

УДК 616.33-002.2-053.2-085.331-07:579.258

О.Є. Абатуров, Н.М. Токарева, А.Е. Ликова, О.Л. Кривуша

Динаміка експресії генів факторів транскрипції Т-клітин та інтерлейкінів на тлі пробіотичної терапії хронічних гастродуоденітів у дітей

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 15-20. doi 10.15574/SP.2022.122.15

For citation: Abaturov OE, Tokarieva NM, Lykova AE, Krivusha OL. (2022). Dynamics of gene expression of T-cells and interleukin transcription factors on the background of probiotic therapy of chronic gastroduodenitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 15-20. doi 10.15574/SP.2022.122.15.

Хронічний гастродуоденіт (ХГД) у дітей являє собою одне з найпоширеніших захворювань травного тракту, а його терапія потребує удосконалення.

Мета — вивчити ефективність застосування *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (LGG) у комплексній терапії дітей з ХГД та впливу лікування на експресію генів про- та протизапальних цитокінів, факторів транскрипції Т-лімфоцитів у слизовій оболонці букального епітелію.

Матеріали та методи. Обстежено 39 дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт, віком 10–14 років, з яких сформовано 2 групи порівняння. До основної групи (n=21) увійшли пацієнти, для лікування яких, поруч із традиційною терапією, застосовано пробіотичний препарат, що містив 5×10^9 ліофілізованих життєздатних бактерій LGG. Контрольну групу (n=18) склали хворі, які отримували лише традиційну терапію. Тривалість застосування пробіотичного препарату LGG становила 14 діб. Для встановлення ефективності застосування LGG у терапії визначено рівень експресії мРНК-факторів транскрипції (Tbet, RORyt, FOXP3) Т-клітин та інтерлейкінів (IL-1 β , IL-17 α , IL-10) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією.

Результати. Загострення ХГД характеризувалося підвищенням у букальній слизовій оболонці рівня експресії мРНК-фактора транскрипції RORyt Th₁₇-клітин та мРНК IL-1 β , IL-17 α . Після стандартної терапії в дітей з ХГД виявлено достовірне підвищення активності експресії мРНК-фактора транскрипції Tbet Th₁-клітин та зниження активності експресії мРНК-фактора транскрипції RORyt Th₁₇-клітин. У дітей після лікування комбінованою терапією із застосуванням пробіотичного препарату, що містить LGG, спостерігалось зниження активності експресії мРНК-фактора транскрипції RORyt Th₁₇-клітин, і, на відміну від дітей, що отримали стандартну терапію, ще відзначався низький рівень мРНК-фактора транскрипції Tbet Th₁-клітин і мРНК IL-17 α ; у поєднанні з підвищеним рівнем мРНК-фактора транскрипції FOXP3 Treg-клітин.

Висновки. Призначення комбінованої терапії із застосуванням пробіотичного препарату, що містить *Lactobacillus rhamnosus* GG у дітей з ХГД, сприяє найшвидшому регресу клінічних проявів: болювого, диспептичного синдромів. Призначення LGG приводить до швидшого зниження рівня експресії генів IL-17 α за рахунок збільшення активності експресії мРНК-фактора транскрипції FOXP3 Treg-клітин.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хронічний гастродуоденіт, діти, фактори транскрипції, інтерлейкіни, пробіотична терапія, *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Dynamics of gene expression of T-cells and interleukin transcription factors on the background of probiotic therapy of chronic gastroduodenitis in children

O.E. Abaturov, N.M. Tokarieva, A.E. Lykova, O.L. Krivusha

Dnipro State Medical University, Ukraine

Chronic gastroduodenitis (HGD) in children is one of the most common diseases of the digestive tract in children, the treatment of which needs to be improved.

Purpose — to study the effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (LGG) in the treatment of children with chronic gastroduodenitis and the effect of treatment on the expression of pro- and anti-inflammatory cytokines and T-lymphocyte transcription factors in the buccal mucosa.

Materials and methods. We examined 39 children with chronic gastroduodenitis aged 10–14 years, of which 2 comparison groups were formed. The main group (n=21) included patients for whose treatment, in addition to traditional therapy, a probiotic drug was containing 5×10^9 lyophilized viable bacteria LGG. The control group (n=18) was represented by patients receiving only traditional therapy. The duration of treatment with probiotic LGG was 14 days. To prove the effectiveness of LGG in therapy, the level of mRNA expression of transcription factors (Tbet, RORyt, FOXP3) of T cells and interleukins (IL-1 β , IL-17 α , IL-10) was determined by polymerase chain reaction with reverse transcription.

