

УДК 616.233-002-036.1-085:615.331-053.2

О.Є. Абатуров, Н.М. Токарева

Эффективность пробиотических бактерий *Bacillus subtilis* для лечения острого простого бронхита у детей

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):78-83; doi 10.15574/SP.2018.94.78

Пробиотичні бактерії *Bacillus subtilis* мають противірусну та імунomodulatory дію, у зв'язку з чим препарати, що містять дані бактерії, можуть мати достатній терапевтичний потенціал при лікуванні гострих простих бронхітів у дітей.

Мета: вивчення клініко-імунологічної ефективності пробиотичних бактерій *Bacillus subtilis* при лікуванні гострого простого бронхіту у дітей.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебувало 40 дітей віком від двох до шести років. 14 дітей у комплексній терапії гострого бронхіту отримували препарат «Субалін», що містить бактерії *Bacillus subtilis*, решта дітей отримували лише стандартну терапію. Важкість стану хворого оцінювалася за шкалою BSS (Bronchitis severity score). Лабораторне дослідження включало: загальний аналіз крові, сечі, назоцитологічні, імуноферментні методи. Етіологічний діагноз встановлювався на підставі вірусологічних методів дослідження. При визначенні концентрації інтерферону гамма використовувався набір «Гамма-Інтерферон - ІФА-БЕСТ А-8752» фірми «Вектор-Бест»; лактоферину — набір Human Lactoferrin NK 329 Edition 06-16 виробництва компанії Hycult Biotech (USA), нейтрофільних α -дефензінів (1-3) — реактиви Human HNP NK317 Edition 08-16 виробництва компанії Hycult Biotech (USA).

Результати. У всіх дітей захворювання почалося гостро і проявлялося катаральним і загальнозапальним синдромом. Застосування в терапії препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, сприяло скороченню тривалості симптомів захворювання, підвищенню вмісту лактоферину у ротоглотковій рідині до періоду реконвалесценції захворювання і поєднанню продукції IFN- γ та антимікробних факторів.

Висновки. Застосування «Субаліну», що містить бактерії *Bacillus subtilis*, є патогенетичним методом лікування гострого простого бронхіту у дітей.

Ключові слова: гострий простий бронхіт, діти, імунітет, бактерії *Bacillus subtilis*, інтерферон гамма, лактоферин, α -дефензини.

Efficiency of probiotic bacteria *Bacillus subtilis* for acute nonobstructive bronchitis treatment in children

A.E. Abatur, N.M. Tokareva

SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

Probiotic bacteria *Bacillus subtilis* have antiviral and immunomodulatory effects, and therefore drugs containing these bacteria can have sufficient therapeutic potential in the treatment of acute nonobstructive bronchitis in children.

Objective: to study the clinical and immunological efficacy of probiotic bacteria *Bacillus subtilis* in the treatment of acute nonobstructive bronchitis in children.

Materials and methods. There were 40 children aged from two to six years followed-up. In the comprehensive treatment of acute bronchitis 14 children were administered the drug Subalinum[®] containing the bacteria *Bacillus subtilis*, the other children received only routine treatment. The severity of the patient's condition was estimated according to the BSS (Bronchitis Severity Score) scale. Laboratory examination included: complete blood count, urinalysis, nasal cytospin, immunoenzyme techniques. Etiological diagnosis was established on the basis of virological methods. The interferon gamma level was detected by means of «Гамма-Інтерферон — ІФА-БЕСТ А-8752 (Gamma-interferon-ELISA-BEST A-8752)» kit, manufactured by the Vector-Best (Вектор-Бест) company; lactoferrin — by using Human Lactoferrin NK 329 Edition 06-16 kit, which is manufactured by Hycult Biotech (USA), neutrophilic α -defensins (1-3) — Human HNP NK317 Edition 08-16 reagents manufactured by Hycult Biotech (USA).

