

© Ширококов В. П., Димент Г. С., 2024
УДК 612.614.616.9
DOI 10.11603/1681-2727.2024.4.14688

В. П. Ширококов¹, Г. С. Димент²

РОЛЬ МІКРОБІОМУ В ПАТОГЕНЕЗІ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, ²Науково-виробнича компанія «О.Д. Пролісок»

Огляд присвячений аналізу сучасних уявлень про природну мікробіоту людини (мікробіом) як ключову детермінанту, відповідальну за підтримку здоров'я або розвиток широкого спектру захворювань, включаючи інфекційні хвороби.

Останніми роками отримано безліч переконливих доказів величезного потенціалу дії мікробіому на різні процеси функціонування організму людини. Грунтуючись на цих даних, фахівці розглядають мікробіом як додатковий орган людини, який, активно беручи участь у травленні, управлінні метаболічними процесами, підтримці цілісності епітеліального бар'єру, розвитку і зміцненні імунної системи і низки інших фізіологічних функцій, оптимізує умови для нормальної життєдіяльності організму людини загалом. В огляді приділена увага участі симбіонтних мікроорганізмів у захисті організму людини від інфекцій. Представлено сучасний погляд на стратегію взаємодії мікробіому зі збудниками інфекційних хвороб. Здійснений аналіз результатів досліджень, що стосуються доцільності використання пробіотиків та інших засобів оздоровлення мікробіому в лікуванні хворих з інфекційною патологією.

Ключові слова: інфекційні захворювання; мікробіом; біоценоз; дисбіозні мікроорганізми; мікробіомні порушення; імунітет; патогени; мікробіомна терапія; пробіотики.

Інфекційні хвороби, які становлять велику групу захворювань людини, зумовлених патогенними мікроорганізмами, щорічно забирають мільйони людських життів та є однією з провідних причин смертності у світі.

Багаторічна тактика боротьби з вірулентними мікроорганізмами за допомогою масивного використання антибіотиків та інших сильнодіючих медикаментозних засобів не привела до бажаних результатів, проте сприяла швидкій еволюції патогенних мікроорганізмів у напрямку підвищення вірулентного потенціалу. Поряд з появою відносно нових інфекцій (ВІЛ-інфекція, гарячка Ебола, COVID-19), помітно збільшилася частота захворюваності давно відомими інфекціями, зокрема туберкульозом, малярією, гепатитами та ін.

Успіхи у вивченні мікробіому людини змусили переглянути традиційні підходи до лікування інфекційних хворих і переосмислити значущість симбіонтних мікроорганізмів у підтримці здоров'я людини. У зв'язку з виявленням активної участі мікробіомного фактора в етіопатогенезі ряду соматичних захворювань структура інфекційної патології виявилася дещо «розмитою».

Постулати Генле-Коха, запропоновані ще на початкових етапах розвитку медичної мікробіології, досі широко використовують для діагностики інфекційного захворювання. Відповідно до цього вчення, провідна роль у формуванні інфекційної патології належить патогенному мікроорганізму, і тому виділення його з організму хворого в чистій культурі та у високих титрах дозволяє діагностувати певне захворювання, лікування якого повинно базуватися на етіотропному впливі на збудника антимікробними препаратами, до яких він виявляє чутливість [1–3].

Сучасний рівень знань вніс значні зміни в розуміння патогенезу інфекційного захворювання, розглядаючи його не тільки як вплив вірулентного мікроба на макроорганізм, але, передусім, як сукупність процесів взаємодії макроорганізму і збудника інфекції. Інфекції, як і багато інших патологічних процесів, почали асоціювати з так званою «мікробною революцією», яка пов'язує розвиток багатьох хворобливих станів із структурою і функціями мікробіому та їх змінами. Стало очевидним, що організм людини постійно взаємодіє не тільки з екзогенним збудником інфекційного захворювання, але й з великою кількістю мікроорганізмів, що колонізують біотопи його тіла. Внаслідок цих взаємодій, своєрідного «діалогу» з ендогенною та екзогенною мікрофлорою, відбувається формування та еволюція стратегії поведінки макроорганізму в конкретних умовах мікробної колонізації.

