активізують власний синтез антимікробних пептидів епітелієм ШКТ [33].

Синтез антибактеріальних препаратів вважається одним з головних механізмів (microbial interference therapy), за рахунок якого відбувається пригнічення патогенних, умовно-патогенних бактерій та грибів у ШКТ, при цьому максимальний вплив споротвірних баціл на макроорганізм відбувається в перші дві години, коли спостерігається процес проростання спор та інтенсивна продукція біологічно активних речовин. Загалом бактерії роду *Bacillus* проявляють різноманітну антимікробну активність, пов'язану з продукцією майже 200 речовин з антибіотичними властивостями. Найбільш відомими їх продуцентами є бактерії *B. subtilis*, *B. licheniformis* [22].

Стимуляція імунної системи або імуномодуляція при застосуванні споротвірних пробіотиків також розглядається як важливий механізм, що підтримує probiosis. Значна кількість досліджень, проведена серед людей та на моделі тварин, надали обґрунтовані докази, що оральне застосування споротвірних бактерій стимулює імунну систему [33]. Клінічними та експериментальними дослідженнями доведені імуномодулюючі властивості бактерій роду *Bacillus* за рахунок підсилення клітинного та гуморального імунітету, підвищення неспецифічної резистентності організму людини [37,44]. У результаті дії пробіотиків за участю системи GALT (gut-associated lymphoid tissue), Toll-like рецепторів та ланцюга послідовних біологічних сигналів включається продукція широкого спектра медіаторів: прозапальних та протизапальних цитокінів, інтерферонів, регуляторних пептидів, які забезпечують процеси регенерації та апоптозу [43].

Важливими властивостями бактерій роду *Bacillus* можна вважати їх спроможність синтезувати комплекс

ферментів, що чинять стимулюючий і регулюючий вплив на процеси травлення та сприяють покращенню засвоєння їжі [21,37].

Цікавим є вплив бактерій роду *B. subtilis* на патофізіологічні механізми розвитку запальних захворювань кишечника. За сучасним даними, у цих механізмах суттєву роль відіграють різні медіатори ліпідного походження, серед яких важливе місце посідають ейкозаноїди, лізофосфоліпіди та фактор активації тромбоцитів, основним ключовим ферментом якого є фосфоліпаза А₂ (ФЛА₂) [30].

Експериментальними дослідженнями було підтверджено гіпотетичне припущення, що контроль над виробництвом ліпідних медіаторів із застосуванням інгібіторів ФЛА₂ має позитивні результати в лікуванні запальних захворювань кишечника. Для підтвердження цього припущення використовувалися бактерії роду *B. subtilis*. Особливістю життєдіяльності цих бактерій є те, що вони синтезують циклічні ліпопептиди, які, крім антибактеріальних та антифунгіцидних властивостей, пригнічують активність ФЛА₂ і, таким чином, впливають на механізми розвитку запального процесу за участю арахідонової кислоти, а саме обмежують продукцію запальних ейкозаноїдів та контролюють баланс цитокінів в організмі [30].

Експериментальні дослідження показали, що оральне застосування *B. subtilis* у тварин з індукованим колітом (2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid) позитивно впливало на клінічний перебіг захворювання та локальні зміни слизової кишечника, суттєво знижувало коефіцієнт смертності та рівень сироваткових цитокінів. Рівень сироваткових прозапальних цитокінів (TNF α , IL-1 β , IL-6 and IFN γ) був значно нижчим, а рівень протизапальних цитокінів (IL-10 and TGF β) — вірогідно вищим порівняно з тваринами, яким не проводилося лікування з використанням *B. subtilis* [30].

В інших дослідженнях [43] було показано суттєвий протизапальний ефект застосування *B. subtilis* на доклінічному етапі. Ефективність дії *B. subtilis* порівнювалася з преднізолоном та підтверджувалася мікроскопічними та гістологічними дослідженнями, вивченням маркерів запалення крові в імуніцитах та вимірюванням інфільтрації слизової кишечника нейтрофілами.

Останніми роками увагу численних дослідників, що працюють з мікроорганізмами в різних галузях біології та медицини, привертає явище, що отримало назву «Quorum Sensing» (QS) — це особливий тип регуляції експресії генів бактерій, що залежить від щільності їх популяції. За допомогою сигнальних молекул QS-систем відбувається міжклітинна комунікація бактерій у популяціях, що забезпечує скоординовану відповідь бактерій на зміну умов середовища. QS-системи відіграють ключову роль у регуляції багатьох метаболічних процесів клітини, у тому числі пов'язаних із синтезом різних екзоферментів, токсинів та інших вторинних метаболітів [46].

Особливу роль QS-системи грають у регуляції процесів взаємодії патогенних бактерій з еукаріотичним організмом-господарем. Інфекційний процес відбувається при досягненні досить великих популяцій патогенних бактерій, при цьому збільшення концентрації сигнальних молекул у середовищі призводить до синхронного синтезу факторів вирулентності, що сприяють руйнуванню тканин організму та подоланню його імунної відповіді [41].