Results. In all children, there was acute onset of disease, manifested in catarrhal and general inflammatory syndromes. The use of a drug containing *Bacillus subtilis* in therapy contributed to a duration reduction of the symptoms, an increase in the lactoferrin level in the oropharyngeal fluid by the period of convalescence, and a combination of IFN- γ and antimicrobial factors.

Conclusions. The use of Subalinum[®] containing bacteria *Bacillus subtilis*, is a pathogenetic method of the acute nonobstructive bronchitis treatment in children.

Key words: acute nonobstructive bronchitis, children, immunity, bacteria *Bacillus subtilis*, interferon gamma, lactoferrin, α -defensins.

Эффективность пробиотических бактерий *Bacillus subtilis* при лечении острого простого бронхита у детей

A.E. Abatur, N.M. Tokareva

ГУ «Днепрпетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

Пробиотические бактерии *Bacillus subtilis* обладают противовирусным и иммуномодулирующим действием, в связи с чем препараты, содержащие данные бактерии, могут обладать достаточным терапевтическим потенциалом при лечении острых простых бронхитов у детей.

Цель: изучение клинико-иммунологической эффективности пробиотических бактерий *Bacillus subtilis* при лечении острого простого бронхита у детей.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 40 детей в возрасте от двух до шести лет. 14 детей в комплексной терапии острого бронхита получали препарат «Субалин», содержащий бактерии *Bacillus subtilis*, остальные дети — только стандартную терапию. Тяжесть состояния больных оценивалась по шкале BSS (Bronchitis severity score). Лабораторное исследование включало: общий анализ крови, мочи, назоцитологические, иммуноферментные методы. Этиологический диагноз устанавливался на основании вирусологических методов исследования. При определении концентрации интерферона гамма использовался набор «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ А-8752» фирмы «Вектор-Бест»; лактоферина — набор Human Lactoferrin NK 329 Edition 06-16 производства компании Hycult Biotech (USA), нейтрофильных α -дефензинов (1-3) — реактивы Human HNP NK317 Edition 08-16 производства компании Hycult Biotech (USA).

Результаты. У всех детей заболевание началось остро и проявлялось катаральным и общевоспалительным синдромами. Применение в терапии препарата, содержащего бактерии *Bacillus subtilis*, способствовало сокращению продолжительности симптомов заболевания, увеличению содержания лактоферина в ротоглотковой жидкости к периоду реконвалесценции заболевания и сопряжению продукции IFN- γ и антимикробных факторов.

Выводы. Применение «Субалина», содержащего бактерии *Bacillus subtilis*, является патогенетическим методом лечения острого простого бронхита у детей.

Ключевые слова: острый простой бронхит, дети, иммунитет, бактерии *Bacillus subtilis*, интерферон гамма, лактоферин, α -дефензины.

Вступ

Дані Кокранівських оглядів і результати метааналізів демонструють ефективність застосування пробіотичних бактерій для профілактики і лікування гострих респіраторних інфекцій. Вважається, що пробіотичні бактерії сприяють одужанню і перешкоджають виникненню гострих респіраторних інфекцій, переважно за рахунок своєї імуномодулюючої дії [1,2,4,6,7,12,14,18]. Деякі пробіотичні бактерії, продукуючи білки, які імітують структурні протеїни вірусів, мають виразну противірусну дію. Бактерії *Bacillus subtilis* — одні з небагатьох пробіотичних бактерій, які мають не тільки імуномодулюючу дію, але й виразний противірусний ефект щодо респіраторнотропних вірусів [16]. Бактерії *Bacillus subtilis* також здатні продукувати різноманітні протимікробні та противірусні пептиди [8,17]. Мікроорганізми *Bacillus subtilis* є пробіотичними бактеріями з хорошим профілем біологічної безпеки [5,10,15]. Враховуючи противірусну [16] та імуномодулюючу дію пробіотичних бактерій *Bacillus subtilis* [9], можна передбачити наявність у них терапевтичного потенціалу при лікуванні гострих простих бронхітів (ГПБ) у дітей.