Мікробіом людини і його взаємодія зі збудниками інфекційних захворювань

Тривалий етап спільної еволюції людини з мікроорганізмами привів до формування стійкого симбіозу двох рівноправних автономних систем: макроорганізму (власне тіла людини) і системи мікроорганізмів-симбіон-

тів, що адаптувалися в процесі філогенезу до існування у відносно відкритих органах (біотопах) людини на основі взаємовигідних відносин. Ця форма біологічного співжиття виявилася настільки корисною обом учасникам симбіозу, що їх спільними зусиллями сконструйовано та вдосконалено додаткову анатомічну мікробно-тканинну структуру тіла людини – мікробіом, який відіграє життєво важливу роль у функціонуванні організму, перетворюючи його в суперорганізм. Здійснені останніми роками дослідження відкрили багато сторін глибини мутуалістичних взаємозв'язків організму людини із симбіонтною мікробіотою. Стало очевидним, що мікробіом є надзвичайно важливим органом життєзабезпечення людини, без якого підтримка гомеостазу організму неможлива.

Фактично будь-яка поверхня людського тіла, що контактує з оточуючим середовищем, заселена мікроорганізмами, які відіграють важливу роль у підтримці імунітету, обміну речовин і травлення, функціонуванні ендокринної та нервової систем, а також в реалізації інших важливих функцій організму людини. Ротова порожнина, волосся, ніс, вуха, сечостатевої шляхи, шкіра, очі, травний канал, бронхо-легенева система містять свій власний унікальний специфічний складний мікробний комплекс, що складається із спеціалізованих мікробів з різними властивостями. Специфічні мікробіоми недавно виявлені також в плаценті, легенях і крові, тобто в органах, які раніше вважалися стерильними. При цьому усі локальні мікробіоми перебувають у постійній взаємодії між собою і з макроорганізмом, утворюючи єдину надорганізову систему.

Мікробний геном (метагеном), який називають «другим геномом» людини, надає макроорганізму додаткові фізіологічні можливості, що значно збагачують його захисний, ферментний і біосинтетичний потенціал. Мікробіом є активним учасником найбільш важливих функцій людини, включаючи енергетичний гомеостаз і метаболізм, синтез вітамінів та інших важливих нутрієнтів, ендокринну сигналізацію, запобігання колонізації патогенами, регуляцію імунних реакцій, метаболізм ксенобіотиків, токсинів, канцерогенів та інших шкідливих сполук. Більшість цих функцій мікробіому взаємопов'язана і тісно переплетена з фізіологією людини.

Ґрунтуючись на переконливих доказах величезного потенціалу дії мікробіому на різні процеси життєдіяльності людини, фахівці розглядають його як додатковий орган, який оптимізує умови для нормальної життєдіяльності організму людини в цілому [1, 4, 5].

Є величезна кількість факторів, що впливають на склад і функціональні властивості індивідуальних мікробних ценозів і сприяють розвитку мікробіомних порушень (дисбіозів). При дисбіозі благодійні стійкі мікробіоми

спільноти, які населяють здоровий організм, зазнають великих популяційних змін своїх ключових видів, що може стати пусковим фактором для розвитку найрізноманітнішої патології, у тому числі інфекційних хвороб різної етіології.

Слід враховувати, що серед представників нормальних біоценозів є чимало умовно-патогенних видів мікробів, які, завдяки специфічній метаболічній активності, у фізіологічних умовах є досить корисними. Однак в умовах дисбіозу ці мікроорганізми здатні набувати селективних переваг, активувати гени вірулентності та індукувати розвиток інфекційного процесу. Тому лікувальна тактика при інфекційному захворюванні має передбачати як ерадикаційну терапію, спрямовану на збудника, так і посилення захисних механізмів організму хворого, насамперед, підтримання здорового мікробіому, який в асоціації з імунною системою є дуже ефективним природним фактором протиінфекційного захисту макроорганізму.

Приєпітеліальна біоплівка слизових оболонок, яка є основним структурним компонентом мікробіому та складається зі слизу, мікроколоній фізіологічної мікробіоти, їх метаболітів, імунних клітин і біомолекул, а також інших факторів захисту, формує ефективну перешкоду для потенційних патогенів. Це перший і дуже важливий бар'єр на шляху екзогенного патогенного збудника до внутрішнього середовища макроорганізму.

Таким чином, здоровий мікробіом активно перешкоджає розвитку інфекційних процесів, тому патогенний мікроб, навіть за умови проникнення в біотоп, не здатний досягти сайтів адгезії на епітелії через екранування їх мікробіоценозною біоплівкою. На додаток до цього, у результаті потужної антагоністичної активності фізіологічної мікробіоти він змушений елімінувати з організму. При порушенні мікробіомного балансу створюються умови для активізації вірулентності умовно-патогенної ендогенної флори, яка може стати самостійним етіологічним фактором розвитку автоінфекції, і, крім того, відкривається шлях для проникнення в організм екзогенних патогенів.