Координація взаємодії пробіотичних бактерій також здійснюється через QS-систему. Можна припустити, що збільшення концентрації споротвірних бактерій роду *Bacillus* в ШКТ, яке досягається при застосуванні цих бактерій з профілактичною або лікувальною метою в період перетворення спор в вегетативні форми, сприяє активації

QS-системи та позитивно впливає на підвищення цитопротекції слизової кишечника та активації механізмів захисту при різних видах патології ШКТ.

Нещодавно виявлено, що *B. subtilis* забезпечують протекцію інтестинальних епітеліоцитів при різних ушкодженнях через QS-системи. Механізмом такої протекції є продукція цими бактеріями сигнальних молекул (competence- and sporulation-stimulating factor — CSF), які при взаємодії з рецепторними регуляторними білками інтестинальних епітеліоцитів сприяють експресії білків теплового шоку Hsp27 у кишечнику. Роль цих білків полягає у забезпеченні протекції інтестинальних епітеліоцитів, зокрема при активації перекисного окислення та підтримки бар'єрної функції слизової кишечника в умовах патології [41,45].

Слід сказати, що, незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених споротвірним бактеріям роду *Bacillus*, ці організми залишаються дуже привабливими як модель біологічної системи для подальшого вивчення. Результати детальних досліджень *Bacillus spp.* не втрачають цінності та суттєво впливають на розуміння багатьох важливих клітинних процесів. Продовження досліджень сприятиме виникненню нових ідей щодо механізмів пробіотичної дії та властивостей широкого спектра споротвірних бактерій, їх ефективного застосування в різних галузях, у тому числі і в практичній медицині.

Характеристика складу та особливості пробіотичної дії препарату «Біоспорин-Біофарма» виробництва «ПрАТ Біофарма»

На основі споротвірних бактерій роду *Bacillus* створено ряд препаратів пробіотичної дії. Серед них на особливу увагу заслуговує вітчизняний препарат «Біоспорин-Біофарма» виробництва «ПрАТ Біофарма», оскільки до його складу входить два види бактерій — *Bacillus subtilis* УКМ В-5007 та *Bacillus licheniformis* УКМ В-5514, які діють синергічно. Штами *Bacillus subtilis* УКМ В-5007 та *Bacillus licheniformis* УКМ В-5514 показали найбільшу антагоністичну активність по відношенню до бактеріальних агентів серед усіх штамів бактерій роду *Bacillus*, що застосовуються у якості пробіотиків [19].

Встановлені властивості та особливості біологічної дії препарату «Біоспорин-Біофарма» дозволяють застосовувати його при різноманітній патології у людей різних вікових груп. Доведена відсутність шкідливого впливу на організм навіть у дозах, які значно перевищують лікувальні. Результатами бактеріологічних та експериментальних досліджень доведена антагоністична активність бактерій у складі препарату відносно багатьох патогенних та умовно-патогенних бактерій, у тому числі їх антибіотико-резистентних штамів (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, ентеропатогенні штами *E. coli*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.* тощо) [1]. Водночас встановлено, що *B. subtilis* та *B. licheniformis* не впливають на представників нормальної мікрофлори кишечника [1,27].

При надходженні до ШКТ пробіотична дія бактерій роду *Bacillus* починається при контакті з епітеліоцитами травного каналу. Протягом двох годин вони практично повністю (до 90%) переходять у вегетативні форми та інтенсивно синтезують цілий ряд біологічно активних речовин, протеолітичні ферменти, каталазу, дипіколінову кислоту тощо з наступною їх дифузиею у слизову оболонку кишечника. Це призводить до пригнічення росту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, стимуляції обміну та процесів травлення, підвищення інтестинальної цитопротекції, що створює умови для домінуючого та активного росту індигенної мікрофлори ШКТ (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *E. coli*).

Накопичений позитивний досвід застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» при кишкових інфекціях, хронічному коліті, синдромі подразненого кишечника, кандидозі, атопічному дерматиті у дорослих, у тому числі вагітних, та дітей [18,21].

Дітям препарат «Біоспорин-Біофарма» призначають внутрішньо (перорально) за 30–40 хвилин до прийому їжі по одній дозі двічі на добу. За необхідності кратність прийому може бути збільшена до трьох разів на добу. Тривалість курсу терапії становить від 5–7 днів при гострих кишкових інфекціях до 10–20 днів при дисбактеріозі кишечника. Препарат застосовують у вигляді суспензії, для отримання якої вміст флакону розчиняють кип'яченою водою кімнатної температури. Одна доза препарату містить $1,1 \times 10^9$ – 10×10^9 ліофілізованих живих клітин.