Results. The period of CGD exacerbation was characterized by an increase in the expression level of mRNA of the RORyt transcription factor of Th₁₇-cells and mRNA of IL-1 β , IL-17 α in the buccal mucosa. After standard therapy in children with CHD, there was a significant increase in the activity of mRNA expression of the transcription factor Tbet of Th₁-cells and a decrease in the activity of mRNA expression of the RORyt of transcription factor Th₁₇-cells. After treatment with combination therapy using a probiotic preparation containing LGG, there was also a decrease in the activity of mRNA expression of the RORyt transcription factor of Th₁₇-cells, but in contrast to children who received standard therapy, there was a low level of mRNA of the transcription factor Tbet of Th₁-cells and mRNA IL-17 α ; in combination with an increased level of mRNA of the FOXP3 transcription factor of Treg-cells.

Conclusions. The appointment of a combination therapy using a probiotic preparation containing *Lactobacillus rhamnosus* GG in children with chronic gastroduodenitis contributes to the rapid regression of the clinical manifestations of pain, dyspeptic syndromes. The administration of LGG leads to a more rapid decrease in the level of expression of the IL-17 genes due to an increase in the activity of mRNA expression of the FOXP3 of Treg-cells.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local ethics committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: chronic gastroduodenitis, children, transcription factors, interleukins, probiotic therapy, *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Вступ

Профілактика та лікування хронічних захворювань органів травлення в дітей є одним із найважливіших завдань педіатрії. У нозологічній структурі хронічних захворювань у дітей стійко посідає друге місце патологія органів травлення, серед якої значна частка припадає на хронічні гастродуоденіти (ХГД). В основі ХГД лежить розвиток запального процесу слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки [5,6,9,16,17]. Вважають, що медикаментозне управління активністю запалення є одним із найважливіших компонентів лікування ХГД. Установлено, що застосування пробіотичних препаратів, що містять *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), може сприяти зниженню активності запального процесу слизових оболонок та одужанню при хронічних захворюваннях травного тракту [15]. Проте нині в науковій літературі недостатньо даних, які відображають вплив терапії пробіотиками на активність експресії генів, що в запальній відповіді, при ХГД у дітей.

Мета дослідження – вивчити ефективність застосування LGG у комплексній терапії дітей з ХГД та вплив лікування на експресію генів про- і протизапальних цитокінів, факторів транскрипції Т-лімфоцитів у слизовій оболонці букального епітелію.

Матеріали та методи дослідження

Це дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (№ держреєстрації 0120U101324) кафе-

дри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету. Дослідження проведено згідно з сучасними науковими стандартами, передбачено заходи щодо забезпечення здоров'я пацієнту, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Загальної декларації про біоетику та права людини ЮНЕСКО, відповідних законодавчих актів України (Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Для визначення ефективності та безпеки застосування LGG з 39 дітей, хворих на ХГД, віком 10–14 років сформовано дві групи порівняння. До основної групи (n=21) увійшли пацієнти, для лікування яких, поруч із традиційною терапією, застосовано пробіотичний препарат, що містив 5×10^9 ліофілізованих життєздатних бактерій LGG (ATCC 53103). Контрольну групу (n=18) становили хворі, які отримували лише традиційну терапію. Тривалість лікування пробіотиком LGG дорівнювала 14 діб. Критеріями клінічної ефективності лікування вважали: відсутність клінічних проявів ХГД (абдомінального больового, диспептичного, астеновегетативного синдромів), та відсутність прозапальної активності за результатами молекулярно-генетичних методів досліджень.