Метою роботи було вивчення клініко-імунологічної ефективності пробіотичних бактерій *Bacillus subtilis* при лікуванні ГПБ у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням перебували 40 дітей віком від двох до шести років з ГПБ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в КЗ «Дніпровська міська клінічна лікарня №1» м. Дніпро. Основна група (26 дітей) отримувала стандартну терапію (оральна регідрація, вітамінотерапія, симптоматична терапія) відповідно до протоколу МОЗ України щодо ведення дітей, хворих на ГПБ. Група з 14 дітей отримувала поряд зі стандартною терапією препарат «Субалін», що містить бактерії *Bacillus subtilis*. Препарат «Субалін» випускається у вигляді порошку для приготування оральної суспензії в саше, флаконах та капсулах. Для дослідження було обрано форму саше, тому що вона краще підходить для дітей старших одного року. У 1,8–2,22 г порошку (одному саше) міститься не менше 10^9 живих бактерій *Bacillus subtilis*. Препарат призначався по 1 саше 2 рази на добу за 30–40 хв до прийому їжі. Тривалість терапії становила 7 днів.

Загальноклінічне дослідження включало вивчення скарг хворих, анамнезу життя, захво-

рювання і клінічне обстеження органів і систем організму лабораторними методами.

При клінічній оцінці стану важкості хворого використовувалася запропонована L. Dome та R. Schuster у 1996 році шкала BSS (Bronchitis severity score) [13]. Шкала BSS інтегрує виразність проявів п'яти клінічних ознак ГПБ: кашлю, мокротиння, хрипів, болю в грудній клітці при кашлі і диспное. Виразність цих ознак оцінюється за п'ятибальною шкалою Likert: 0 — відсутня, 1 — помірна, 2 — середньої важкості, 3 — важка і 4 — дуже важка. Діапазон сумарної кількості балів коливається від 0 до 20 [3].

Лабораторне дослідження включало загальний аналіз крові, сечі, назоцитологічні, імуноферментні методи. Етіологічний діагноз встановлювався на підставі вірусологічних методів дослідження.

Вміст інтерферону гамма (IFN- γ) у сироватці крові і ротоглотковій рідині, антимікробних факторів у ротоглотковій рідині досліджувався за допомогою імуноферментного аналізу ELISA в сертифікованій імунологічній лабораторії лікувально-діагностичного центру мережі «Аптеки медичної академії». При визначенні концентрації IFN- γ використовувався набір «Гамма Інтерферон — ІФА-БЕСТ А-8752» фірми «Вектор-Бест», лактоферину — набір Human Lactoferrin NK 329 Edition 06-16 виробництва компанії Нycult Biotech (USA), нейтрофільних α -дефензинів (1-3) (Human Neutrophil Peptides 1-3, HNP 1-3) — реактиви Human HNP NK317 Edition 08-16 виробництва компанії Нycult Biotech (USA).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Статистична обробка даних проводилася за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм Statgraf. Достовірність відмінностей статистичних сукупностей у випадках нормального розподілу оцінювалася за допомогою t-критерію Стьюдента, у випадках ненормального розподілу — за допомогою U-критерію Манна—Вітні.

Результати дослідження

У всіх дітей, які знаходились під спостереженням, ГПБ був викликаний вірусними агентами. Захворювання у всіх хворих мало гострий початок із катаральним і загальноза-

Таблиця 1

Динаміка клінічних проявів гострого простого бронхіту у дітей на тлі стандартного лікування та з додаванням препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis* (за шкалою BSS), бали

Клінічні ознаки захворювання	Стандартна терапія		Стандартна терапія з додаванням <i>Bacillus subtilis</i>	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Кашель	2,5±0,1	1,8±0,1	2,1±0,2	1,0±0,1*
Виникнення болю при кашлі	0,7±0,2	0,0±0,0	0,4±0,1	0,0±0,0
Відходження мокротиння	1,9±0,2	1,8±0,1	1,8±0,1	1,6±0,2
Наявність хрипів	2,7±0,2	0,8±0,2	1,8±0,1	0,4±0,2*
Диспное	1,6±0,2	0,8±0,1	1,3±0,2	0,4±0,1*
Загальна сума балів	9,5±0,6	5,2±0,5	7,4±0,5	3,4±0,4*

Примітка: * – різниця достовірна.