Використання препарату «Біоспорин-Біофарма» виробництва «ПрАТ Біофарма» при патології ШКТ у дітей

На сьогодні порушення складу та функцій нормальної мікрофлори кишечника розглядаються як найбільш розповсюджені патологічні стани у дітей, особливо в ранньому віці. Дисбіоз кишечника у дітей поєднується із підвищеною захворюваністю на інфекційні кишкові та респіраторні, алергічні захворювання, супроводжується порушеннями нервово-психічного розвитку дитини. Порушення мікробіому кишечника, особливо на ранніх етапах розвитку дитини, вважається не тільки вагомим фактором ризику розвитку, але й одним з основних етіопатогенетичних факторів формування патології ШКТ, зокрема функціональних та хронічних запальних захворювань кишечника [6,29]. Тому корекція цих порушень є однією з важливих складових патогенетичної терапії захворювань ШКТ у дітей раннього віку.

Більшість наукових робіт, присвячених вивченню ефективності застосування препарату «Біоспорин-Біофарма», вказують на те, що в умовах патології ШКТ практично у всіх дітей спостерігаються дисбіотичні порушення. Це свідчить про необхідність поєднання загальноприйнятої терапії і засобів корекції порушень кишкової мікрофлори.

У роботі Г.О. Леженко, Пашкова О.Є (2014) наведено результати вивчення застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» у дітей першого півріччя життя при функціональних розладах ШКТ — кишкових кольках. Дослідження біоценозу кишечника до початку лікування виявило зміни у всіх хворих. У дітей відзначався помірний дефіцит лакто- та біфідобактерій, у (83,3%) дітей були виявлені штами кишкової палички зі зміненими властивостями: наявність форм зі зниженою ферментативною активністю та атипичних форм — лактозонегативних і гемолізуючих штамів. Були виділені інші умовно-патогенні бактерії — *Staph. aureus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* та гриби роду *Candida* [13].

Включення пробіотичного препарату «Біоспорин-Біофарма» (одна доза два рази на добу протягом 14 днів) у комплексну терапію сприяло швидкому зникненню симптомів кишкових кольок, поліпшенню загального стану дітей. На тлі терапії та після закінчення курсу пробіотичного препарату встановлена чітка тенденція до поліпшення мікробного пейзажу кишечника: зниження титру лактозонегативних та гемолізуючих штамів *E.coli* у 92,0% дітей, *Staph. aureus* — у 85,7%, зникненням у 100% дітей штамів *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* та грибів роду *Candida*. Добрий клініко-лабораторний ефект при застосуванні препарату «Біоспорин-Біофарма» був досягнутий у 86,7% дітей, задовільний — у 13,3%. Відсутність клініко-лабораторного ефекту або погіршан-

ня симптоматики кишкових кольок не виявлені в жодного пацієнта [13].

У низці робіт показана ефективність застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» при хронічних закрепах у дітей [2,9]. Препарат призначався перорально по одній дозі двічі на день протягом 10–15 днів. Клінічна ефективність терапії після закінчення лікування виявлена у всіх (100,0%) дітей, які приймали пробіотик на основі споротвірних бактерій, спостерігалось прискорення зменшення основних симптомів захворювання. У контрольній групі дітей, які приймали інші пробіотики, позитивні результати лікування відмічені у 76,69% дітей. Проведення двох-трьох профілактичних курсів протирецидивної терапії препаратом «Біоспорин-Біофарма» та спостереження дітей впродовж 24 місяців показали, що у більшості дітей (87,0%) не спостерігалось проявів хронічного закрепу та асоційованих з ним клінічних симптомів, в той час як у 50,0% дітей контрольної групи, які не приймали споротвірних пробіотиків, були зафіксовані рецидиви захворювання в катамнезі.

Прийом препарату «Біоспорин-Біофарма» позитивно впливав на відновлення мікробіоценозу кишечника. У дітей після закінчення курсу цього препарату було встановлено статистично вірогідне поліпшення мікробного балансу ($p < 0,05$), що проявлялось нормалізацією індигенної мікрофлори (лакто-, біфідобактерій та непатогенних штамів кишкової палички), суттєвим зниженням або зникненням патогенних та умовно-патогенних бактерій у кишечнику хворих дітей.

І.Б. Сорокулової та співавт. (2008) вивчали ефективність застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» у регулюванні мікроекологічних порушень кишечника у новонароджених дітей з перинатальною патологією [11]. Під спостереженням перебувала 91 дитина віком від 3 до 24 днів. Переважали недоношені діти (81,3%) з гестаційним віком від 30 до 37 тижнів. Усі діти були розподілені на три групи. У 1-у групу увійшли новонароджені з важкою перинатальною патологією, яка розвинулася на тлі внутрішньоутробного та перинатальної інфекції, у 2-у групу — 42 дитини з бактеріальними інфекціями (сепсис, пневмонія, виразково-некротичний ентероколіт), у 3-у групу — 30 новонароджених без проявів бактеріальних інфекцій, але з проявами гіпербілірубінемії, гіпоксичними ураженнями центральної нервової системи, затримкою внутрішньоутробного розвитку. Новонароджені 2-ї групи отримували препарат «Біоспорин-Біофарма» по одній дозі тричі на день, 3-ї групи — по одній дозі двічі на день протягом 7–20 днів залежно від клінічного стану. У нормі у новонароджених до 90% всього мікробіоценозу товстої кишки має становити біфідофлора. Результати дослідження мікрофлори товстої кишки у дітей до початку лікування свідчили про патологічні порушення у складі мікробного спектра — значне збільшення загальної кількості мікроорганізмів за рахунок аеробних груп — представників умовно-патогенних бактерій (ентеробактерій, стафілококів, *Ps. aeruginosa* та грибів роду *Candida*). Після закінчення курсу терапії спостерігалася виразна тенденція до оновлення нормального біоценозу кишечника. Нормалізація кількості біфідобактерій ($> 8 \text{ IgKOE/мл}$) відбулася у 81,0% дітей, лактобацил ($7\text{--}8 \text{ IgKOE/мл}$) — у 94,6%. Відновлення штамів кишкової палички з нормальною ферментативною активністю зареєстровано у 81,0% новонароджених, концентрація яких наближалася або досягала норми у 86,6%. Водночас відбувалося різке зниження концентрації або повна елімінація умовно-патогенних представників роду *Enterobacteriaceae*, штамів бактерій *Ps. aeruginosa*, стафілококів, грибів роду *Candida*. У жодної дитини після