Основним методом дослідження було клінічне обстеження пацієнтів під час лікування на базі дитячого гастроентерологічного відділення КНП «Дніпровська міська клінічна

Таблиця 1

Специфічні праймери, використані в полімеразній ланцюговій реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу

Ген	Нуклеотидна послідовність праймера	T _{пл} , °C	Довжина продукту ПЛР, п. н.	Екзонний стик
<i>actin, beta (Actb)</i>	F=CCTTTGCCGATCCGCGG R=GATATCATCATCCATGGTGAGCTGG	61,30 61,15	59	78/79
<i>Tbet (T-box21)</i>	F=CCGTGACTGCCTACCAGAAT R=TTTCAGCTGAGTAATCTCGGCA	59,46 59,18	40	1138/1139
<i>RORγt (RORC)</i>	F=AAGAAGACCCACACCTCACAA R=AGACGACTTGTCACACAGA	59,16 60,47	63	178/179
<i>FOXP3</i>	F=TCTGCACCTTCCCAAATCCC R=AAAGGGTGCTGTCTTCTCTG	59,96 59,89	48	730/731
<i>IL-1β</i>	F=CCACCTCCAGGGACAGGATA R=AGAACACCACTTGTGTGCTCCA	60,03 60,06	41	553/554
<i>IL-17α</i>	F=TACAACCGATCCACCTCACCC R=CCTCATGCGGTGGAGATTC	59,1 58,7	43	275/276
<i>IL10</i>	F=TACGGCGCTGTCATCGATTT R=AGGCATCTTCACTGCTCC	60,18 60,03	69	437/438

лікарня № 9» Дніпровської міської ради» з аналізом та інтерпретацією отриманих клініко-анамнестичних, лабораторно-інструментальних даних. Перелік додаткових параклінічних методів обстеження складено згідно з наказом МОЗ України № 59 від 29.01.2013 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хронічним гастродуоденітом». Фіброезофагогастродуоденоскопічне дослідження проведено із застосуванням «Pentax FG-15W», Японія.

Молекулярно-генетичні методи дослідження включали визначення експресії генів факторів транскрипції (Tbet, RORyt, FOXP3) та інтерлейкінів (IL-1 β , IL-17 α , IL-10) у зіскрібку букальної слизової оболонки методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу. Як референс-ген застосовано ген β -actin (Actb) (табл. 1).

Молекулярно-генетичні методи дослідження, до та після призначеної терапії, проведено в сертифікованій лабораторії «PCR lab Interdepartmental Training and Research Laboratory (ITRL)» of Ternopil National Medical University. Head of Laboratory Alexandr Kamyshny, PhD, MD, Professor Department of Microbiology, Virology and Immunology Ternopil National Medical University.

Статистичну обробку результатів здійснено за допомогою програмного продукту «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Аналіз отриманих даних з оцінкою статистичної вірогідності відмінностей проведено за допомогою параметричних методів статистики. Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці усіх нульових гіпотез прийнято рівним 0,05 (5%).

Результати дослідження та їх обговорення

Хронічний гастродуоденіт у періоді загострення у всіх хворих характеризувався больовим, диспептичним та астеновегетативним синдромом. Виразність клінічних проявів зіставна в обох порівнюваних групах. Найчастіше провідним клінічним синдромом у дітей, хворих на ХГД, обох груп був абдомінальний больовий синдром. Порівняння динамічних змін інтенсивності основних клінічних проявів показало, що на тлі лікування комбінованою терапією із застосуванням LGG відзначався швидший регрес абдомінального больового та диспептичного синдромів. Так, тривалість больового синдрому на тлі лікування комбінованою терапією із застосуванням LGG у середньому була 8 \pm 1,2 доби, а в дітей, які отримували стандартну терапію, вона становила 13 \pm 1,6 доби (t=2,50; p=0,017). Інтенсивність диспептичного синдрому вже на 7-му добу лікування комбінованою терапією із застосуванням LGG була в 1,5 раза нижчою, ніж при стандартному лікуванні.

За отриманими результатами, перебіг ХГД у дітей супроводжувався фазовими змінами рівня експресії генів факторів транскрипції T-лімфоцитів та інтерлейкінів (табл. 2).

Загострення захворювання характеризувалося значним підвищенням рівня експресії фактора транскрипції RORyt та інтерлейкінових генів IL1 β , IL17 α у букальній слизовій оболонці. Після стандартної терапії дітей з ХГД відзначалося достовірне підвищення активності експресії гена факторів транскрипції Tbet до 4,82 \pm 1,37 (t=2,11; p=0,042) та зниження активності експресії RORyt до 0,83 \pm 0,29 (t=4,01; p=0,0003). У дітей, які отримували лікування

Таблиця 2

Рівень експресії генів факторів транскрипції та інтерлейкінів у букальній слизовій оболонці дітей з хронічним гастродуоденітом

