

УДК 579.61 : 579.255 : 579.852.1 : 615.33.1

ПРИНЦИПИ СТВОРЕННЯ, МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКІВ (ОГЛЯД)

Кордон Т.І.

Національний фармацевтичний університет

Розглянуто загальні відомості про пробіотики, охарактеризовано генно-модифіковані штами, перспективні для створення рекомбінантних біопрепаратів, обговорюються питання їх потенційної небезпеки. Висвітлені деякі механізми впливу препаратів на основі живих мікроорганізмів на імунну систему та аспекти їх клінічного застосування.

Ключові слова: бактеріальні препарати, пробіотики, дисбактеріоз, генно-модифіковані штами, субалін, *Bacillus*, пробіотикотерапія.

Гострою проблемою сьогодення за умов постійного впливу агресивних антропогенних факторів, хімізації сільськогосподарського і промислового виробництва, широкого використання в системі охорони здоров'я різних хімічних сполук стала проблема збереження рівноваги екологічної системи «господар – мікроорганізм». Зміна кліматичних умов, вплив випромінювання, порушення режиму харчування, погіршення загального фізіологічного статусу, соматичні розлади, застосування лікарських препаратів, вікові зміни прямо чи опосередковано чинять негативну дію на складну мікроекологічну систему макроорганізму, що призводить до дисбактеріозу - якісних та кількісних змін складу нормальної мікрофлори людини. Проблема дисбактеріозу не обмежується лише порушеннями у біоценозі шлунково-кишкового тракту, вона охоплює весь організм в цілому, що неминуче відображається на резистентності організму в бік її зниження [1-5].

Близько 90% населення нашої країни в тій чи іншій мірі страждає на дисбіоз, що поєднуються з порушеннями імунної системи. Можливо, зміни нормофлори, стан імунітету та прояви хвороби варто розглядати як компоненти одного цілого, а роль пускового механізму в кожному конкретному випадку може належати будь-якому з них [6-9].

Спроби застосування антимікробних препаратів для профілактики і терапії дисбактеріозів виявилися малоефективними, а в деяких випадках навіть погіршували цей стан. З того часу як було відкрито здатність різних мікробних культур пригнічувати ріст інших мікроорганізмів, особливо патогенних, видатні науковці працювали над проблемою практичного використання явища антагонізму мікробів. Ідея І.І.Мечникова про доцільність регулювання кишкової мікрофлори при її порушеннях привела до нового напрямку в медицині – бактеріальній терапії, створенню біологічних

препаратів - пробіотиків із живих бактерій – представників нормальної мікрофлори [10-11].

Вперше термін “пробіотик” був запропонований у 1965 році Ліллі та Стіллуелом для позначення тих бактеріальних метаболітів, які в протилежність антибіотикам стимулюють ріст мікроорганізмів [12]. Більш широким визначенням, що відповідає сучасному рівню знань, є визначення пробіотиків, яке дав Б. А. Шендеров як “речовини мікробного і немікробного походження”, які при природному способі введення чинять сприятливі ефекти на фізіологічні і біохімічні функції організму через стимуляцію його мікроекологічного статусу [13-14].

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає поняття пробіотики як живі мікроорганізми, що застосовуються в адекватних кількостях і справляють оздоровчий ефект на організм людини. Термін “еубіотик” є синонімом терміну “пробіотик”. Першим частіше позначають фармацевтичні бактеріальні препарати з живих мікроорганізмів, які використовують для корекції мікрофлори господаря [15].

Класифікація пробіотиків ґрунтуються на кількості мікроорганізмів, що входять у препарат, їхній родової належності або наявності додаткових компонентів у складі препарату [16]. Пробіотики, які використовуються в медичній практиці, можуть містити один вид мікроорганізмів (монокомпонентні) або декілька (полікомпонентні). Комбіновані (синбіотики) містять окрім живих мікроорганізмів компоненти немікробного походження – пребіотики (речовини, що здатні стимулювати ріст та розвиток нормальної мікрофлори). За складом виділяють пробіотики біфідовмісні, лактовмісні, колівмісні, споровмісні та інші [17].

Важливою перевагою пробіотиків з властивим їм широким спектром антагоністичної активності щодо патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, є те, що на відміну від антибіотиків, не викликають утворення до них стійких форм бактерій [10, 18, 19]. Крім того, вони чинять різнобічний позитивний вплив на організм, який полягає, зокрема, у здатності пробіотиків знижувати проникність тканинних бар'єрів для токсинів, проявляти детоксикаційну дію щодо сполук, які утворюються в організмі господаря під впливом патогену [20]. На відміну від антибіотиків, які пригнічують імунітет, пробіотики стимулюють вироблення антитіл і його неспецифічних факторів [21, 22]. Продукуючи біологічні речовини, вони сприяють виробленню макроорганізмом медіаторів, що позитивно впливає на функції травного тракту, печінки, серцево-судинної, кровоносної систем та обмінні процеси в організмі господаря; беруть участь у синтезі та всмоктуванні вітамінів [23, 24].

При використанні пробіотиків відсутні такі важкі ускладнення, як при прийомі антибіотиків – розвиток алергійних реакцій. Метаболіти бактерій, які входять до складу пробіотиків, мають протиалергенну дію, перешкоджаючи мікробному декарбоксілюванню

харчового гістидину і підвищенню концентрації гістаміну [25 - 28].

Пошук мікроорганізмів, які можна використати як основу пробіотичного препарату, повинен бути спрямований на його безпечність, а особлива увага повинна бути приділена можливості розвитку інфекції, в тому числі у осіб з імунодефіцитом. Культура, що входить до складу пробіотика, не повинна нести плазмід, що детермінують антибіотикорезистентність, оскільки існує ймовірність передачі цих генів патогенним мікробам в організмі пацієнта. Також мікроорганізми повинні бути стійкі до дії кислоти й жовчі, щоб досягти передбачуваної зони колонізації [29].