лікування пробіотиком не було виявлено бактерій *Ps. aeruginosa*.

У даному дослідженні показано, що застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» у дітей із захворюваннями, не викликаними бактеріальною інфекцією, веде до ліквідації клінічних проявів дисбіозу кишечника і нормалізації мікробіоценозу. При бактеріальній інфекції клінічні симптоми захворювань зникали до 20-го дня у 78,9% дітей проти 42,7% у дітей, які не отримували пробіотик. Результати досліджень свідчать про регулюючу активність препарату, яка сприяє оновленню індигенної мікрофлори та пригніченню представників широкого спектра патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Побічні явища при застосуванні препарату «Біоспорин-Біофарма» або його непереносимість не спостерігалися. Дані дослідження обґрунтовують використання препарату «Біоспорин-Біофарма» при лікуванні новонароджених з інфекційною та неінфекційною перинатальною патологією з метою нормалізації мікробіоценозу кишечника.

Нами доведена ефективність застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» з метою корекції дисбіотичних порушень ШКТ у дітей раннього віку в комплексній терапії захворювань кишечника, як функціонального, так і органічного генезу [14]. Проведені дослідження у дітей віком від трьох місяців до трьох років з функціональною або органічною патологією нижніх відділів ШКТ [14]. Серед них функціональні захворювання кишечника мали 24 дитини, у тому числі функціональний закреп — 15 дітей, функціональну діарею — 9 дітей. Органічну патологію кишечника мали 16 дітей: хронічний неспецифічний невідразковий коліт — 11 дітей, гастроінтестинальну харчову алергію — 5 дітей.

Діти отримували стандартне комплексне лікування відповідно до клінічних протоколів МОЗ України, а в якості пробіотика — препарат «Біоспорин-Біофарма» по одній дозі двічі на день протягом 10–20 днів (залежно від важкості захворювання, виразності дисбіозу кишечника та динаміки патологічних симптомів).

При бактеріологічному дослідженні фекалій на старті лікування було виявлено дисбіоз різного ступеня практично у всіх взятих під спостереження дітей, у тому числі у 22 (91,7%) дітей з функціональними захворюваннями кишечника та у 16 (100%) дітей з органічними захворюваннями, що підтверджує необхідність включення пробіотиків у комплекс лікування дітей не тільки з органічною, але й з функціональною патологією нижніх відділів ШКТ. Понад половина дітей (біля 60%) на початку дослідження мали дисбіоз II ступеня, 20% дітей — дисбіоз III ступеня. Рівень біфідобактерій на старті лікування в середньому становив $5,4 \pm 0,68$ ІгКУО/г, лактобактерій — $5,2 \pm 0,63$ ІгКУО/г. Зниження індигенної мікрофлори супроводжувалось збільшенням концентрації та розгалуженням проліферативної активності умовно-патогенних бактерій та грибкової флори, що проявлялось більш високими відносно дітей контрольної групи концентраціями у фекаліях стафілокока, протея, клебсіел, ентеробактера ($7,8 \pm 0,8$ ІгКУО/г) та грибів *Candida* ($5,2 \pm 0,5$ ІгКУО/г), появою *E. coli* зі зміненими властивостями в діагностично значущій концентрації.

Бактеріологічне дослідження фекалій після проведеного лікування показало покращання або нормалізацію мікробіоценозу кишечника: відсутність дисбіозу була виявлена у 75% дітей, дисбіоз I ст. — у 20% дітей, дисбіоз II ст. зберігся тільки у двох дітей, дисбіозу III ст. не виявлено.

Бактеріологічне обстеження через два місяці після закінчення курсу лікування препаратом «Біоспорин-Біофарма» показало, що у більшості дітей зберігався нормаль-

ний склад кишкової мікробіоти, а дисбіоз кишечника (переважно I ст.) був виявлений тільки у 30% дітей, що вказує на стійкість терапевтичного ефекту. Не мали скарг з боку ШКТ на момент огляду 80% дітей, і тільки у 20% дітей відмічено епізоди кишкових розладів або загострення основного захворювання. Індивідуальна переносимість препарату була хорошою у всіх (100%) дітей. У динаміці прийому препарату «Біоспорин-Біофарма» в жодному випадку не спостерігали будь-яких негативних впливів на загальний стан, роботу нервової, серцево-судинної та травної системи дітей. Алергічних реакцій не виявлено.