Фактори транскрипції та інтерлейкіни	Рівень експресії (ум. од.)		
	до лікування	після лікування стандартною терапією	після лікування стандартною терапією +LGG
Tbet	1,86 \pm 0,34	4,82 \pm 1,36*	1,08 \pm 0,27**
RORyt	11,33 \pm 2,60	0,83 \pm 0,29*	0,79 \pm 0,13*
FOXP3	0,43 \pm 0,05	13,25 \pm 7,44	27,69 \pm 11,35*
IL-1 β	7,62 \pm 4,09	0,28 \pm 0,03	0,26 \pm 0,03
IL-17 α	4,61 \pm 1,32	8,19 \pm 4,19	0,68 \pm 0,14*; **
IL-10	1,23 \pm 0,09	1,01 \pm 0,39	0,72 \pm 0,07

Примітки: * — достовірно відмінні статистичні дані до та після лікування; ** — достовірно відмінні статистичні дані після лікування між різними групами хворих.

комбінованою терапією із застосуванням LGG, також як і в дітей, які отримували стандартну терапію, знизилася активність експресії ROR γ t до $0,79 \pm 0,13$ ($t=4,05$; $p=0,0003$). На відміну від стандартної терапії, комбінована терапія із застосуванням LGG на 14-ту добу лікування супроводжувалася нижчим рівнем мРНК Tbet ($1,08 \pm 0,27$; $t=2,70$; $p=0,011$), достовірним зниженням мРНК IL-17 α ($t=2,96$; $p=0,005$); підвищенням рівня мРНК FOXP3 до $27,69 \pm 11,35$ ($t=2,40$; $p=0,02$). Слід зазначити, що на тлі стандартної терапії експресія мРНК IL-17 α відрізнялася тенденцією підвищення активності.

У численних як експериментальних, так і клінічних дослідженнях відмічався протизапальний вплив пробіотичних бактерій [2,13,18,19], у тому числі LGG, при хронічних запальних захворюваннях гастродуоденальної зони [1,13,21]. Однак зміни активності експресії

про- і протизапальних генів, що беруть участь у розвитку та вирішенні запального процесу при ХГД у дітей, практично не висвітлені.

Нами встановлено, що в період загострення ХГД характеризується підвищенням активності диференціювання «наївних» CD4 $^{+}$ T-клітин слизової оболонки у ROR γ t $^{+}$ Th $_{17}$ -клітини із закономірним підвищенням експресії мРНК IL-17 α та IL-1b. Цікаво, що при ХГД підвищення активності диференціювання ROR γ t $^{+}$ Th $_{17}$ -клітин випереджає диференціювання Tbet $^{+}$ Th $_{1}$ -клітин. Враховуючи, що IL-17 α відіграє визначальну роль у розвитку аутоімунної патології [12], можна припустити, що схильність до розвитку аутоімунного гастриту в дітей обумовлена ранньою активацією ROR γ t $^{+}$ Th $_{17}$ -клітин. Іншими авторами показано підвищення рівня активності Th $_{1}$ -клітин у слизовій оболонці шлунка при хронічних захворюваннях гастродуоденальної зони, зокрема, при хронічному гастриті, асоційованому з *Helicobacter pylori* [11]. Показано, що в слизовій оболонці тіла та антрального відділу шлунка в людей з хронічним *Helicobacter pylori*-асоційованим гастритом підвищується рівень експресії генів: IL-17 α , який продукується переважно Th $_{17}$ -клітинами, та IFN- γ , продукція якого притаманна Th $_{1}$ -клітинам [3]. Також показано, що тяжкість хронічного гастриту корелює з рівнем продукції плейотропного IL-17 α [7]. Підвищення активності диференціювання «наївних» CD4 $^{+}$ T-клітин слизової оболонки у Tbet $^{+}$ Th $_{1}$ -клітини в період клінічної реконвалесценції в дітей, які отримували стандартну терапію, свідчить про неповне вирішення запального процесу, оскільки запалення слизової оболонки шлунка переважно залежить від реакції Th $_{1}$ -клітин.