Спільною ознакою мікроорганізмів, що становлять основу пробіотиків, є їх належність до нормальної мікрофлори [31-32]. Із облігатної групи представників нормальної мікрофлори кишківника за своїми біологічними і біохімічними характеристиками для основи пробіотиків найбільше придатними є апатогенні цукролітичні грампозитивні анаеробні бактерії родів *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*. Вони входять до складу монокомпонентних пробіотиків (Біфідумбактерину, Лактобактерину), полікомпонентних (Симбітер, Лінекс), а також комбінованих (Гастрофарм, Біфілакт) пробіотиків. Чисельні дослідження, проведені з такими компонентами пробіотиків, як *L. casei* та *L. acidophilus*, встановили їх здатність активізувати захисну функцію перитонеальних макрофагів [33-36]. Також відомо, що пероральне введення пробіотиків на основі молочнокислих бактерій активізує продукцію таких цитокінів як γ -інтерферон. Ця група пробіотиків здійснює також функції детоксикації та інактивації канцерогенів, стимулює комплекс ферментів травлення і синтез вітамінів [37]. Лактобактерії, що входять до складу пробіотиків, впливають на імунний статус макроорганізму, підвищуючи рівень неспецифічної резистентності організму, а також посилюючи клітинний і гуморальний імунітет [38]. Це дозволило рекомендувати дані пробіотики як пероральний ад'ювант в умовах ентеральної вакцинації людей і тварин, а також при захворюваннях з порушенням функції імунної системи [39-43].

Окрім облігатної, основою ряду пробіотичних препаратів стали і представники факультативної мікрофлори товстого кишечника теплокровних. Зокрема, *Escherichia coli* як основа препарату широко представлена як в монокомпонентних пробіотиках (колібактерин, мутафлор, коліфлорал), так і полікомпонентних препаратах (біфікол) [44, 45]. Здатність *Enterococcus faecium* справляти позитивний ефект на макроорганізми зумовило появу досить різноманітного асортименту пробіотиків, що містять ентерококи □ це біофлорін, що належить до монокомпонентних, а також біфіформ, лінекс, окарин, стрептосан з групи полікомпонентних пробіотиків. Як основу пробіотиків використовують також представників факультативної мікрофлори верхніх

дихальних шляхів, бактерії роду *Aerococcus* у складі А- і М-бактерину, аеробакту [46].

Основою для створення нових бактеріальних препаратів є також транзиторні мікроорганізми – представники родів *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Candida*, загальна концентрація яких складає менше 0,01% усієї мікробної біоти. Однак, таких представників транзиторної групи нормальної мікрофлори кишечника як аеробні спороутворюючі бактерії роду *Bacillus* широко використовують як основу біологічних препаратів, що складають групу пробіотиків, здатних до само елімінації [47]. До них відносять бактисубтил (*B. cereus*), флорівін (*Bacillus* sp), споробактерин (*B. subtilis*), біоспорин (*B. subtilis* + *B. licheniformis*), субалін (рекомбінантний штам *B. subtilis*) та ін. На відміну від біфідобактерій і лактобактерій, які тривало персистують в макроорганізмі з утворенням біоплівки, бактерії роду *Bacillus* не колонізують слизові оболонки. Разом з тим, вони регулярно потрапляють в травний тракт із зовнішнього середовища і діють на макроорганізм переважно в період надходження. В різних відділах травного тракту вони знаходяться у невеликих кількостях, однак вплив їх на організм досить суттєвий. Вже у верхніх відділах дихальних шляхів і травного тракту вони чинять антагоністичну дію на патогенні й умовно патогенні мікроорганізми, беруть участь в процесах травлення завдяки ферментативній активності, справляють позитивний вплив на макроорганізм, продукуючи різноманітні біологічно активні речовини [48].

Виникло питання щодо можливості активної життєдіяльності аеробних спороутворюючих бактерій в умовах шлунково-кишкового тракту, зумовлене тим, що у складі пробіотика дані мікроорганізми знаходяться у стані анабіозу – переважно у вигляді спор. Ряд дослідників показали, що майже 90% спор проростають у вегетативні клітини вже протягом перших двох годин після проникнення в організм [49 - 51]. Поряд з цим, в процесі проростання спор, продукується ряд біологічно активних речовин, в їх числі антибіотики, лізоцим, ряд протеолітичних ферментів. Спектр біологічної активності аеробних спороутворюючих бактерій включає в себе таку цінну властивість, як їх здатність впливати на імунологічну реактивність макроорганізму, а саме стимулювати активність лімфоцитів на рівні таких мітогенних речовин як фітогемаглютинін і Кон-А, підвищувати активність секреторних імуноглобулінів, підвищувати активність макрофагів та природних кілерних клітин [52].

Проблема розробки пробіотиків, які б характеризувалися одночасно противірусними та антибактеріальними властивостями є досить актуальною. Щоб вирішити її, пробіотики стали застосовувати сумісно з найрізноманітнішими імуностимуляторами, а також противірусними речовинами та цитокінами. Найбільш відомими з таких симбіозів є препарати інтерферону. Однак, даний підхід досить ускладнює технологію

виробництва та суттєво підвищує вартість, що у свою чергу робить ці комплексні препарати нерентабельними. Відповідно, і застосування на практиці вони мають обмежене. Альтернативним і більш перспективним напрямком стали наукові пошуки безпосередньої модифікації пробіотичних штамів за допомогою клонування генів противірусних білків – рекомбінантних штамів. Препарати, основою яких є генетично модифіковані штами бактерій, здатні проявляти не лише антагоністичну активність щодо бактеріальних патогенів, але й противірусну активність, представляють особливий інтерес [52-54].

Бактерії роду *Bacillus* є одними з найбільш перспективних для створення рекомбінантних пробіотиків завдяки їх високій антагоністичній активності й зручності клонування в них чужорідних генів про- та еукаріотичного походження. Як уже зазначалося, бактерії роду *Bacillus* не утворюють біоплівки на слизових оболонках організму господаря, внаслідок чого позбавлені здатності неконтрольовано персистувати у його організмі. [55]. На основі штаму *B. subtilis* 2335, який входить до складу біоспорину, сумісно українськими та російськими вченими створено рекомбінантний штам *Bacillus subtilis* 2335/105, що здатний продукувати інтерферон типу α -2. Саме цей штам є основою препарату Субаліну – пробіотика з протибактеріальною, противірусною та імуномодулюючою дією. Введена в клітину *B. subtilis* плазмідна ДНК містить ген альфа-2-інтерферону людини, промотор експресії гену та сигнальний пептид альфа-амілази *B. amyloliquefaciens* для секреції інтерферону, а також гени стійкості до канаміцину. Рекомбінантний штам *B. subtilis* 2335/105 продукує інтерферон у кількості $10^4 - 10^5$ МО на 1 мл культурального середовища. В дослідках, проведених *in vitro* і на лабораторних тваринах, доведено, що плазмідна ДНК не передається від *B. subtilis* 2335/105 іншим мікроорганізмам, як умовно патогенним, так і представникам нормальної мікрофлори кишечника. Її структурна цілісність залишається інтактною в умовах багаторазових пасажів культури [56].