В інших дослідженнях обґрунтовується двохетапна схема пробіотикотерапії: на першому етапі — використання самоелімінуючого пробіотика-антагоніста «Біоспорин-Біофарма» протягом 10–14 днів, на другому етапі — пробіотиків, які містять лакто- та/або біфідобактерії [15,16].

Об'єктом дослідження були 75 дітей віком від трьох місяців до трьох років. Діагноз функціонального захворювання кишечника був встановлений у 43 дітей, у тому числі функціональний закреп — у 27 дітей, функціональна діарея — у 16 дітей; органічну патологію кишечника мали 32 дитини: хронічний постінфекційний коліт був діагностований у 24 дітей, гастроінтестинальна харчова алергія — у 8 дітей.

Методом простої рандомізації усі діти були розподілені на дві групи. 40 дітям (основна) призначалась двохетапна схема корекції порушень мікробіоценозу кишечника: на першому етапі лікування в якості препарату першої ланки діти отримували спортивірний пробіотик «Біоспорин-Біофарма» по одній дозі двічі на день протягом 10–14 днів. Після закінчення курсу «Біоспорин-Біофарма» діти отримували пробіотики, які містять лакто- та/або біфідобактерії (другий етап лікування). Загальна тривалість курсу пробіотикотерапії становила один місяць. В іншій групі (порівняння, 35 дітей) корекція порушень мікробіоценозу проводилась протягом місяця тільки з використанням пробіотиків, які містять лакто- та/або біфідобактерії.

Усім дітям крім загального клініко-лабораторного обстеження проводились бактеріологічні та імунологічні дослідження (концентрація фактору некрозу пухлин-альфа (TNF- α) в крові, концентрація специфічних (SIgA) та неспецифічних (лізоцим) факторів у копрофільтратах). У якості контролю бактеріологічні та імунологічні показники були визначені у 20 здорових дітей аналогічного віку.

При бактеріологічному дослідженні на початку лікування дисбіоз різного ступеня було виявлено практично у всіх хворих, у тому числі у 41 (95,3%) дитини з функціональними захворюваннями кишечника та у 32 (100%) дітей з органічними захворюваннями. Отримані результати збігаються з даними літератури про широке розповсюдження дисбіотичних порушень мікробіоценозу кишечника серед дітей не тільки з органічними, але й з функціональними захворюваннями кишечника [24,35].

Бактеріологічне дослідження фекалій після проведеного лікування показало, що включення в комплекс терапії препарату «Біоспорин-Біофарма» сприяло нормалізації стану мікробіоти кишечника у переважної більшості дітей, як за рахунок відновлення нормального рівня індигенної мікрофлори (концентрація біфідобактерій у копрофільтратах підвищилась до $9,5 \pm 0,83$ ІгКУО/г, лактобактерій — до $8,6 \pm 0,7$ ІгКУО/г, $p < 0,01$), так і за рахунок зменшення концентрації умовно-патогенної та грибкової флори у 2–2,5 рази ($p < 0,01$). Поряд з нормалізацією кількості анаеробної мікрофлори виявлено відновлення числа аеробної мікрофлори (*E. coli* з нормальними властивостями), про що свідчило

підвищення абсолютної їх кількості з $6,1 \pm 0,52$ IgKYO/г до $7,2 \pm 0,5$ IgKYO/г ($p < 0,05$).

Бактеріологічні дослідження, проведені при ретроспективному обстеженні дітей, показали більш стійкий нормалізуючий ефект від застосування двохетапної схеми корекції дисбіозу з використанням препарату «Біоспорин-Біофарма».

Цікавим є вивчення показників імунної системи та впливу препарату «Біоспорин-Біофарма» на імунітет хворих дітей. Дослідження показали, що концентрація TNF- α у хворих дітей була значно вищою порівняно із здоровими ($22,3 \pm 1,8$ пг/мл, норма $7,43 \pm 0,56$ пг/мл), при цьому виявлено більш значне підвищення у дітей з органічною патологією кишечника. Отримані результати свідчать про прямий зв'язок впливу УПМ на імунні реакції організму людини. Як відомо, бактеріальні антигени є одними з найбільш сильних індукторів синтезу цитокінів [26].

Визначення концентрації TNF- α крові після проведеного лікування показало зменшення його рівня у всіх дітей, більш суттєве (у понад 2,5 разу), з наближенням показника до норми, у групі «Біоспорин-Біофарма». У дітей групи порівняння позитивні зміни були менш виразними (зменшення у 1,8 разу), а рівень TNF- α крові залишився вірогідно вищим, ніж у групі контролю ($p < 0,05$).