Відомо, що LGG сприяє диференціюванню «наївних» CD4 $^{+}$ T-клітин у Th $_{1}$ - і Th $_{17}$ -клітини, а також секреції ними IFN- γ , IL-17 α , відповідно. Активація Th $_{1}$ - і Th $_{17}$ -клітин обумовлює ефективність елімінації причиннозначущого патогена [20]. Водночас показано, що екстракт LGG підтримує баланс Th $_{17}$ /Treg-клітин за рахунок зниження представництва IL-17 $^{+}$ Th $_{17}$ -клітин та збільшення частки регуляторних CD25 $^{+}$ FOXP3 $^{+}$ Treg-клітин [13]. На нашу думку, комбінована терапія із застосуванням LGG сприяє швидшому та ефективнішому процесу елімінації патогена, а також підвищенню диференціювання «наївних» CD4 $^{+}$ T-клітин слизової оболонки в регуляторні FOXP3 $^{+}$ Treg-клітини або трансформації ROR γ t $^{+}$ Th $_{17}$ -клітин у FOXP3 $^{+}$ Treg-клітини вже до 14-ї доби терапії.

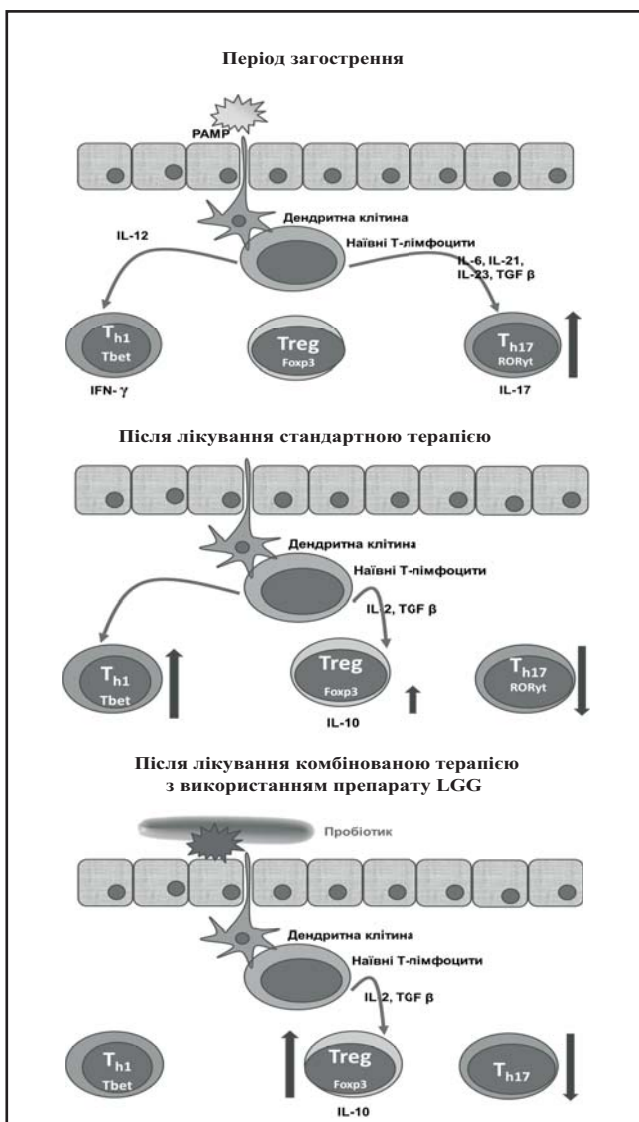


Рис. Вплив стандартної та комбінованої терапії на диференціювання «наївних» CD4 $^{+}$ T-клітин слизової оболонки при хронічному гастродуоденіті в дітей

Регуляторні Трег-клітини, як відомо, забезпечують регрес запалення [4,8]. Імовірно, достатнє представництво FOXP3⁺Трег-клітин, підтримане пробіотичними бактеріями, обумовлює і раннє зниження активності процесу диференціювання «наївних» Т-клітин у Тbet⁺Th₁-клітини та інгібування продукції IL-17α.

Можливі результати впливу стандартної та комбінованої терапії із застосуванням LGG на диференціювання «наївних» CD4⁺Т-клітин слизової оболонки при ХГД схематично наведено на рисунку.

Отже, стандартна терапія ХГД у дітей не дає змоги досягти пригнічення запальної реакції, тоді як комбінована терапія із застосуванням

LGG сприяє швидшому клінічному одужанню та повному вирішенню запального процесу.

Висновки

Призначення комбінованої терапії із застосуванням пробіотичного препарату, що містить *Lactobacillus rhamnosus* GG, у дітей з ХГД сприяє найшвидшому регресу клінічних проявів: больового і диспептичного синдромів.