В організмі людини є низка механізмів, що перешкоджають поширенню збудників, які зуміли транслокуватися через біоплівку. Деградація мікроорганізмів, що проникли через кишковий бар'єр, відбувається у лімфовузлах брижі, печінкових фагоцитах, ендотеліоцитах, купферівських клітинах, гепатоцитах. Подальший захист здійснюють бактерицидні системи крові, включаючи клітинні та гуморальні фактори антибактерійного та антиендотоксिनного імунітету, а також екскреторні системи нирок і жовчовивідних шляхів [6].

Є багато повідомлень про виявлення прямої кореляції між тяжкістю та тривалістю перебігу інфекцій різної

локалізації і глибиною розладів мікробіому. Передбачається, що дисбіози передують розвитку інфекційного процесу, полегшуючи адгезію та інвазію збудника, а також підвищують інтенсивність ендотоксинемії внаслідок глибоких порушень складу мікробіому та зниження захисних функцій імунно-мікробіологічної системи [7–10].

Протеази, нейрамінідази та інші ферменти, а також цитотоксини дисбіозних мікроорганізмів порушують структуру захисного бар'єра та ушкоджують епітеліоцити, що призводить до підвищення проникності слизової оболонки та відкриття шляху для транслокації мікробів і їх токсинів у внутрішнє середовище організму [1, 11].

Велику небезпеку становить надмірне проникнення ендотоксинів грамнегативних бактерій у внутрішнє середовище організму. При цьому можливий розвиток масивних ендотоксикозів з активацією патологічного імунного каскаду, токсичних синдромів (гемолітичного уремичного синдрому, нейротоксикозу, поліорганної недостатності), а також хронічної інтоксикації [1, 12].

Як вроджені, так і адаптивні імунні реакції, нерозривно пов'язані з активністю мікробіому, є важливим синергістом симбіотної мікробіоти та слизу у реалізації бар'єрної функції проти інвазії патогенних мікроорганізмів. Припускають, що людський геном кодує не всі функції, необхідні для розвитку імунітету. Людина та інші ссавці великою мірою залежать від ключових генних і метаболічних продуктів їх симбіотної мікробіоти [13].

Перехресна «розмова» між мікробіомом та імунними клітинами, локалізованими на слизовій оболонці та *lamina propria*, не тільки активує або толеризує клітини імунної системи локально, але може також ініціювати їх міграцію від кишечника до брижових лімфовузлів та інших лімфоїдних тканин і викликати системні імуномодуляції [1, 13].

Клітини імунної відповіді, у тому числі антигенпрезентувальні клітини, Т-лімфоцити, макрофаги, гранулоцити секретують цитокіни та інші фактори, які модулюють швидкість синтезу муцинів, їх глікозилування та вивільнення. Імуноглобуліни (sIgA, IgA та IgG), які продукуються В-лімфоцитами в *lamina propria* кишечника і секретуються у слиз епітеліальними клітинами, є дуже важливими компонентами мукозального бар'єру [14]. Ці антитіла роблять істотний внесок у здатність слизу утримувати потенційні патогени і позбавлятися від них. Причому зазначені імуноглобуліни функціонують ефективніше, коли вони утримуються в слизовому оточенні, а не просто розпорошені у просвіті кишечника [14].

Швидкість продукування як поверхневого муцину, так і секретованих муцинів, а також їх глікозилування, знаходиться під впливом нормальної мікробіоти і при інфікуванні може динамічно регулюватися вродженим і

адаптивним імунітетом. Аналогічним чином швидкість синтезу антимікробних молекул регулюється як мікробіомом, так і запальними сигналами. Фізіологічні цукролітичні бактерії також сприяють посиленню цілісності структурного бар'єру кишечника шляхом перетворення полісахаридів і вуглеводних компонентів муцинів, що надходять з їжею, в коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), які є основним джерелом енергії для епітелію товстої кишки [5, 6, 15].