Вивчення стану місцевого імунітету на початку лікування показало суттєве зниження в копрофільтратах концентрації як SIgA ($0,35 \pm 0,04$ г/л, норма — $0,67 \pm 0,07$ г/л, $p < 0,05$), так і лізоциму ($28,3 \pm 2,6$ мг/л, норма — $63,5 \pm 6,4$, $p < 0,05$).

Імунологічне обстеження після закінчення курсу лікування показало, що рівень SIgA у дітей основної групи підвищився і наблизився до нормального рівня $0,62 \pm 0,05$ г/л ($p < 0,05$). У дітей цієї групи також було відмічено збільшення концентрації лізоциму в динаміці спостереження — після закінчення курсу лікування цей показник склав $54,9 \pm 5,7$ мг/л, що достовірно вище стартового рівня ($p < 0,05$).

У дітей групи порівняння концентрація факторів місцевого імунітету в копрофільтратах також мала тенденцію до підвищення (після завершення курсу лікування SIgA був виявлений у концентрації $0,43 \pm 0,04$ г/л, лізоцим — $39,5 \pm 4,2$ мг/л), але була достовірно меншою, ніж в основній групі та групі контролю ($p < 0,05$).

Клінічні спостереження за дітьми в динаміці лікування показали швидше зменшення або зникнення патологічних симптомів з боку ШКТ у дітей, яким призначалася двохетапна схема корекції порушень мікробіоценозу кишечника.

Ретроспективне клінічне обстеження через два місяці після закінчення курсу пробіотикотерапії показало, що 33 (82,5%) дітей основної групи на момент огляду не мали скарг з боку ШКТ. Тільки 7 (17,5%) дітей цієї групи мали епізоди кишкових розладів або загострення основного захворювання. У групі порівняння у 19 (54,3%) дітей виявлені різні патологічні симптоми з боку ШКТ, у тому числі порушення частоти та/або характеру стільця — у 14 дітей, метеоризм — у 11 дітей, кишкові кольки або абдомінальний больовий синдром — у 12 дітей.

Клінічне обстеження дітей у динаміці лікування та ретроспективне спостереження свідчать про більш виразний та тривалий терапевтичний ефект пробіотикотерапії із застосуванням препарату «Біоспорин-Біофарма», при цьому індивідуальна переносимість препарату була хорошою у всіх (100 %) дітей.

Висновки

Споротвірні пробіотики на основі бактерій роду *Bacillus* за рахунок своїх властивостей та особливостей біологічної дії забезпечують необхідні умови для швидкого та ефективного усунення мікробіотичних порушень та відновлення нормального стану мікробіоти ШКТ при різних патологічних станах та захворюваннях.

Яскравим представником споротвірних пробіотиків є препарат «Біоспорин-Біофарма» виробництва компанії «ПрАТ Біофарма», оскільки до його складу входять два види бактерій — *Bacillus subtilis* УКМ В-5007 та *Bacillus licheniformis* УКМ В-5514, які діють синергічно. На відміну від інших пробіотиків на основі споротвірних бактерій, препарат «Біоспорин-Біофарма» має найбільшу антагоністичну активність по відношенню до бактеріальних агентів.

Дані літератури та результати власних досліджень вказують на високу ефективність «Біоспорин-Біофарма», який забезпечує швидке та ефективне відновлення нормальної кишкової мікрофлори за рахунок швидкої елімінації патогенних та умовно-патогенних бактерій, грибкової флори, а також позитивного впливу на стан загального та місцевого імунітету, цитопротекторних властивостей слизового бар'єру кишечника.

Клінічними дослідженнями доведена добра переносимість та високий профіль безпеки препарату «Біоспорин-Біофарма», у тому числі раннього віку.

Наведені у статті дані дозволяють рекомендувати «Біоспорин-Біофарма» для широкого застосування у педіатричній практиці у якості пробіотичного препарату першої ланки (на початку лікування) у комплексній терапії функціональних порушень та органічної патології кишечника у дітей та профілактики захворювань ШКТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антимикробная активность Биоспорина: исследование in vitro / О. П. Корнийчук, Л. М. Бутова, Г. С. Лаврик [и др.] // Совр. педиатрия. — 2013. — Т. 55, № 6. — С. 61—66.
2. Ведущие проявления хронических запоров у детей и возможные пути их разрешения / В. В. Корнева, В. Г. Козачук, Е. А. Боярская [и др.] // Совр. педиатрия. — 2014. — № 5 (61). — С. 128—135.
3. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных / И. В. Дармов, И. Ю. Чичерин, И. П. Погорельский [и др.] // Кишечная микрофлора (Инновационный сборник научных статей). — 2013. — Вып. 2. — С. 31—35.
4. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных / И. В. Дармов, И. Ю. Чичерин, И. П. Погорельский [и др.] // Журн. инфектол. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 68—74.
5. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в условиях in vitro, имитирующих процесс пищеварения у человека // И. В. Дармов, И. Ю. Чичерин, И. П. Погорельский, И. А. Лундовских //

- Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 3. — С. 6—11.
6. Германенко И. Г. Дисбактериоз кишечника у детей / И. Г. Германенко // Междунар. обзоры: клин. практика и здоровье. — 2014. — № 2. — С. 67—72.
 7. Заместительное действие пробиотиков: миф или реальность / Чичерин И. Ю., Дармов И. В., Погорельский И. П. [и др.] // Кишечная микрофлора (Инновационный сборник научных статей). — 2013. — Вып. 2. — С. 8—11.
 8. Инновационные многовидовые мультиштаммовые пробиотики в клинической практике / Э. П. Яковенко, Е. В. Аникина, А. В. Яковенко [и др.] // Лечащий врач. — 2014. — № 5. — С. 15—212.
 9. Использование Биоспорина-Биофарма в терапии хронических запоров у детей В. В. Корнева, В. Г. Козачук, Е. А. Боярская, М.А. Капичина // Совр. педиатрия. — 2010. — Т. № 3 (31). — С. 108—113.
 10. Калюжин О. В. Пробиотики как современные средства укрепления противоинфекционной иммунной защиты: миф или реальность? / О. В. Калюжин // РМЖ. — 2012. — № 28. — С. 1395—1402.
 11. Коррекция биоспорином нарушений микробиоценоза кишечника у новорожденных детей (краткое сообщение) / И. Б. Сорокулова, Л. А. Сафронова, В. П. Виноградов [и др.] // Рос. вестн. перинат. и педиатрии. — 2008. — № 5. — С. 17—19.
 12. Костюкевич О. И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза / О. И. Костюкевич // РМЖ. — 2011. — № 5. — С. 304—309.
 13. Леженко Г. О. Досвід застосування препарату Біоспорин-Біофарма в корекції функціональних розладів шлунково-кишкового тракту у дітей грудного віку / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова // Здоровье ребенка. — 2014. — Т. 8, № 7. — С. 7—10.
 14. Марушко Р. В. Застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» для корекції дисбіозу кишечника у дітей раннього віку / Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко // Совр. педиатрия. — 2015. — Т. 66, № 2. — С. 77—83.
 15. Марушко Р. В. Роль пробиотиков в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей раннего возраста / Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко // Совр. педиатрия. — 2014. — Т. 7, № 63. — С. 106—113.
 16. Марушко Р. В. Эффективность применения самоэлиминирующихся пробиотиков-антагонистов при заболеваниях кишечника у детей раннего возраста / Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко // Совр. педиатрия. — 2014. — № 8 (64). — С. 90—98.
 17. Похиленко В. Д. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность / В. Д. Похиленко, В. В. Перельгин // Химич. и биол. безопасность. — 2007. — № 2—3. — С. 32—33.
 18. Применение Биоспорина при лечении кишечных инфекций / Легеза К. Н., Чаплинский В. Я., Сорокулова И. Б. [и др.] // Совр. педиатрия. — 2013. — № 5. — С. 1—3.
 19. Псахис И. Б. Современные возможности и перспективы использования пробиотиков группы самоэлиминирующихся антагонистов в терапии инфекционных заболеваний / И. Б. Псахис, Т. Е. Маковская // Здоровье ребенка. — 2014. — Т. 55, № 4. — С. 91—95.
 20. Сафонова М. А. Пробиотические препараты для коррекции микробиологических нарушений кишечника / М. А. Сафонова, О. Ю. Кузнецов // Вестн. Ивановской мед. акад. — 2012. — Т. 17, № 1. — С. 49—54.
 21. Скрыпник И. Н. Современные спорообразующие пробиотики в клинической практике / И. Н. Скрыпник, А. С. Маслова // Суч. гастроентерол. — 2009. — № 3, № 47. — С. 81—90.
 22. Споровые пробиотики / И. Г. Осипова, Н. А. Михайлова, И. Б. Сорокулова [и др.] // Журн. микробиол. — 2003. — № 3. — С. 113—119.
 23. Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях *in vitro* // И. В. Дармов, И. Ю. Чичерин, И. П. Погорельский [и др.] // Кишечная микрофлора : сб. науч. ст. — 2012. — № 1. — С. 11—15.
 24. Урсова Н. И. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: проблема, анализ обобщенных данных / Н. И. Урсова // Совр. педиатрия. — 2009. — № 8 (6). — С. 48—54.
 25. Успенский Ю. П. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи / Ю. П. Успенский, С. М. Захаренко, Ю. А. Фоминых // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. — 2013. — № 2. — С. 54—56.
 26. Шумилов П. В. Нерешенные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника у детей. Роль пристеночной микрофлоры кишечника / П. В. Шумилов // Педиатрич. фармакол. — 2010. — Т. 7, № 5. — С. 54—58.
 27. *Bacillus subtilis* isolated from the human gastrointestinal tract / Hong H. A., Khaneja R., Tam N. M. [et al.] // Res. Microbiol. — 2009. — Vol. 160, № 2. — P. 134—143.
 28. Bader J. Spore-forming bacteria and their utilisation as probiotics / J. Bader, A. Albin, U. Stahl // Benef. Microbes. — 2012. — Vol. 3, № 1. — P. 67—75.
 29. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment / X. C. Morgan, T. L. Tickle, H. Sokol [et al.] // Genome Biol. — 2012. — Vol. 13, № 9. — P. 79.
 30. Effect of *Bacillus subtilis* PB6, a natural probiotic on colon mucosal inflammation and plasma cytokines levels in inflammatory bowel disease / R. Selvam, P. Maheswari, P. Kavitha [et al.] // Indian J. Biochem. Biophys. — 2009. — Vol. 46, № 1. — P. 79—85.
 31. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, E. M. Quigley, B. E. Lacy [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 109, № 10. — P. 1547—1561.
 32. Guandalini S. Prebiotics and probiotics in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in children / S. Guandalini, E. Cernat, D. Moscoso // Benef. Microbes. — 2014. — Vol. 12. — P. 1—9.
 33. Hong H. A. The use of bacterial spore formers as probiotics / H. A. Hong, H. Duc, S. M. Cutting // FEMS Microbiol. Rev. — 2004. — Vol. 29, № 4. — P. 813—835.
 34. *In vitro* evaluation of the antimicrobial activity of a range of probiotics against pathogens: Evidence for the effects of organic acids / Tejero-Sarinena, J. Barlow, A. Costabile [et al.] // Anaerobe. — 2014. — Vol. 18, № 5. — P. 530—538.
 35. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis / Tojo R., Suarez A., Clemente M.G. [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, № 41. — P. 15163—15176.
 36. Mechanisms of Probiosis and Prebiosis: Considerations for Enhanced Functional Foods / D. M. A. Saulnier, K. J. Spinler, G. R. Gibson [et al.] // Curr. Opin. Biotechnol. — 2009. — Vol. 20, № 2. — P. 135—141.
 37. Mongkolthananuk W. Classification of *Bacillus* beneficial substances related to plants, humans and animals / W. Mongkolthananuk // J. Microbiol. Biotechnol. — 2012. — Vol. 22, № 12. — P. 1597—1604.
 38. Probiotic actions on diseases: implications for therapeutic treatments / Chiu Y. H., Lin S. L., Tsai J. J., Lin M. Y. // Food Funct. — 2014. — Vol. 5, № 4. — P. 625—634.
 39. Spores from two distinct colony types of the strain *Bacillus subtilis* PB6 substantiate anti-inflammatory probiotic effects in mice / Folligne B., Peys E., Vandekerckhove J. [et al.] // Clin. Nutr. — 2012. — Vol. 31, № 6. — P. 987—994.
 40. Suvorov A. Gut microbiota, probiotics, and human health / A. Suvorov // Biosci. Microbiota Food Health. — 2013. — Vol. 32, № 3. — P. 81—91.