Про пероральному прийомі субаліну в просвіті кишечника виділяється інтерферон, що взаємодіє з рецепторами епітеліальних клітин слизової та імунними клітинами пейєрових бляшок. Крім того, інтерферон проникає безпосередньо у кровоток шляхом фізіологічного всмоктування і там ініціює цитокіновий каскад реакцій неспецифічної резистентності та антигенспецифічної імунної відповіді. Оральний інтерферон можна вважати ад'ювантом щодо індукції інтерлейкіну-12, інтерлейкіну-18, гамма-інтерферону, що необхідні для Th-1-імунної відповіді та формування специфічного противірусного імунітету [52].

Відомо, що пероральне застосування субаліну стимулює функціональну активність фагоцитів, підвищує рівень інтерферону у десятки разів в порівнянні з початковим вмістом. Важливо, що через декілька днів після закінчення прийому субаліну кількість інтерферону нормалізується. Швидко зниження рівня інтерферону в організмі після

застосування препарату свідчить про те, що культура, яка входить до складу препарату, не персистує тривалий час в організмі [56].

Моделювання фізіологічних і імунних реакцій залежить від штаму та дози пробіотика. При взаємодії з імунними та епітеліальними клітинами кишечника активні сигнальні компоненти пробіотиків взаємодіють з антиген-розпізнаючими рецепторами (TLRs - Toll-like receptors, NLRs - The NOD-like receptors або Nucleotide Oligomerization Domain receptors) та іншими поверхневими рецепторами, і як наслідок викликають диференціювання Т-лімфоцитів у пейєрових бляшках (CD4+ Th1, CD4+ Th2, CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів) та продукцію ними різних хемокинів та цитокинів. Варто зауважити, що при дисбіозі в умовах дефіциту нормальної мікрофлори можуть домінувати опортуністичні мікроорганізми, зокрема представники родів *Clostridium*, *Candida*, *Staphylococcus*, що може призвести до зміщення вектору диференціювання Т-лімфоцитів у бік переважання Th1- або Th2 – лімфоцитів. Це може призвести в першому випадку до персистування підвищеного рівня прозапальних цитокинів і як наслідок до зростання ризику автоімунних реакцій, чи в другому випадку домінування IL4, IL5, IL13, синтезу надлишкової кількості імуноглобуліну класу Е, що підвищує ймовірність розвитку atopічних реакцій. Ці теоретичні дані лягли в основу клінічних випробувань пробіотиків як імуномодуляторів при автоімунних колітах [57-59].

Закордонними дослідниками створено рекомбінантний штам *E. coli* CWG308:pLNT, у який введена плазмідна ДНК з генами глікозилтрансферази. В якості донорів генів автори використали штами *Neisseria meningitidis* та *Campylobacter jejuni*. В результаті було створено штам *E. coli*, здатний синтезувати химерні ліпополісахариди, що можуть зв'язуватися з ентеротоксинами *E. coli* та *Vibrio cholerae*. Таким чином, штам *E. coli* CWG308:pLNT є перспективним для створення пробіотиків, ефективних при лікуванні та профілактики діареї, викликані ентеротоксигенною *E. coli* і *Vibrio cholerae*. [60, 61]

Японською фірмою Snow Brand Milk Products створено новий штам біфідобактерій, основою якого є два штами — *B. longum* M205 та *B. pseudolongum* VT2906. Перший виділений із тканин людини і володіє здатністю активно знижувати рівень холестерину в крові, другий - із тканин тварин, стійкий до дії кисню та кислот. Фірма планує використати створений новий штам біфідобактерій для профілактики та лікування атеросклерозу і пов'язаних з ним захворювань серцево-судинної системи. [32].

Бактерії роду *Lactococcus* не є типовими представниками мікроорганізмів ШКТ людини, проте пробіотики на їхній основі стійкі до дії жовчі і здатні пригнічувати розвиток патогенних ентерококків. Деякі види лактококів здатні виживати в шлунку, лізис їх у дванадцятиперсній кишці супроводжується

звільненням великої кількості ензимів. Нідерландські дослідники, використовуючи методи генної інженерії, створили рекомбінантний штам *Lactococcus lactis* MG 1363, який містить структурні гени, що детермінують синтез ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, фактору некрозу пухлин. В експериментах *in vitro* і *in vivo* доведена висока ефективність пробіотика на основі *L. lactis* MG 1363 при лікуванні хвороби Крона та виразковому коліті [62, 63].

На теперішній час лактобактерії належать до числа пріоритетних у виробництві пробіотиків. Однак, існує цілий ряд робіт, присвячених проблемі потенційної небезпеки бактерій роду *Lactobacillus* у осіб з імунодефіцитами. Лактобактерії різних видів були виділені з інфікованих ран, із клапанів серця при бактеріальному ендокардиті, нефритах, а лактобактерії, що мешкають у ротовій порожнині, можуть стати причиною розвитку пародонтозу та карієсу [64-79].

Суперечливим залишається питання про потенційну небезпеку біфідобактерій. Так, найбільш поширений у кишечнику вид *Bifidobacterium bifidum* не представляє небезпеки відносно розвитку автоінфекцій через низький рівень транслокації та патогенності. Також доведена безпека й ефективність *Bifidobacterium longum*. Однак інші види біфідобактерій (*B. dentium*, *B. adolescentis*) були висіяні при ендокардитах, бактерієміях, місцевих інфекціях, інфекціях ротової порожнини [65, 74, 75].

Представники факультативної та умовно-патогенної мікрофлори у стані індигенної рівноваги, відіграючи позитивну роль для макроорганізму, при транслокації також можуть ставати причинами інфекцій [79].

Деякі автори вказують на те, що тривале застосування пробіотиків, що включають спорові мікроорганізми, може провокувати розвиток дисбактеріозів, звикання та селекцію стійких до антибіотиків патогенних штамів, що вражають як кишківник, так і інші органи, зокрема легені, суглоби. В.В.Субботін та Н.В. Данилевська вважають, що доцільно препарати типу Бактисубтил та Бактиспорін, що містять антибіотичні сполуки, виключити із категорії пробіотиків для людини і розглядати їх як комплексні неочищені антибіотики [80, 81].