Незважаючи на те, що здоровий мікробіом відіграє вкрай важливу роль у захисті організму від проникнення в його внутрішнє середовище вірулентних мікроорганізмів та їх токсичних метаболітів, багато патогенів у процесі еволюції виробили великий діапазон специфічних стратегій для проникнення через секретовані та клітинні бар'єри. Взаємодії між макроорганізмом і патогенами в слизовій оболонці часто йдуть в обхід не тільки функцій муцинового бар'єру, а й імунних механізмів. Ряд патогенних мікроорганізмів «навчилися» в процесі еволюції вислизати від розпізнавання імунною системою, перешкоджати фагоцитозу та внутрішньоклітинному кілінгу, пригнічувати або посилювати запальні реакції, активувати супресію вродженої імунної відповіді, пошкоджувати ключові молекули внутрішньоклітинних сигнальних шляхів та ін. Активація цих властивостей відбувається при ослабленні мікробіомної ланки захисту, що призводить до зростання популяцій умовно-патогенних видів мікробіому та підвищення їх агресивного потенціалу.

Велике значення в етіології ендегенного інфікування з кишечника в сучасних умовах надається бактеріям родів *Escherichia*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Clostridium*. Ці мікроорганізми становлять особливу небезпеку для осіб з ослабленим імунітетом (новонароджених; хворих на СНІД; онкологічних хворих; пацієнтів, які піддавалися дії хіміо- та гормональної терапії, після оперативних втручань, тяжких травм, опіків та ін.) [1, 6, 11].

Замість прямого проникнення через слиз, велика кількість патогенів виробила стратегію інфікування макроорганізму за допомогою використання нормального процесу фізіологічного скринінгу бактерій, який здійснюється мукозальною імунною системою в тонкому кишечнику. При цьому відбувається транслокація бактерій через гістологічно непошкоджений епітелій з використанням М-клітин, які розглядаються як «вхідні ворота» для макромолекул і патогенів. М-клітини, що покривають кишкові лімфатичні вузли, помітно відрізняються за будовою та функціями від інших видів ентероцитів, хоч і зберігають загальні принципи організації. Базальна мембрана М-клітин відрізняється від базальної мембрани ентероцитів ворсинок і крипт значно більшою по-

рістю. Це сприяє проходженню антигенів з просвіту кишки у фолікули та переміщенню хімічних медіаторів із фолікулів до епітелію, а також міграції лімфоцитів. У М-клітинах в 16 разів менше щільних тілець, ніж в ентероцитах, хоча мітохондрій у них стільки ж [1, 5].

Характерною особливістю М-клітин є те, що вони захоплюють і транспортують до лімфоїдної тканини з просвіту кишки антигени, не піддаючи їх деградації. Це стає можливим через значно меншу, ніж в інших ентероцитах, лізосомальну активність. Проникаючи через М-клітини, патогенний мікроорганізм може оминати слизовий бар'єр.

У фізіологічних умовах М-клітини захоплюють мікроорганізми, які є представниками нормальних мікробіоценозів, і представляють їх нижчим клітинам, що розпізнають антигени. Так ініціюється незапальна імунна відповідь з домінуванням IgA на нормальні мікробні мікроорганізми у просвіті кишечника. Ця точно контрольована імунна відповідь займає центральне положення у підтримці функції мукозального бар'єру та кишкового гомеостазу. Багато мікроаерофільних або аеробних патогенів здатні проникати у слизову оболонку тонкої кишки через М-клітини. До них, зокрема, належать такі бактерії як *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica* та *Vibrio cholerae*, віруси (реовіруси, поліовіруси) та деякі найпростіші, наприклад, представники роду *Cryptosporidium* [16].

Ще один механізм транслокації бактерій можливий за участю клітин Панета. Ці клітини розташовуються в ділянці дна крипт і характеризуються наявністю великих еозинофільних гранул в апікальній частині. Клітини Панета здійснюють протимікробний захист за рахунок виділення біологічно активних сполук у просвіт крипт. До основних захисних молекул, що синтезуються клітинами Панета, належать альфа-дефензини та катіонні пептиди, здатні формувати пори в мембранах атакованих клітин.

Механізми, подібні до функцій М-клітин і клітин Панета, притаманні й іншим типам епітеліальних клітин. У всякому разі, всі епітеліальні клітини взаємодіють з клітинами імунної системи через цілу мережу цитокінів і мають рецептори для численних цитокінів, які модифікують функції епітеліальних клітин, наприклад, експресію генів головного комплексу гістосумісності (МНС класу II).