41. The *Bacillus subtilis* quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter / M. Fujiya, M. W. Musch, Y. Nakagawa [et al.] // *Cell Host Microbe*. — 2007. — Vol. 1, № 4. — P. 299—308.
 42. The safety of two *Bacillus* probiotic strains for human use / I. B. Sorokulova, I. V. Pinchuk, M. Denayrolles [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53, № 4. — P. 954—963.
 43. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota / J. L. Round, S. M. Lee, J. Li [et al.] // *Science*. — 2011. — Vol. 332. — P. 974—977.
 44. Urdaci M. C. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities / M. C. Urdaci, P. Bressollier, I. Pinchuk // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 38, № 6. — P. 86—90.
 45. Williams P. *Bacillus subtilis*: a shocking message from a probiotic / P. Williams // *Cell Host Microbe*. — 2007. — Vol. 1, № 4. — P. 248—249.
 46. Williams P. Quorum sensing, communication and cross-kingdom signaling in the bacterial world / P. Williams // *Microbiology*. — 2007. — Vol. 153. — P. 3923—3938.
-

Спорообразующие пробиотики и их применение у детей

Р.В. Марушко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Обобщены данные литературы о спорообразующих пробиотиках, а также опыт их использования при патологии желудочно-кишечного тракта у детей. Анализ приведенных данных позволяет рекомендовать применение препарата «Биоспорин-Биофарма» как в целях профилактики, так и в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта на всех уровнях оказания медицинской помощи детям, в том числе раннего возраста.

Ключевые слова: спорообразующие пробиотики, дети, препарат «Биоспорин-Биофарма».

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):77-84; doi10.15574/SP.2015.68.77

Sporforming probiotics and their usage in children

R.V. Marushko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine,» Kiev, Ukraine.

The data of literature about spore-forming probiotics, as well as their usage in the pathology of the gastrointestinal tract in children were summarized. Analysis of the data allows us to recommend the preparation «Biosporin-Biopharma» for preventive measures and treatment of gastrointestinal tract diseases at all levels of children health care, including infants.

Key words: spore-forming probiotics, children, preparation «Biosporin-Biopharma».

Сведения об авторах:

Марушко Ростислав Владимирович — к. мед. н., вед. науч. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, зав. науч. отделением, медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве, гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 30.04.2015 г.