На сьогоднішній день налічуються десятки рекомбінантних штамів мікроорганізмів, що несуть гени, відповідальні за синтез α , β і γ -інтерферонів, різного типу інтерлейкінів (ФНО- α і β , ІЛ-1, ІЛ-6, α -1 тимоzinу, гранулоцит-макрофаг колоніестимулюючого фактору й ін.). Одним із найсучасніших напрямків, що інтенсивно розроблюються при створенні генно-інженерних препаратів-пробіотиків, є використання живих бактеріальних векторів доставки гетерологічних імуногенних епітопів, що поєднуються з доставкою цитокінів, які індукують місцевий протективний імунітет. Від балансу цих цитокінів безпосередньо залежить кооперативна взаємодія між різними типами імунних клітин, а також між патогенами та клітинами макроорганізму, що визначає

характер розвитку імунної відповіді й завершення патологічного процесу [82].

Найважливішим механізмом дії пробіотиків є зміна продукції ряду імунорегуляторних цитокінів, особливо інтерферонів, відповідальних за формування клітинної ланки імунітету, а отже, і за ефективність розвитку імунної відповіді при інфекційних, онкологічних захворюваннях. Інтерферони виконують важливу контрольно-регуляторну функцію в збереженні гомеостазу організму, оскільки їм властива протівірусна, імуномодулююча, протизапальна, протибактеріальна та антипроліферативна активність [83].

Бактеріотерапевтичні препарати медичного призначення на основі рекомбінантних мікроорганізмів з доведеною безпечністю доцільно застосовувати для лікування та профілактики різних захворювань: дисбактеріозу, atopії, кишкових інфекцій бактеріальної, вірусної та змішаної етіології, серцево-судинних, онкологічних захворювань, вторинних імунодефіцитів [84]. Виражений терапевтичний ефект при лікуванні дисбактеріозів показали препарати Симбітер ацидофільний вітчизняного виробництва, Лінекс (Словенія), Лаціум (Нідерланди). Серед протидіарейних пробіотиків найбільш поширеними є Біфіформ (Данія), Лактовіт форте (Великобританія), Ентерожерміна (Франція), а пробіотики Біогая (Швеція) та Біфіформ бебі можна застосовувати вже з перших днів життя.

Доведена можливість позитивного впливу пробіотиків на перебіг atopічних реакцій. Показано, що застосування пробіотиків в групі дітей, що страждали харчовою алергією, достовірно зменшує прояви atopічного дерматиту, а при цьому в крові знижується вміст CD4+T-лімфоцитів-хелперів, та зростає концентрація трансформуючого ростового фактору- β (TGF- β), що, як відомо, забезпечує баланс імунних реакцій. Профілактичне застосування пробіотиків на основі лактобактерій у вагітних жінок з проявами atopії в анамнезі за 2-4 тижні до пологів і протягом 6 місяців на фоні грудного вигодовування дитини дозволили знизити частоту розвитку харчової алергії у дітей вдвічі [85].

Результати експериментальних досліджень вказують на сприятливий ефект пробіотиків при гострому панкреатиті, неалкогольному стеатогепатиті, некротичному коліті у недоношених дітей з дуже низькою масою тіла при народженні [86]. Вони можуть бути також корисні при лактазній недостатності. Подальші розробки в сфері генетичної модифікації пробіотиків допоможуть знайти нові підходи в лікуванні автоімунних захворювань кишківника, включаючи й такі як синдром подразненого кишківника, рак товстої кишки [87].

Досить актуальною є проблема підвищення ефективності лікування хворих злоякісними новоутвореннями. Для онкологічних хворих на тлі цитостатичної терапії найбільш реальним та ефективним методом збереження нормальної мікрофлори є цілеспрямована корекція пробіотиками.

Основними напрямками використання пробіотиків в онкології є:

- профілактичний вплив пробіотиків - зниження ризику захворювання на рак при підтримці нормальної мікрофлори в організмі, а також для детоксикації канцерогенів і мутагенів, що надходять ззовні, у тому числі з їжею;

- покращення стану онкологічних хворих та зниження у них ймовірності інфекційних ускладнень;

- безпосередня протипухлинна дія пробіотиків: зменшення розмірів пухлини і збільшення тривалості життя хворих на рак.

Одним із сучасних напрямків пошуку ефективних методів лікування онкологічних хворих є розробка засобів імунотерапії пухлин, що ґрунтуються на специфічній індукції протипухлинної резистентності організму, а саме імунізації протипухлинними вакцинами, що містять пухлиноасоційовані антигени. Відомо, що практично усі специфічні протипухлинні вакцини діють ефективніше при використанні їх з ад'ювантами різного походження, зокрема цитокінами, які здатні стимулювати ключову ланку імунної відповіді. В роботі колективу авторів показано, що сумісне застосування препарату субалін в якості ад'юванта шляхом 5-15-кратного перорального прийому в період імунізації протипухлинною вакциною здатне підвищувати її терапевтичну ефективність [88].

Узагальнюючи наведене вище, можна стверджувати, що сучасна мікробіологія запропонувала в лікувальний арсенал медицини у вигляді пробіотиків унікальні за своїми властивостями препарати, позбавлені багатьох недоліків антибіотиків, що володіють протибактеріальною, противірусною, імуномодулюючою дією, чинять корегуючий вплив на стан мікрофлори, і можуть бути використані в лікуванні та профілактиці цілого ряду захворювань.