пальним синдромами. У симптоматичній структурі проявів ГПБ переважали кашель (2,4–2,7 бала) і вологі різнокаліберні розсіяні хрипи (2,3–2,9 бала). За оцінкою ознак ГПБ на початку захворювання і в період реконвалесценції за шкалою BSS, застосування в терапії препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, сприяло швидшому зменшенню всіх клінічних проявів захворювання. За шкалою BSS загальна сума балів, яка характеризує важкість проявів захворювання, на період реконвалесценції у дітей основної групи становила 5,2±0,5, а на тлі поєднання стандартної терапії та препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, – 3,4±0,4 (t-критерій = 6,25; p=0,000002) (табл. 1).

Встановлено, що у період одужання у хворих з ГПБ, які додатково отримували препарат, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, спостерігалася достовірно менша виразність таких проявів хвороби, як кашель (t-критерій=4,92; p=0,00005), аускультативне визначення хрипів (t-критерій=4,95; p=0,00005), диспное (t-критерій=4,02; p=0,0005), ніж у хворих, які отримували тільки стандартну терапію.

У жодного хворого на тлі прийому препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, не було виявлено навіть тенденції до формування затяжного перебігу захворювання. Застосування пробіотичних бактерій *Bacillus subtilis* супроводжувалося достовірним зменшенням тривалості загальнозапального синдрому. Зокрема тривалість періоду лихоманки на тлі стандартної терапії та терапії із застосуванням препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, становила 3,5±0,4 і 2,3±0,3 відповідно (t-критерій=2,40; p=0,0245). У 71,4% випадків на тлі стандартної терапії у поєднанні з препаратом, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, спостерігалася одужання на сьому добу захворювання, в той час

Таблиця 2

Динаміка змін назоцитограми у хворих на гострий простий бронхіт дітей на тлі стандартного лікування та з додаванням препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*

Показник	Стандартна терапія		Стандартна терапія з додаванням <i>Bacillus subtilis</i>	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Кількість лейкоцитів у полі зору	14,6±1,9	12,5±2,2	12,5±3,1	7,7±1,2
Нейтрофіли (%)	90,3±2,4	87,6±4,5	84,5±6,2	88,9±3,4
Еозинофіли (%)	2,3±0,9	1,8±0,3	6,7±0,5	1,3±0,5

Таблиця 3

Динаміка змін вмісту антимікробних факторів у ротоглотковій рідині дітей з гострим простим бронхітом на тлі стандартного лікування та з додаванням препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*

Показник	Стандартна терапія		Стандартна терапія з додаванням <i>Bacillus subtilis</i>	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
IFN-γ у сироватці крові (нг/мл)	1,38±0,15	0,93±0,12	1,85±0,12	1,21±0,12 *
IFN-γ у ротоглотковій рідині (нг/мл)	0,93±0,12	1,25±0,11	1,16±0,09	1,35±0,12
α-дефензини у ротоглотковій рідині (1-3) (нг/мл)	1,33±0,10	1,88±0,18*	1,66±0,15	1,86±0,15
Лактоферин у ротоглотковій рідині (мкг/мл)	1,81±0,17	1,77±0,12	1,46±0,15	1,96±0,07 *

Примітка: * – різниця достовірна.

як серед хворих, які отримували тільки стандартну терапію, на сьому добу одужали тільки 46%.

Застосування препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, при лікуванні ГПБ у дітей не призводило до істотних змін у назоцитогамі (табл. 2).