Оскільки епітеліоцити не є професійними фагоцитами, вони не в змозі перетравити велику кількість мікробних клітин. Тому результатом незавершеного фагоцитозу є ушкодження плазматичних мембран епітеліальних клітин, а також вивільнення бактерійних токсинів, зокрема ендотоксину. У тяжких випадках це призводить до ендотоксинемії [1, 11].

При досягненні епітеліальної поверхні багато патогенів поширюються латерально, руйнуючи епітелій і зв'язуючись із незахищеною базолатеральною поверхнею епітеліальних клітин.

Мікроорганізми, які подолали епітеліальний бар'єр, спочатку потрапляють у мезентеріальні лімфатичні вузли. Подальша доля траслокованих мікробів залежить від співвідношення інтенсивності процесу їх проникнення та адекватності імунної відповіді. Мікробні клітини або піддаються лізису макрофагами мезентеріальних вузлів, або через портальну вену потрапляють до синусоїдів печінки. Якщо фагоцитуючі клітини печінки не справляються з мікроорганізмами, що потрапили туди, останні можуть з'являтися в системному кровоплинні і в патологічній ситуації спричиняти тяжкі ускладнення, наприклад сепсис [17].

При глибоких дисбіотичних розладах імунна система може втрачати здатність розрізняти дружні та чужорідні мікроорганізми, що призводить до трансформації фізіологічної біоплівки на патологічну структуру, яка містить високі рівні популяцій умовно-патогенних мікробів. В результаті таких змін формується небезпечне інфекційне вогнище, яке згодом може перейти в хронічну форму з частими спалахами епізодів інфекційної патології.

Механізми, що контролюють транслокацію, вивчені недостатньо. Передбачається, що вони залежать як від стану макроорганізму, так і від властивостей самих мікроорганізмів. Є багато вказівок на те, що найрідше транслокуються суто анаеробні бактерії. У той же час, аеробні та факультативно-анаеробні патогенні мікроорганізми, які виживають усередині макрофагів, наприклад сальмонели та лістерії, транслокуються досить часто [18].

Патогенний мікроорганізм може проникати через слизовий бар'єр, використовуючи рухливість за рахунок джгутиків або ферментативне розщеплення слизу. Це може призводити до того, що в контакт з епітелієм входять як патогенні, так і коменсальні бактерії.

Відомі різні стратегії, які використовуються патогенними мікроорганізмами для подолання захисного слизового бар'єру: патогени можуть продукувати ферменти, що розщеплюють муцини; використовувати шляхи, які дозволяють оминати слизовий бар'єр; руйнувати клітини макроорганізму, що беруть участь у формуванні бар'єру [1, 11].

Багато патогенів секретують токсини, які дифундують через слиз. Ці токсини можуть руйнувати щільні контакти між епітеліальними клітинами, блокувати ріст епітеліальних клітин і порушувати синтез слизу. Ослаблення слизових шарів дозволяє патогену досягати поверхні клітин епітелію [11].

Щільний епітеліальний бар'єр є, без сумніву, головною перешкодою, яку мікробні патогени повинні подолати, щоб потрапити з просвіту кишечника до *lamina propria*. Тому багато ентеротоксинів, які експресуються патогенними бактеріями, націлені на білки щільного контакту епітелію травного каналу. Усі ентеропатогенні представники родів *Vibrio*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Helicobacter* та класу *Clostridia* експресують такі ентеротоксини [1, 11, 19]. Більше того, вважають, що здатність цих бактерій викликати системні інфекції повністю залежить від експресії ентеротоксинів. Тому можна зробити висновок, що тільки розрив щільних контактів може зумовити посилену мікробну транслокацію. Важливість щільного епітеліального бар'єру для захисту від транслокації добре видно також на прикладі вірусних інфекцій, які асоціюються з діареєю та подальшим збільшенням проникності кишечника. Ротавірусні, реовірусні, аденовірусні та коксаківірусні інфекції супроводжуються порушенням структурного бар'єру травного каналу з подальшим посиленням мікробної транслокації [20, 21].

Ентеротоксигенні представники виду *Bacteroides fragilis* продукують металопротеїназу фрагілізин, який є потужним стимулятором синтезу прозапальних цитокінів [11, 22].