Reference

1. Lee, W. Obesity in the United States – dysbiosis from exposure to low-dose antibiotics [Electronic resource] / W.Lee, I. Riley, E.Raphael, E. Faerstein2 // *Epidemiology*. – 2013. – V.1. – P. 69-71. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867737/>
2. Brown, K. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease [Electronic resource] / K.Brown, D.DeCoffe, E.Molcan, D.L.Gibson // *Nutrients*. – 2012. – V. 4(8). – P.1095–1119. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23016134>
3. Galland, L. Intestinal Dysbiosis and the Causes of Disease [Electronic resource] / L. Galland, S. Barrie [Electronic resource] // Access : http://www.healthy.net/Health/Article/Intestinal_Dysbiosis_and_the_causes_of_Disease/423
4. Costello, E. Bacterial community variation in human body habitats across space and time [Electronic resource] / E. Costello, C. Lauber, M. Hamady, N. Fierer,

J. Gordon, R. Knight // *Science*. – 2009. – V. 326. – P. 1694-1697. – Access :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892944>

4. Turnbaugh, P. The core gut microbiome, energy balance and obesity [Electronic resource] / P.Turnbaugh, J. Gordon // *J. Physiol*. – 2009. – V.587. – P.4153-4158. – Access : <http://jp.physoc.org/content/587/17/4153.full>

5. Rescigno, M. The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity [Electronic resource] / M Rescigno // *Trends in Immunology*. – 2011. – V.32. – P. 256-264. – Access :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21565554>

6. Sjogren, Y. M. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses [Electronic resource] / Y. M. Sjogren // *Clinical Experimental Allergy*. – 2009. – V.39. – P. 1842-1851. – Access :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19735274>

7. Serino, M. Intestinal microflora and metabolic diseases. [Electronic resource] / M.Serino, E. Luche, C.Chabo, J.Amar, R. Burcelin // *J.Diabetes Metab*. – 2009. – V.35. – P.262–272. – Access :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19419895>

8. Saputo L. Practical Clinical Guide to Understanding Dysbiosis and Irritable Bowel Syndrome [Electronic resource] // by L. Saputo // Access :

<http://www.doctorsaputo.com/a/a-practical-clinical-guide-to-understanding-dysbiosis-and-irritable-bowel-syndrome-ibs>

9. Uspenskiy, Ju.P. Prospects for the use of multi-view of probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea [Text] / Y.P. Uspenskiy, S.M. Zakharenko, Y.A.Fominych // *Experimental and clinical gastroenterology*. – 2013. – V.2. – P. 54-64.

10. Caramia, G. Probiotics: from Metchnikoff to the current preventive and therapeutic possibilities [Electronic resource] / G. Caramia // *Pediatr. Med. Chir*. – 2004. – V. 26 (1). – P. 19–33. – Access :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15529809>

11. Lilly, D. M. Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms [Text] / D.M. Lilly, R. H. Stillwell // *Science*. – 1965. – Vol. 147. – P. 747–748.

12. Shenderov, B. A. Medical microbial ecology and functional food [Text] / B.A.Shenderov // M. : Grant, 1998. – 288 p.

13. Shenderov, B. A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception [Electronic resource] / B.A. Shenderov // *Microb Ecol Health Dis*. – 2013. – V. 24. – P. 1–8. – Access :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747726/pdf/MEHD-24-20399.pdf>

14. Kneifel, W. Probiotics and Health Claims [Text] / W. Kneifel, S.Salminen // Wiley-Blackwell, 2011. — 360 p.

15. Yakovenko, E. P Innovative multi species and multi strains probiotics in clinical practice [Electronic resource] / E. P. Yakovenko [et al] // *Attending physician*. – 2014. – N5. – Access : <http://www.lvrach.ru/2014/05/15435967/>

16. Timmerman, H.M.Monostrain, multistrain and multispecies probiotics. Acomparison of functionality and efficacy [Electronic resource] / H.M.Timmerman, C.J.M.Koning, L. Mulder, F.M. Rombouts, A.C. Beynen //

- International Journal of Food Microbiology. –2004. – V. 96 (3). P. 219-233. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15454313>
17. Taibi, A. Practical approaches to probiotics use [Electronic resource] / A. Taibi, E.M. Comelli // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2014. – V. 39 (8). – P. 980-986. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797031>
18. Dinleyici, E.C. The effect of a multispecies synbiotic mixture on the duration of diarrhea and length of hospital stay in children with acute diarrhea in Turkey: single blinded randomized study [Text] / E.C. Dinleyici [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2013. – V. 172 (4). – P. 459-464.
19. Vitetta, L. Probiotics, prebiotics and the gastrointestinal tract in health and disease [Electronic resource] / L. Vitetta, D. Briskey, H. Alford, S. Hall, S. Coulson // *Inflammopharmacology.* – 2014. – V. 22(3). – P. 135-154. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24633989>
20. Chralampopoulos, D. Prebiotics and Probiotics Science and Technology [Text] / D. Chralampopoulos, R. A. Rastall // — UK: Springer, 2009. — 1265 p.
21. Serebryakova, E.N. Probiotics for Prevention and Treatment at Diarrhea in Children [Electronic resource] / E.N. Serebryakova // *The difficult patient.* – 2014. – V. 12. – N5. – P. 20-25. – Access : <http://t-patient.ru/wp-content/uploads/2014/06/TP-5-2014.pdf>
22. Ashraf, R. Immune system stimulation by probiotic microorganisms [Electronic resource] / R. Ashraf, N.P. Shah // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2014. – V. 54 (7). – P. 938-956. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499072>
23. Dattilio, A. M. Probiotics in pediatrics: a review of concepts, mechanisms, and benefits [Text] / A. M. Dattilio, J. M. Saavedra // *Clinical nutrition highlights.* – 2009. – V. 5. – P. 2–8.
24. Bondarenko, V. M. Molecular cellular mechanisms of therapeutic action of probiotic drugs [Electronic resource] / V. M. Bondarenko // *J. Farmateka.* – 2010. – V. 196. – N2. – P. 26–32. – Access : <http://www.pharmateca.ru/en/archive/article/7714>
25. Subalinum. A fundamentally new approach to the treatment of bacterial and viral infections [Text] / I. B. Sorokulova [et al.] // *K.*, 2010. – 36p.
26. Koutelidakis, I. M. Impact of synbiotics on the intestinal flora of critically ill patients with multiple injuries [Electronic resource] / I.M. Koutelidakis [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2010. – V. 36. – P. 90–91. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20346633>
27. Andi, L. Guide to designing, conducting, publishing and communicating results of clinical studies involving probiotic applications in human participants [Electronic resource] / L. Andi. [et al.] // *Gut Microbes.* – 2010. – V. 1(4). – P. 243-253. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3023606/>
28. Dekker, J. Probiotics revisited: new strains, new benefits, new opportunities [Text] / J. Dekker; S. Ukraintsev // *Pediatric Pharmacology.* – 2012. – V. 9 (2) – P. 40-45.
29. Dekker, J. W. Safety aspects of probiotic bacterial strains *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 in human infants aged 0-2 years [Text] / J. W. Dekker [et al.]. // *International Dairy Journal.* – 2009. – V. 19. – P. 149-154.
30. Turrone, F. Microbiomic analysis of the bifidobacterial population in the human distal gut [Electronic resource] / F. Turrone [et al.] // *ISME J.* – 2009. – V. 3. – P. 745-751. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19295640>
31. Starovoitova, S.A. Search of strains of bacteria *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* of genus perspective for creation of probiotics [Text] / S.A. Starovoitova [et al.] // *Sci. Bull. Uzhgorod Univ. (Ser. Biol.)* – 2009. – V. 26. – P. 216-219.
32. Anderson, R. C. *Lactobacillus plantarum* DSM 2648 is a potential probiotic that enhances intestinal barrier function [Text] / R. C. Anderson [et al.] // *FEMS Microbiology Letters.* – 2010. – V. 309. – P. 184-192.
33. Pat. 92983 UA, 5 МПК d2N1/20, C12R1/225, A61P37/02. Strain *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* IMB-B-7281 – activator of phagocytes [Electronic resource] / Spivak M., Pidhorskyy V., Shynkarenko L., Lazarenko L., Timoshok N., Gorchakov V., Starovoitova S.; applicant Danylo Zabolotny Institute of Microbiology National Academy of Science of Ukraine. – № a 200907302 ; stated 13.07.2009 ; published 11.10.2010. *Bull. № 19.*, 2010. – Access : <http://dspace.nuft.edu.ua/jspui/handle/123456789/10976>
34. Tanabe, S. *Bifidobacterium infantis* suppresses proinflammatory interleukin-17 production in murine splenocytes and dextran sodium sulfate-induced intestinal inflammation [Electronic resource] / S. Tanabe, Y. Kinuta, Y. Saito // *Int J Mol Med.* – 2008. – V. 22 (2). – P. 181-185. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636171>
35. Tuohy, K.M. The way to a man's heart is through his gut microbiota? – dietary pro- and prebiotics for the management of cardiovascular risk [Electronic resource] / K.M. Tuohy, F. Fava, R. Viola // *Proc Nutr Soc.* – 2014. – V. 4. – P. 1–14. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495527>
36. Nishitani, Y. *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC alleviates symptoms of colitis induced by dextran sulfate sodium in mice. [Electronic resource] / Y. Nishitani [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2009. – V. 9. – P. 1444-1451. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733697>
37. Li, C.Y. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on both murine and human mitogen-activated T cells. [Electronic resource] / C.Y. Li, H.C. Lin, C.H. Lai, J.J. Lu, S.F. Wu, S.H. Fang // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2011. – V. 156 (2). – P. 128–136. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576983>
38. Shevyakov, M.A. / Immunomodulation by using probiotics: range of clinical applications and conditions for effectiveness [Electronic resource] / M.A. Shevyakov, A.V. Sobolev // *The difficult patient.* – 2013. – V. 11. – № 11. – 43-47. – Access : <http://t-patient.ru/articles/8080/>
39. Kikuchi, Y. Oral Administration of *Lactobacillus plantarum* Strain AYA Enhances IgA Secretion and Provides Survival Protection against Influenza Virus Infection in Mice [Electronic resource] / Y. Kikuchi [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – V. 9 (1). – Access :