Призначення LGG приводить до швидшого зниження рівня експресії генів IL-17α за рахунок збільшення активності експресії мРНК-фактора транскрипції FOXP3 Трег-клітин.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abaturov AYe, Kaidashev IP, Nikulina AO, Tokarieva NM, Kryvusha OL, Lykova AE. (2020). Anti-inflammatory effects of probiotic therapy of chronic gastroduodenitis in children. *Child's Health*. 5 (15): 17–23. [Абатуров ОЕ, Кайдашев ІП, Нікуліна АО, Токарева НМ, Кривуша ОЛ, Ликова АЕ. (2020). Протизапальні ефекти пробіотичної терапії хронічних гастроудоденітів у дітей. *Здоров'я дитини*. 5 (15): 17–23]. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211437.
2. Abaturov AYe, Gerasymenko ON, Zavgorodnyaya NYu. (2014). Hronicheskie CagA(+) Helicobacter Pylori-associovannye gastrity u detej. *Chronic CagA(+) Helicobacter Pylori-associated gastritis in children*. Kharkov: CAM. 412. [Абатуров АЕ, Герасименко ОН, Завгородняя НЮ. (2014). Хронические CagA(+) Helicobacter Pylori-ассоциированные гастриты у детей — X. CAM: 412].
3. Adamsson J, Ottsjö LS, Lundin SB, Svennerholm AM, Raghavan S. (2017, Nov). Gastric expression of IL-17α and IFNγ in Helicobacter pylori infected individuals is related to symptoms. *Cytokine*. 99: 30–34. doi: 10.1016/j.cyto.2017.06.013. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28683359.
4. Alvarez F, Al-Aubodah TA, Yang YH, Piccirillo CA. (2020, Aug). Mechanisms of TREG cell adaptation to inflammation. *J Leukoc Biol*. 108 (2): 559–571. doi: 10.1002/JLB.1MR0120-196R. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32202345.
5. Anfylova MH, Vostrykov PP. (2020). The prevalence of concomitant pathology in children with chronic gastroduodenitis and Helicobacter pylori infection. In *WEEK OF SCIENCE — 2020. Materials of the International Youth Forum*: 275–276. [Анфілова МГ, Востриков ПП. (2020). Распространенность сопутствующей патологии у детей с хроническими гастроудоденитами и хеликобактерной инфекцией. В сборнике: НЕДЕЛЯ НАУКИ — 2020. материалы Международного молодёжного форума: 275–276].
6. Antypkin YuH, Volosovets OP, Maidannyk VH, Berezenko VS, Moiseienko RO, Vyhovska OV, Kryvopustov SP, Zabolotko VM, Ariaiev ML, Abaturov OYe. (2018). The state of health of children — the future of countries (part 1). *Child's Health*. 13 (1): 1–11. [Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ, Кривопустов СП, Заболотко ВМ, Аряєв МЛ, Абатуров ОЕ. (2018). Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країн (частина 1). *Здоров'я дитини*. 13 (1): 1–11].
7. Arachchi PS, Fernando N, Weerasekera MM, Senevirathna B, Weerasekera DD, Gunasekara CP. (2017). Proinflammatory Cytokine IL-17 Shows a Significant Association with Helicobacter pylori Infection and Disease Severity. *Gastroenterol Res Pract*: 6265150. doi: 10.1155/2017/6265150. Epub 2017 Dec 17. PMID: 29391865; PMCID: PMC5748147.
8. Attias M, Al-Aubodah T, Piccirillo CA. (2019, Jul). Mechanisms of human FoxP3+ Treg cell development and function in health and disease. *Clin Exp Immunol*. 197 (1): 36–51. doi: 10.1111/cei.13290. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30864147. PMCID: PMC6591147.
9. Beketova HV. (2012). Chronic gastroduodenitis in children and adolescents: epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis (part I). *Journal «Dytiachyi likar»*. 6 (19): 20–24. [Бекетова ГВ. (2012). Хронічний гастроудоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика (частина I). *Дитячий лікар*. 6 (19): 20–24].
10. Capurso L. (2019, Mar). Thirty Years of Lactobacillus rhamnosus GG: A Review. *J Clin Gastroenterol*. 53 (1): S1-S41. doi: 10.1097/MCG.0000000000001170. PMID: 30741841.
11. Caruso R, Fina D, Paoluzi OA, Del Vecchio Blanco G, Stolfi C, Rizzo A, Caprioli F, Sarra M, Andrei F, Fantini MC, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G. (2008 Feb). IL-23-mediated regulation of IL-17 production in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *Eur J Immunol*. 38 (2): 470–478. doi: 10.1002/eji.200737635. PMID: 18200634.
12. Dewayani A, Fauzia KA, Alfaray RI, Waskito LA, Doohan D, Rezkiha YAA, Abdurachman A, Kobayashi T, I'tishom R, Yamaoka Y, Miftahussurur M. (2021, Apr 28). The Roles of IL-17, IL-21, and IL-23 in the Helicobacter pylori Infection and Gastrointestinal Inflammation: A Review. *Toxins (Basel)*. 13 (5): 315. doi: 10.3390/toxins13050315. PMID: 33924897. PMCID: PMC8147029.
13. Ji J, Yang H. (2020, Feb 8). Using Probiotics as Supplementation for Helicobacter pylori Antibiotic Therapy. *Int J Mol Sci*. 21 (3): 1136. doi: 10.3390/ijms21031136. PMID: 32046317. PMCID: PMC7037652.
14. Jia L, Wu R, Han N, Fu J, Luo Z, Guo L, Su Y, Du J, Liu Y. (2020, Nov 24). Porphyromonas gingivalis and Lactobacillus rhamnosus GG regulate the Th17/Treg balance in colitis via TLR4 and TLR2. *Clin Transl Immunology*. 9 (11): e1213. doi: 10.1002/cti2.1213. PMID: 33282294. PMCID: PMC7685903.