Транслокація мікроорганізмів або їх компонентів з біотопів у кров'яне русло може мати згубні наслідки, зокрема через надмірну активацію імунної системи. Одним з екстремальних випадків мікробної транслокації є септичний шок, при якому смертність пацієнтів може сягати 70 % [18]. В основі цих явищ лежить надмірне продукування запальних цитокінів (включаючи фактор некрозу пухлини TNF та інтерлейкін IL-1), білка групи 1 з високою рухливістю (HMGB1) та окису азоту. Ці запальні відповіді фізіологічно корисні, покликані обмежити інфекцію і пошкодження тканин, проте їх надлишковий прояв призводить до великих системних зрушень, що може виявитися більшою мірою летальним, ніж мікробна інфекція. Небезпека цього явища полягає у специфічному прояві тяжкого сепсису, коли надмірне продукування прозапальних медіаторів призводить до капіляротоксикозу, пошкодження тканин і поліорганної недостатності [1].

Широкий спектр метаболітів, що продукуються кишковими мікробами, можна виявити в кровеносній системі, і багато цих метаболітів є біомаркерами здорового стану або захворювання.

Таким чином, підтримання мікробіому у здоровому стані сприяє нормальному функціонуванню імунної системи та є важливим фактором запобігання розвитку інфекційних процесів в організмі людини.

Збереження та підтримка фізіологічної мікробної колонізації основних біотопів є одним з найважливіших

механізмів адаптації людини до умов навколишнього середовища, що визначає стан здоров'я, та розглядається як потужний фактор зниження захворюваності, інвалідності та смертності, оскільки порушений мікробіом людини є джерелом інтоксикації, сенсibilізації організму, індуктором локальних і системних патологічних процесів.

Засоби мікробіомної терапії в лікуванні хворих на інфекційну патологію

З'являється все більше інформації, яка свідчить, що відновлення структури та функціональної активності мікробіому може сприяти підвищенню ефективності лікування пацієнтів інфекційного профілю. Серед засобів мікробіомної терапії основну увагу привертають пробіотики. Так, результати численних досліджень показали доцільність введення пробіотиків у схеми лікування хворих на інфекції різної етіології.

До основних механізмів протиінфекційної дії пробіотиків відносять їхню здатність пригнічувати розвиток патогенних мікробів, оптимізувати функції імунної системи, стимулювати проліферацію та диференціацію епітеліальних клітин і сприяти зміцненню кишкового бар'єру. Також показана доцільність використання пробіотиків для запобігання та усунення негативних ефектів, що виникають при застосуванні антибіотиків.

Зокрема, встановлена ефективність використання пробіотиків для запобігання антибіотик-асоційованій діареї [23, 24] та *C. difficile*-асоційованій діареї [1, 25], небезпечним проявом якої є псевдомембранозний коліт, що стає частою причиною захворюваності й смертності серед літніх госпіталізованих пацієнтів.

За даними L. Zhang et al. (2022), використання пробіотиків помітно знижує частоту діареї, у тому числі асоційованої з бактеріями виду *C. difficile*, у пацієнтів старшого віку, які пройшли масивний курс лікування антибіотиками [26].

Систематичний огляд з метааналізом 63 рандомізованих клінічних випробувань за участю 11 811 пацієнтів показав статистично значущий зв'язок між застосуванням пробіотиків, що містять різні штами роду *Lactobacillus* (окремо або в комбінації з іншими видами пробіотичних бактерій), та зниженням ризику розвитку антибіотик-асоційованої діареї [27].

Про профілактичну дію пробіотиків щодо зниження частоти розвитку антибіотик-асоційованої діареї свідчать і результати метааналізу 34 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, у яких пацієнти (n=4 138) на тлі антибіотикотерапії отримували пробіотик протягом як мінімум того ж періоду. Об'єднаний відносний ризик для розвитку антибіотик-асоційованої діареї у групі пробіотиків порівняно з плацебо становив 0,53 (95 % ДІ 0,44–0,63) [28].

У систематичному огляді Кокранівського товариства оцінено ефективність і безпеку різних пробіотиків, які застосовуються для профілактики розвитку антибіотик-асоційованої діареї у дітей віком 0–18 років, за результатами 16 рандомізованих паралельних контрольованих випробувань (3 432 учасники). Незважаючи на неоднорідність штамового складу пробіотиків, дозу та тривалість застосування, а також якість досліджень, загалом отримані дані свідчать про захисний ефект пробіотиків щодо розвитку антибіотик-асоційованої діареї. При цьому в жодному дослідженні не повідомлялося про серйозні побічні ефекти їх застосування, що дозволяє охарактеризувати пробіотики як ефективний та безпечний засіб для профілактики антибіотик-асоційованої діареї [29].