- <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0086416>
40. Berlec, A. Novel applications of recombinant lactic acid bacteria in therapy and in metabolic engineering [Electronic resource] / A. Berlec, B. Struketj // *Rec. Patents Biotechnol.* — 2009. — V. 3. — P. 77-87. — Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19519564>
41. Tuomola, E. M. Adhesion of some probiotic and dairy Lactobacillus strains to Caco-2 cell cultures [Electronic resource] / Tuomola EM, Salminen SJ. // *Int J Food Microbiol May.* — 1998. — V. 41(1). — P. 45-51. — Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9631336>
42. Tuomola, E. M. Chemical, physical and enzymatic pre-treatments of probiotic lactobacilli alter their adhesion to human intestinal mucus glycoproteins [Electronic resource] / E.M. Tuomola, A.C. Ouwehand, S.J. Salminen // *Int. J. Food Microbiol.* — 2000. — V. 60(1). — P. 75-81. — Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014524>
43. Pat. 2144954 The Russian Federation, МПК C12N1/21, A61K35/74. The bacterial strain of Escherichia coli M 17/pColap used to obtain probiotic preparation [Electronic resource] / Livshits V.A., Chesnokova V.L., Aleshin V.V., Sokurenko E.V., Dalin M.V., Kravtsov E.G., Bykov V.A. — States 15.04.1998 ; published 27.01.2000. — Access : <http://bd.patent.su/2225000-2225999/pat/servlet/servlet9cce.html>
44. Arribas, B. A probiotic strain of Escherichia coli, Nissle 1917, given orally exerts local and systemic anti-inflammatory effects in lipopolysaccharide-induced sepsis in mice [Electronic resource] / B. Arribas [et al.] // *Br J Pharmacol.* — 2009. — V. 157. — P. 1024 - 1033. — Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19486007>
45. Zakharenko, S. M. Conception of doctors about modern probiotics [Text] / S. M. Zakharenko // *Consilium medicum.* — 2011. — T.13, №7. — C.60-65.
46. Selvam, R. Effect of Bacillus subtilis PB6, a natural probiotic on colon mucosal inflammation and plasma cytokines levels in inflammatory bowel disease [Electronic resource] / R. Selvam, P. Maheswari, P. Kavitha, M. Ravichandran, B. Sas, C. Ramchand // *Indian J Biochem Biophys.* — 2009. — V. 46. — P. 79-85. — Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19374258>
47. Pat. 2159625 The Russian Federation 5 МПК A61K35/66. Probiotic preparation of a comprehensive action [Text] / Belyavskaya V.A., Kashperova T.A., Sorokulova I.B., Smirnov V.V., Ilichev A.A., Panin A.N., Malik N.I., Sandakhchiev L.S.; applicant State Research Center of Virology and Biotechnology Vector ; appl. 99111728/14, 25.05.1999; published 27.11.2000.
48. Sorokulova, I. B. Preclinical testing in the development of probiotics: a regulatory perspective with Bacillus strains as an example [Text] / I. B. Sorokulova // *Clinical Infectious Diseases.* — 2008. — V.46. — P. S92—S96.
49. Grinko, O. M. Isolation and study of perspective probiotic strain of spore-forming bacteria from Bacillus genus [Text] / O.M. Grinko, V.V. Zverev, A.A. Kaloshin, N.A. Mikhaylova, V.G. Arzumanyan // *Zh. Mikrobiol. (Moscow).* — 2009. V. 3. — P. 85—89.
50. Legeza, K. N. Application of Biosporinum during the treatment of intestinal infections [Text] / K.N. Legeza, V.Y. Chaplinskyi, I.B. Sorokulova, S.V. Yakimova, D. M. Gritsaenko // *Contemporary Pediatrics.*— 2013. — V. 5 (53). — P. 172-174.
51. Starovoitova, S. A. Probiotic is based on transgenic microorganism [Text] / S. A. Starovoitova, O. I. Skrotska // *Biotechnologia Acta.* — 2013.— V. 1. — P. 34-45.
52. Icy, D'Silva. Recombinant technology and probiotics [Electronic resource] / D'Silva Icy // *International Journal of Engineering and Technology.* — 2011. — Vol.3. — P. 288–293.— Access : <http://www.enggjournals.com/ijet/docs/IJET11-03-04-25.pdf>
53. Skrotska, O. Use of recombinant microorganisms for creation of modern probiotic preparations [Text] // O.Skrotska, S. Starovoitova, Yu.Penchuk, Ya.Gavrish // *Scientific papers NUFT.* — 2012. — V.42. — P. 41-46.
54. Belyavskaya, V. A. Prospects for constructing immune preparations based on recombinant bacilli [Text] / V.A. Belyavskaya, I.B. Sorokulova, A.A. Ilichev // *Intern.J.Immunorehabilitation.*— 1994. — V. 1. - P.56.
55. Pat. 2035185 The Russian Federation 5 МПК A61K35/66 Preventive biological preparation of subalimum [Text] / Smirnov V.V.; Reznik S.R.; Sorokulova I.B., Sandakhchiev P.S., Petrenko V.A., Ilichev A.A., Belyavskaya V.A Timofeev I.V. ; applicant Danylo Zabolotny Institute of Microbiology National Academy of Science of Ukraine and State Research Center of Virology and Biotechnology Vector; appl. 5025233/13, 31/01/1992 ; published 20.05.1995.
56. Round, J. L. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota [Electronic resource] / J. L. Round [et al.] // *Science.*— 2011.— V. 332. — P. 974–977. — Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21512004>
57. Herberth, G. Reduced IFN- γ - and enhanced IL-4-producing CD4+ cord blood T cells are associated with a higher risk for atopic dermatitis during the first 2 yr of life. *Pediatric* [Electronic resource] / G. Herberth [et al.] // *Allergy Immunology.* — 2010. — V. 21. — P. 5-13. — Access : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3038.2009.00890.x/abstract>
58. Wang, M. Microbial hijacking of complement-toll-like receptor crosstalk [Electronic resource] / M. Wang [et al.] // *Sci. Signal.* — 2010. — V.3. — P.11.— Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159852>
59. Focareta, A. Recombinant Probiotic for Treatment and Prevention of Cholera [Electronic resource] / A. Focareta [et al.] // *Ibid.* — 2006. — V. 130. — P. 1688-1695. — Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697733>
60. Paton, A. W. Recombinant Probiotics for Treatment and Prevention of Enterotoxigenic Escherichia coli Diarrhea [Electronic resource] / A. W. Paton [et al.] // *Gastroenterology.* — 2005. — V. 128. — P. 1219-1228. — Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15887106>
61. Remaut, E. Clinical potential of Lactococcus lactis mediated delivery of human interleukin-10 and trefoil factors [Text] / E. Remaut [et al.] // *Biosci. Microflora.* — 2006. — V. 25. — P. 81-97.