Вміст IFN- γ у сироватці крові і ротоглотковій рідині, антимікробних факторів у ротоглотковій рідині у дітей з ГПБ у динаміці лікування показано у табл. 3. За отриманими даними, зміна концентрації IFN- γ у сироватці крові і ротоглотковій рідині до періоду реконвалесценції не залежала від застосування препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*. У гострий період захворювання рівень IFN- γ у сироватці крові становив $1,38 \pm 0,15$ у хворих основної групи і $1,48 \pm 0,12$ нг/мл у хворих, які отримували препарат з *Bacillus subtilis*, а до періоду реконвалесценції відбувалося достовірне зниження його рівня до $0,93 \pm 0,12$ нг/мл (t-критерій=2,34; p=0,0282) і $1,21 \pm 0,12$ нг/мл відповідно (t-критерій=3,77; p=0,0009).

Рівень концентрації IFN- γ і α -дефензинів (1-3) у ротоглотковій рідині не змінювався протягом захворювання при використанні препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*.

Використання препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, достовірно (t-критерій=3,02; p=0,0057) сприяло підвищенню вмісту лактоферину до $1,96 \pm 0,07$ мкг/мл у ротоглотковій рідині до періоду реконвалесценції ГПБ, що не спостерігалось у дітей, які отримували лише стандартну терапію.

Під впливом терапії препаратом, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, відбувалася зміна структури кореляційних зв'язків між вмістом IFN- γ у сироватці крові і ротоглотковій рідині, α -дефензинами (1-3) і лактоферином у ротоглотковій рідині. На тлі стандартної терапії спостерігалася позитивна кореляція вмісту α -дефензинів (1-3) і лактоферину в гострий період ГПБ ($r=0,40$), концентрацій IFN- γ у сироватці крові ($r=0,69$) і α -дефензинів (1-3) ($r=0,43$) у ротоглотковій рідині в гострому періоді і в періоді реконвалесценції захворювання; і обернено пропорційний зв'язок між концентраціями α -дефензинів (1-3) на початку хвороби і лактоферину в ротоглотковій рідині у періоді реконвалесценції ($r=-0,39$) (рис.1).

У хворих, які отримували препарат, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, спостерігалось зниження сили залежності від $r=0,69$ до $r=0,30$ концентрації IFN- γ у сироватці крові

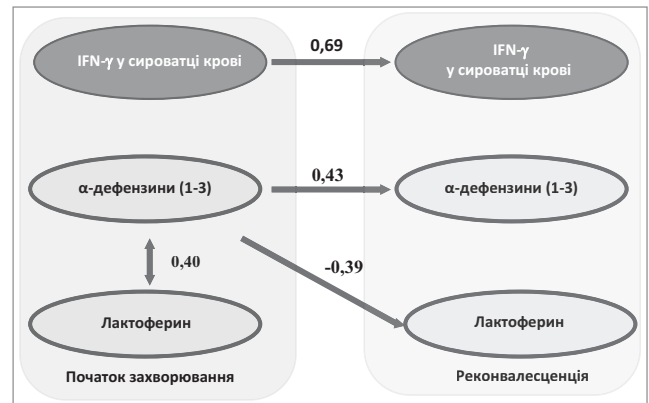


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між IFN- γ та антимікробними факторами у хворих на гострий простий бронхіт, що отримували стандартну терапію

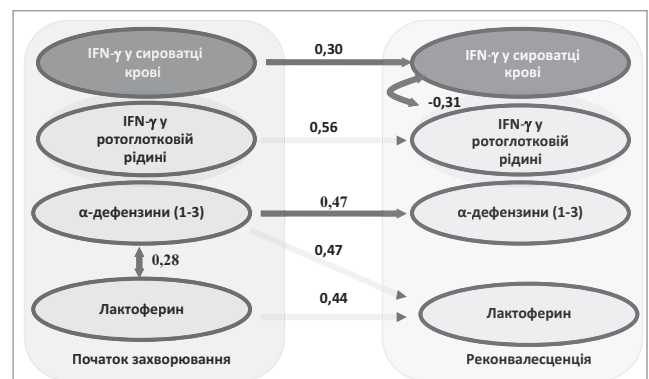


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між IFN- γ та антимікробними факторами у хворих на гострий простий бронхіт, що отримували стандартну терапію із застосуванням препарату, який містить бактерії *Bacillus subtilis* (Субалін)