15. Keikha M, Karbalaee M. (2021, Oct 20). Probiotics as the live microscopic fighters against *Helicobacter pylori* gastric infections. *BMC Gastroenterol.* 21 (1): 388. doi: 10.1186/s12876-021-01977-1. PMID: 34670526. PMCID: PMC8527827.
16. Marushko YuV, Asonov AO. (2014). Features of chronic gastroduodenitis, morphological changes and gastroprotection in children with zinc deficiency. *Child's Health.* 4 (55): 7–12. [Марушко ЮВ, Асонов АО. (2014). Особливості перебігу хронічного гастроудоденіту, морфологічних змін та стану гастропротекції у дітей на фоні дефіциту цинку. *Здоров'я дитини.* 4 (55): 7–12].
17. Mišák Z, Hojsák I, Homan M. (2019, Sep). Review: *Helicobacter pylori* in pediatrics. *Helicobacter.* 24 (1): e12639. doi: 10.1111/hel.12639. PMID: 31486243.
18. Molina B, Mastroianni J, Suarez E, Soni B, Forsberg E, Finley K. (2021, Apr 14). Treatment with Bacterial Biologics Promotes Healthy Aging and Traumatic Brain Injury Responses in Adult *Drosophila*, Modeling the Gut-Brain Axis and Inflammation Responses. *Cells.* 10 (4): 900. doi: 10.3390/cells10040900. PMID: 33919883. PMCID: PMC8070821.
19. Poonyam P, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone RK. (2019, Sep 1). High Effective of 14-Day High-Dose PPI-Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for *Helicobacter Pylori* Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 20(9):2859–2864. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2859. PMID: 31554388. PMCID: PMC6976817.
20. Shi CW, Cheng MY, Yang X, Lu YY, Yin HD, Zeng Y, Wang RY, Jiang YL, Yang WT, Wang JZ, Zhao DD, Huang HB, Ye LP, Cao X, Yang GL, Wang CF. (2020, Dec 17). Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG Promotes Mouse Gut Microbiota Diversity and T Cell Differentiation. *Front Microbiol.* 11: 607735. doi: 10.3389/fmicb.2020.607735. PMID: 33391230. PMCID: PMC7773731.
21. Westerik N, Reid G, Sybesma W, Kort R. (2018, Aug 14). The Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* for Alleviation of *Helicobacter pylori*-Associated Gastric Pathology in East Africa. *Front Microbiol.* 9: 1873. doi: 10.3389/fmicb.2018.01873. PMID: 30154777. PMCID: C6102400.

Відомості про авторів:

Абатуров Олександр Євгенович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, б. 9. <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=650723302>. <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.

Токарева Наталія Михайлівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, б. 9.

Ликова Анна Едуардівна — аспірант каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, б. 9.

Кривуша Олена Леонідівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, б. 9.

Стаття надійшла до редакції 21.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.