62. Llopis, M. Lactobacillus casei downregulates commensals' inflammatory signals in Crohn's disease mucosa [Electronic resource] / M. Llopis [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – V.15. – P. 275-283. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18839424>
63. Cannon, J. P. Pathogenic relevance of Lactobacillus: A Retrospective review of over 200 cases. [Electronic resource] / J. P. Cannon, T.A. Lee, J.T. Bolanos, L.H. Danziger // *European Journal of Clinical Microbiology.* – 2005. – V. 24 (1). – P. 31-40. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15599646>
64. Domann, E. Culture-independent identification of pathogenic bacteria and polymicrobial infections in the genitourinary tract of renal transplant recipients [Electronic resource] / E. Domann [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology.* – 2004. – V. 41(12). – P. 5500-5510. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662931>
65. Schmaldienst, S. Urinary Tract Infections After renal transplantation [Electronic resource] / S. Schmaldienst, E. Dittrich, W. H. Hörl // *Current opinion in urology.* – 2002. – V.12 (2). – P. 125-130. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859258>
66. Chazan, B. Bacteremia and pyelonephritis Caused by Lactobacillus jensenii in A Patient with urolithiasis [Electronic resource] / B. Chazan, R. Raz, Y.Shental, H. Sprecher, R. Colodner // *The Israel Medical Association journal: IMAJ.* – 2008. – V.10 (2). P. 164-165. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432039>
67. Duprey, K. M. Pyelonephritis and bacteremia from Lactobacillus delbrueckii [Electronic resource] / K. M. Duprey, L.McCrea, B.L. Rabinowitch, K. N. Azad // *Case reports in infectious diseases.* – 2012. – P. 743 -745. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056967>
68. Suárez-García I. Lactobacillus bacteremia and endocarditis jensenii dilatation and curettage After: Case report and Literature review [Electronic resource] / I. Suárez-García, A. Sánchez-García, L. Soler, E. Malmierca, J. Gómez-Cerezo // *Infection.* – 2011. – V. 40 (2). – P. 219-222. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21866337>
69. Rostagno, C. Early Lactococcus lactis endocarditis after mitral valve repair: a case report and literature review [Electronic resource] / C. Rostagno, P. Pecile, P.L. Stefãno // *Infection .* – 2013. – V. 41. – P. 897-899. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23225172>
70. Rasmussen, M. Lactococcus garvieae endocarditis presenting with subdural haematoma [Electronic resource] / M. Rasmussen, J. B. Werner, M. Dolk, B. Christensson // *BMC Cardiovascular Disorders .* – 2014. – V. 14(1).– P.13. – Access : <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/14/13>
71. Lee, J.Y. Polymicrobial Peritonitis with Lactococcus lactis in a Peritoneal Dialysis Patient [Electronic resource] / J. Y. Lee [et al.] // *Chonnam Medical Journal.* – 2014. – V. 50(2). – P. 67-69. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25229019>
72. Rolph, H. J. Molecular identification of microorganisms from endodontic infections [Electronic resource] / H.J. Rolph [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2001. – V. 39(9). – P. :3282-3289. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11526164>
73. Hong, B.Y. Microbial analysis in primary and persistent endodontic infections by using pyrosequencing [Electronic resource] / B.Y.Hong [et al.] // *J Endod.*– 2013. – V. 39(9). – P. 1136-1140. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953286>
74. Avlami, A. Lactobacillus rhamnosus endocarditis complicating coloscopy [Text] / A. Avlami, T. Kordossis, N. Vrizedis, N.V. Sipsas. // *J.Infect.* – 2001. – V. 42(4). – P.283-285.
75. Farina, C, Arosio M, Mangia M, Moiola F. Lactobacillus casei subsp. rhamnosus sepsis in a patient with ulcerative colitis [Electronic resource] / C. Farina, M. Arosio, M. Mangia, F. Moiola // *J Clin Gastroenterol.* – 2001. – V. 33(3). – P. 251-252. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11500620>
76. Jones, R. Lactobacillus allograft pyelonephritis and bacteremia [Electronic resource] / R.Jones, M. Ellbogen, R.Dunlay // *Nephron.* – 2001. – V. 86(4). – P. 502. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11124601>
77. Peters, L. B. Combinations of bacterial species in endodontic infections [Electronic resource] / L.B. Peters, P.R. Wesselink, A.J. van Winkelhoff // *Int Endod J.*– 2002. – V. 35(8). – P. 698-702. – Access : [:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196223](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196223)
78. Berg, R.D. Bacterial translocation from the intestines [Electronic resource] / R.D. Berg. // *Adv Exp Med Biol.*– 1999. – V.473. – P.11-30. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10659341>
79. Subbotin, V.V. Probiotics for the prevention and elimination of dysbacterioses: rational choice of drugs [Electronic resource] / V.V. Subbotin, N.V. Danilevskaya // *JSAP.* – 2012. –V.3. – №3. – P. 56-57. – Access : <http://cyberleninka.ru/article/n/o-nekotoryh-posledstviyah-dlitelnoy-antibakterialnoy-terapii-1>
80. Danilevskaya, N.V. About some consequences of prolonged antibiotic therapy [Text] / N.V. Danilevskaya, V.V. Subbotin // *JSAP Russian edition.* – 2012.– V.3. – P. 56-57.
81. Lebedev, K.A. Immunology of pattern recognition receptors (integrated immunology) [Text] / . K.A. Lebedev, I.D. Ponyakina.// M. : publishing house "Librokom", 2009. – 256 p.
82. Mazankova, L.N. Probiotics and the immune system (the concept of biologic therapy) [Text] / L.N. Mazankova, Chebotareva T.A., Maikova I.D. // *Consilium medicum.* — 2007. — P. 16-19.
83. Prisciandaro, L. Probiotics and their derivatives as treatments for inflammatory bowel disease [Electronic resource] / L. Prisciandaro, M. Geier, R. Butler, A.Cummins, G. Howarth // *Inflamm Bowel Dis.* – 2009. – V.15. – P. 1906-1914. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19373788>
84. Boyle, R. J. Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review [Electronic resource] / R Boyle [et al.] // *Clinical Experimental Allergy.* – 2009. –V. 39. – P. 1117-1127. – Access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573037>