Отримано переконливі докази ефективності застосування пробіотиків у лікуванні гострої інфекційної діареї у дітей та профілактики антибіотик-асоційованої і нозокоміальної/позашпитальної діареї. Продемонстровано також, що деякі пробіотичні штами здатні посилювати імунний захист, особливо у пацієнтів із скомпрометованим імунітетом [30, 31].

На думку деяких дослідників, пробіотики можуть усунути шкідливу дію антибіотиків за рахунок зміцнення мукозального бар'єру, посилення щільних контактів між епітеліальними клітинами, забезпечення колонізаційної резистентності, синтезу бактеріоцинів, посилення синтезу секреторного IgA, забезпечення посиленої реакції IL-10 та трансформуючого фактора росту бета (TGF- β) [1, 5].

Показано, що окремі пробіотичні штами видів *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri* та *Bifidobacterium lactis* пригнічують ріст, метаболізм і адгезію до кишкових клітин ентеропатогенних бактерій виду *Campylobacter jejuni*, родів *Salmonella* та *Shigella*, ентеротоксигенних штамів виду *Escherichia coli* та патогенів виду *Vibrio cholerae* [1, 32].

Вважають, що продукування бактеріоцинів є одним із важливих механізмів, відповідальних за пригнічення розвитку збудників інфекцій [33]. Зокрема, бактеріоцин, який продукується штамом *L. acidophilus* La-14, гальмує збільшення популяції патогенів виду *L. monocytogenes* [34], що корелює з раніше отриманими даними про вплив інших пробіотичних препаратів на мікобактерії [1]. Штам *L. salivarius subsp. salivarius* UCC118 продукує пептид, який пригнічує широкий спектр патогенних бактерій родів *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Listeria* та *Salmonella* [34].

Отже, пробіотичні бактеріоцини мають велике значення в реалізації антиінфекційного захисту. Бактеріоцин широкого спектра дії (лактицин 3147), що продуку-

ється молочнокислими стрептококами виду *Lactococcus lactis subsp. lactis*, пригнічує широкий спектр різних ізолятів *S. difficile*, виділених у здорових осіб та у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника [35]. Антимікробна дія видів *Lactobacillus* на інфікування слизової оболонки шлунка патогенним видом *Helicobacter pylori* досягається завдяки вивільненню бактеріоцинів та здатності зменшувати адгезію цього патогену до епітеліальних клітин [36].

Показана здатність пробіотичного штаму виду *Lactobacillus paracasei* зменшувати Th2-відповідь, пов'язану з інвазією, викликану *Trichinella spiralis*, а також здатність знижувати рівні TGF- β , COX-2 і PGE2 у м'язах [1].

За даними I. Ектексіу et al. (2017), деякі пробіотики можуть сприяти підвищенню ефективності профілактики та/або лікування *S. jejuni*-індукованих кишкових і системних порушень завдяки пригніченню прозапальних та індуванню протизапальних відповідей [37].

Обнадійливими є результати досліджень, що показали здатність окремих пробіотичних бактерій, зокрема лактобацил виду *Lactobacillus acidophilus*, пригнічувати мікотичні інфекції, які часто супроводжують збудників виразкових уражень шлунка та кишечника [38].

Крім пригнічення росту популяцій умовних або потенційних патогенів, пробіотики можуть впливати на взаємодію між клітинами слизової оболонки та на клітинну стабільність завдяки посиленню функції кишкового бар'єру шляхом фосфорилування цитоскелету та білків щільних контактів [1].

Стан слизових бар'єрів має велике значення у захисті макроорганізму від інфекцій. Результати досліджень *in vitro* на поляризованих епітеліальних клітинах людини показали, що апікальна стимуляція деякими пробіотиками, зокрема окремими представниками роду *Lactobacillus*, може протидіяти порушенню бар'єрної функції, що викликається продукуванням запальних цитокінів [39, 40]. Пробиотичні штами також запобігали пригніченню запальними цитокінами агоніст-стимульованої секреції хлориду, що, можливо, пов'язано з посиленням експресії білків-переносників іонів [39]. Точні механізми таких захисних ефектів ще повністю не досліджені, однак вони можуть включати TLR2-сигналізацію, яка, як було показано, тимчасово збільшує трансепітеліальну резистентність (TER) та підвищує рівні білків щільних контактів (TJ) ZO-1 та ZO-2 у поляризованих лініях кишкових клітин [41]. Докази ролі TLR2 в епітеліальному гомеостазі отримані також у дослідженнях на TLR2-нокаутних мишах, у яких були пошкодження щільних контактів (TJ) та аномальна локалізація ZO-1 при інфікуванні патогенним видом *Citrobacterium rodentium* [42].