в періоді реконвалесценції від його рівня на початку захворювання. З'являлася залежність рівнів концентрації IFN- γ і лактоферину у ротоглотковій рідині в періоді реконвалесценції хвороби від таких на початку захворювання. Змінювалася спрямованість залежності вмісту лактоферину в ротоглотковій рідині в періоді реконвалесценції від концентрації α -дефензинів (1-3) у ротоглотковій рідині на початку захворювання із обернено пропорційної ($r=-0,39$) на прямо пропорційну ($r=0,47$) (рис.2).

Обговорення

Таким чином, застосування препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, у дітей з ГПБ призводить до скорочення тривалості катарального, загальнозапального синдромів, проявів з боку дихальних шляхів (зникнення кашлю, аускультативних хрипів, диспное) і прискорює одужання. Регрес клінічних проявів захворювання пов'язаний з підвищенням концентрації лактоферину в ротоглотковій рідині в періоді реконвалесценції. Цікавою є поява прямої залежності вмісту IFN- γ у рото-

глотковій рідині на початку і в періоді реконвалесценції захворювання. Цілкові імовірно, що препарат, який містить бактерії *Bacillus subtilis*, синхронізує активність IFN- γ -продуцентів мукозального імунітету. З огляду на кореляційну залежність вмісту α -дефензинів (1–3) і лактоферину в ротоглотковій рідині протягом ГПБ, можна вважати, що бактерії *Bacillus subtilis* виступають в якості екзогенного «диригента» ефекторних механізмів мукозального імунітету. Зокрема продемонстровано, що призначення бактерій *Bacillus subtilis* експериментальним тваринам індукує посилення експресії рецепторів TLR-2 і TLR-9 клітинами мигдаликів і сприяє збільшенню кількості імунних клітин у слизовій оболонці носової порожнини і мигдаликів [19]. Також спори бактерій *Bacillus subtilis* можуть брати участь у процесі доставки антигену вірусного інфекта, зокрема вірусу H5N1, на антигенпрезентуючі клітини, підсилюючи активність реакції адаптивної імунної системи [11]. Координація функціонування механізмів, що беруть участь у противірусному

захисті, і посилення концентрації лактоферину в ротоглотковій рідині, які асоційовані із застосуванням препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, ймовірно, зумовлюють ефективність саногенезу ГПБ у дітей.