85. Khromova, S. C., Saparov A.N. Intestinal microflora and mechanisms of immunoregulation. [Electronic resource] / S. C. Khromova, A.N. Saparov // Issues of child nutrition.- 2005. – V. 1(3).– Pp.92-96. – Access : <http://gastroportal.ru/php/content.php?id=1707>Verdu, E.F. Irritable Bowel Syndrome and Probiotics: From Rationale to Clinical Use [Text] / E.F. Verdu, S.M. Collins // Curr Opin Gastroenterol. – 2005/ – V. 21(6). – P. 697–701.Potebnya, G.P. Subalin probiotic preparation increases the efficiency of cancer vaccine [Text] / G.P. Potebnya [et al.] // Oncologi. – 2008. – V.10 (2). – P.246-251.UDK 579.61 : 579.255 : 579.852.1 : 615.33.1

CREATION PRINCIPLES, MECHANISM OF ACTION AND CLINICAL APPLICATION OF PROBIOTICS (REVIEW)

Kordon T.I.

SI «Institute of general and urgent surgery of National Academy of Medical Science of Ukraine»,

In the presented review the general data concerning probiotics is considered, i.e. definitions of the term, classification principles, and the core benefits of usage if compared to antibiotics. Are noted The criteria of choice and the characteristics of the main sorts of bacteria used as basic probiotics. Special attention in terms of usage for producing bacteriemic medicines is paid to Bacillus spore-former bacteria, as normal micro-flora exogenous components that do not produce biofilms. Bacillus spore-former bacteria are also able to produce a wide spectrum of biologically active substances, including antibiotics, lysozyme, proteolytic enzymes, and able to influence the immunological reactivity of macro-organism, therefore stimulating the growth of secretory immunoglobulins`, macrophages`, natural killers` activity. The Subalinum biological features are considered. The basic for Subalinum is genetically modified strain of Bacillus subtilis 2335/105 with a plasmid, containing the gene for alpha-2 human interferon. The characteristics for genetically modified strains of E. coli is given, as being perspective for creating probiotics for effective treatment of diarrhea, caused by enterotoxigenic E.coli and Vibrio cholera. They are proposed for creating recombinant strains of bifidobacteria for atherosclerosis and cardiovascular diseases` treatment and prevention. They are also prospective for making Lactococcus lactis recombinative strain for ulcerative colitis and Crohn's diseases` treatment. The potential dangers of drugs based on living organisms are being discussed. Some of the mechanisms of probiotics influence on the immune system and aspects of clinical application of probiotics for preventing and treating dysbiosis, atopy, intestinal infections of bacterial and viral, cardiovascular, cancer and secondary immunodeficiencies, are highlighted. The research paper contains the possibility of co-using probiotics as vaccination adjuvant.

Keywords: bacteriemic preparations, probiotics, dysbacteriosis, gen-modified strains, Subalinum, Bacillus, probiotic therapy.