

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 «Днепропетровська 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  $\alpha$ -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 ротоглоткової рідині до періоду реконвалесценції захворювання і поєднанню продукції IFN- $\gamma$  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,  $\alpha$ -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 (Гамма-інтерферон-ELISA-BEST А-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  $\alpha$ -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- $\gamma$  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,  $\alpha$ -defensins.

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

**А.Е. Абатуров, Н.М. Токарева**

ГУ «Днепропетровская 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  $\alpha$ -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 синдромом. 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- $\gamma$  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,  $\alpha$ -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- $\gamma$ ) 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- $\gamma$  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  $\alpha$ -дефензинів (1-3) (Human Neutrophil Peptides 1-3, HNP 1-3) — реактиви Human HNP NK317 Edition 08-16 виробництва компанії Hycult 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 синдромом. 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 періоді 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 періоді 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 назоцитограмі (табл. 2).

Вміст IFN- $\gamma$  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- $\gamma$  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- $\gamma$  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- $\gamma$  і  $\alpha$ -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- $\gamma$  у сироватці крові і ротоглотковій рідині,  $\alpha$ -дефензинами (1-3) і лактоферином у ротоглотковій рідині. На тлі стандартної терапії спостерігалася позитивна кореляція вмісту  $\alpha$ -дефензинів (1-3) і лактоферину в гострий період ГПБ ( $r=0,40$ ), концентрацій IFN- $\gamma$  у сироватці крові ( $r=0,69$ ) і  $\alpha$ -дефензинів (1-3) ( $r=0,43$ ) у ротоглотковій рідині в гострому періоді і в періоді реконвалесценції захворювання; і обернено пропорційний зв'язок між концентраціями  $\alpha$ -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- $\gamma$  у сироватці крові

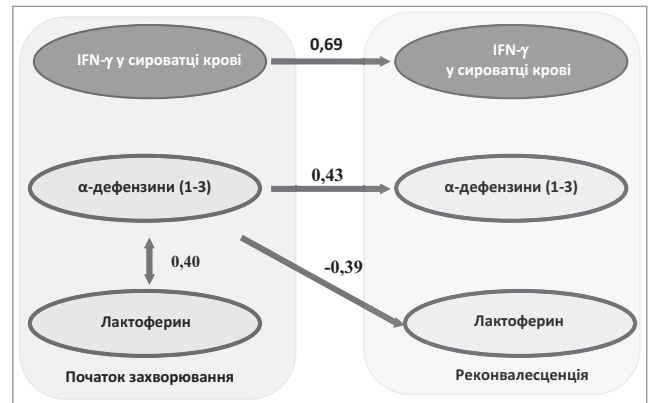


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між IFN- $\gamma$  та антимікробними факторами у хворих на гострий простий бронхіт, що отримували стандартну терапію

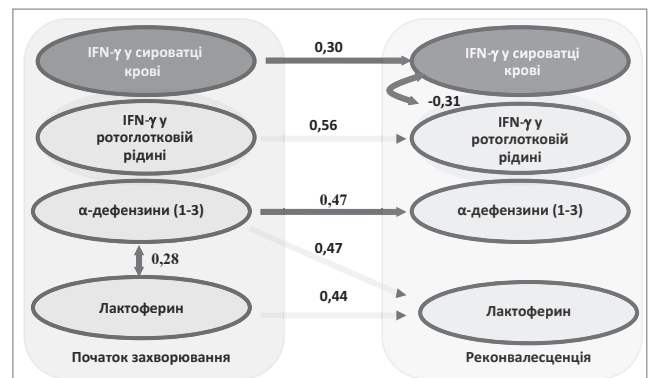


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між IFN- $\gamma$  та антимікробними факторами у хворих на гострий простий бронхіт, що отримували стандартну терапію із застосуванням препарату, який містить бактерії *Bacillus subtilis* (Субалін)

в періоді реконвалесценції від його рівня на початку захворювання. З'являлася залежність рівнів концентрації IFN- $\gamma$  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  $\alpha$ -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- $\gamma$  у рото-



глотковій рідині на початку і в періоді реконвалесценції захворювання. Цілком імовірно, що препарат, якій містить бактерії *Bacillus subtilis*, синхронізує активність IFN- $\gamma$ -продуцентів мукозального імунітету. З огляду на кореляційну залежність вмісту  $\alpha$ -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. Regул 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.

# Субалін та Субалін-Форте



Для нормалізації мікрофлори кишечника<sup>1</sup>



Для попередження та корекції дисбіозу<sup>1</sup>



Для зниження рівня ендогенної інтоксикації<sup>1</sup>



Для підвищення опірності організму до вірусних інфекцій<sup>1</sup>



Характеризується антивірусною активністю внаслідок синтезу  $\alpha$ -2 інтерферону<sup>1</sup>



Для попередження дисбіозу та антибіотик-асоційованої діареї під час прийому антибіотиків<sup>1</sup>



1. Листок-вкладиш до дієтичної добавки Субалін, Субалін-Форте. Не є лікарським засобом. Не слід застосовувати як заміну повноцінного харчування. Має застереження щодо споживання. Перед застосуванням ознайомтесь з листком-вкладишем. Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. ТУУ 10.08-36273281-001:2013.

За додатковою інформацією звертайтеся до виробника ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА».

Адреса виробника: 09100, м. Біла Церква, вул. Київська, 37. Тел.: +38(044)277-336-10  
[www.biopharma.com.ua](http://www.biopharma.com.ua)

 biopharma