Висновки

Застосування препарату «Субалін», що містить бактерії *Bacillus subtilis*, у комплексному лікуванні ГПБ у дітей достовірно сприяє підвищенню концентрації лактоферину в ротоглотковій рідині до періоду реконвалесценції захворювання і прискорює одужання. Ефективність застосування препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, становить 71,4%. Згідно з отриманими даними, застосування препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, має координуючий вплив на функціонування ефекторних механізмів мукозального і системного імунітету. Можна вважати, що призначення препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, є патогенетичним методом лікування ГПБ у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров АЕ, Крючко ТА, Агафонова ЕА и др. (2016). Пробиотики и врачебная практика. Харьков: Планета-Принт: 128.
- Абатуров АЕ. (2017). Роль пробиотиков в формировании микрофлоры у детей, вскармливаемых искусственными смесями. Здоровье ребенка. 7 (12): 103–110.
- Крючко ТО, Абатуров ОЕ, Ткаченко ОЯ, Токарева НМ. (2018). Приоритетність застосування фітопрепаратів у лікуванні вірусних респіраторних інфекцій у дітей. Здоровье ребенка. 1 (13): 59–65. doi 10.22141/2224—0551.13.1.2018.127062.
- Ситникова ЕП, Винник ЕВ, Ржанова МГ и др. (2009). Применение пробиотиков при острых респираторных инфекциях у детей, получающих антибиотики. Вопросы детской диетологии. 7;2:78.
- Alkaya B, Laleman I, Keceli S et al. (2017, Jun). Clinical effects of probiotics containing Bacillus species on gingivitis: a pilot randomized controlled trial. J Periodontol Res. 52(3):497–504. doi 10.1111/jre.12415.
- Bo L, Li J, Tao T et al. (2014, Oct 25). Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 25(10):CD009066. doi 10.1002/14651858.CD009066.pub2.
- Cook DJ, Johnstone J, Marshall JC et al. (2016, Aug 2). Probiotics: Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial-PRO-SPECT: a pilot trial. Trials. 17:377. doi 10.1186/s13063-016-1495-x.
- Kalayci S, Iyigundogdu ZU, Yazici MM et al (2016). Evaluation of Antimicrobial and Antiviral Activities of Different Venoms. Infect Disord Drug Targets. 16(1):44–53. PMID: 26743517.
- Lefevre M, Racedo SM, Ripert G et al (2015, Dec 3). Probiotic strain Bacillus subtilis CU1 stimulates immune system of elderly during common infectious disease period: a randomized, double-blind placebo-controlled study. Immun Ageing. 12:24. doi 10.1186/s12979-015-0051-y.
- Lefevre M, Racedo SM, Denayrolles M et al. (2017, Feb). Safety assessment of Bacillus subtilis CU1 for use as a probiotic in humans. Regul Toxicol Pharmacol. 83:54–65. doi 10.1016/j.yrtph.2016.11.010.
- Liang J, Fu J, Kang H et al. (2013, Oct). Comparison of 3 kinds of Toll-like receptor ligands for inactivated avian H5N1 influenza virus intranasal immunization in chicken. Poult Sci. 92(10):2651–60. doi 10.3382/ps.2013-03193.
- Liu S, Hu P, Du X et al. (2013, Apr). Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Indian Pediatr. 50(4):377-81. PMID: 23665598.
- Moawad EM, Haron MA, Maher RM et al. (2017, Mar 29). Cross-sectional evaluation of the Bronchitis Severity Score in Egyptian children: A move to reduce antibiotics. Afr Med J. 107(4):342–345. doi 10.7196/SAMJ.2017.v107i4.11428.
- Petrof EO, Dhaliwal R, Manzanares W et al. (2012, Dec). Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence. Crit Care Med. 40(12):3290–302. doi 10.1097/CCM.0b013e318260cc33.
- Ramaniuk O, Cerny M, Krasny L, Vohradsk? J. (2017, Aug). Kinetic modelling and meta-analysis of the B. subtilis SigA regulatory network during spore germination and outgrowth. Biochim Biophys Acta. 1860(8):894–904. doi 10.1016/j.bbagr.2017.06.003.
- Starosila D, Rybalko S, Varbanetz L et al. (2017, Jun 27). Anti-influenza Activity of a Bacillus subtilis Probiotic Strain. Antimicrob Agents Chemother. 61(7). pii: e00539–17. doi 10.1128/AAC.00539-17.
- Sumi CD, Yang BW, Yeo IC, Hahm YT. (2015, Feb.). Antimicrobial peptides of the genus Bacillus: a new era for antibiotics. Can J Microbiol. 61(2):93–103. doi 10.1139/cjm-2014-0613.
- Wang B, Hylwka T, Smieja M et al. (2018, Jul). Probiotics to Prevent Respiratory Infections in Nursing Homes: A Pilot Randomized Controlled Trial. J Am Geriatr Soc. 66(7):1346–1352. doi 10.1111/jgs.15396.
- Yang Y, Jing Y, Yang J, Yang Q. (2018, Jun). Effects of intranasal administration with Bacillus subtilis on immune cells in the nasal mucosa and tonsils of piglets. Exp Ther Med. 15(6):5189–5198. doi 10.3892/etm.2018.6093.

Сведения об авторах:

Абатуров Александр Евгеньевич — д. мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины. Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

Токарева Наталья Михайловна — ассистент каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины. Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9.

Статья поступила в редакцию 27.03.2018 г., принята к печати 14.10.2018 г.