Обробка моношарів з епітеліальних клітин метаболітами, які секретує *Bifidobacterium longum subsp. infantis*, приводить до збільшення кількості білків щільних контактів ZO-1 та оклудину та до зниження рівня клаудину-2. Це свідчить про здатність пробіотичних бактерій та їх метаболітів впливати на прохідність іонів і селективність щільних контактів [5]. Колонізація гнотобіотичних мишей видом *Bacteroides thetaiotaomicron* приводила до зміни експресії генів, відповідальних за низку важливих кишкових функцій [1].

Дослідження показали, що пробіотик з декількох штамів роду *Lactobacillus* може посилювати міцність щільних контактів між епітеліальними клітинами, що проявляється у зниженні проникності епітелію [43]. Цей ефект пояснюють тим, що викликана пептидогліканом TLR2-сигналізація в епітеліальних клітинах покращує функцію щільного контакту і знижує рівень апоптозу, що, у свою чергу, забезпечує збереження цілісності бар'єру та полегшує його відновлення після пошкоджень [1].

За рахунок модулювання імунітету пробіотики можуть впливати на сприйнятливості кишкового епітелію та імунних клітин до мікробів у просвіті кишечника [44].

Великою мірою за позитивний вплив пробіотичних бактерій на здоров'я макроорганізму відповідальні позаклітинні полісахариди, що покривають бактерійні клітини [45]. Зокрема, отримано дані, які свідчать про участь екзополісахариду окремих штамів біфідобактерій у модуляції перехресних контактів між макроорганізмом і мікробами, що призводить до опосередкованої макроорганізмом імунної толерантності до симбіотичних мікробів та захисту проти патогенів [1, 5]. Показано також, що капсулярні полісахариди окремих штамів лактобацил модулюють прозапальні відповіді у макрофагах [46]. Деякі штами молочнокислих бактерій за допомогою тейхоевих кислот можуть послаблювати імунну відповідь на мікроорганізми в кишечнику, що запобігає підвищеній запальній відповіді [5]. Ліпотейхоеві кислоти, виділені з пробіотичного штаму *L. plantarum* K8, індукували перехресну толерантність і пригнічували надлишкові запальні відповіді, викликані патогенами виду *Shigella flexneri* [1]. Набирається все більше надзвичайно цікавих даних про поверхневі полісахариди лактобацил, які модулюють імунні клітини, що заслуговує на глибше вивчення цього питання [11].

Велику роль у протиінфекційному захисті відіграє здатність пробіотиків впливати на активацію TLR-рецепторів, що приводить до ініціації імунної відповіді, яка може проявлятися у системних та мукозальних ефектах [47]. За даними N. Qureshi et al. (2019), лактобацилярний штам виду *Lactobacillus acidophilus* послаблював прозапальні відповіді за допомогою регуляції

активності нуклеарного фактора NFκB [1]. У той же час, пробіотик, що містить штами видів *Lactobacillus rhamnosus* і *Bifidobacterium longum*, знижував TNF-α-індуковану активацію NFκB залежним від TLR9-рецептора способом [48].

Показано здатність окремих пробіотичних бактерій регулювати дозрівання дендритних клітин, пригнічуючи синтез прозапальних цитокінів, та формуючи протизапальний профіль з переважним синтезом IL-10 [49]. Обробка дендритних клітин, що генеруються з людських моноцитів (MoDC), супернатантом пробіотичної культури приводила до вивільнення ними протизапального інтерлейкіну IL-10, що забезпечувало диференціацію та виживання Treg-клітин [49].

Встановлена здатність деяких пробіотичних штамів біфідобактерій видів *B. animalis* і *B. longum* індукувати вивільнення IFN-γ і TNF-α дендритними клітинами, і, навпаки, штами виду *B. bifidum* виявилися здатними індукувати тільки активацію Т-клітин (Th17) через вивільнення IL-17 дендритними клітинами. Було також показано, що лактобацилярний штам *Lactobacillus rhamnosus* GG є сильним індуктором дозрівання дендритних клітин, тоді як штам виду *L. delbrueckii* стимулював секрецію як прозапальних цитокінів, так і проти-запального інтерлейкіну IL-5 [1].

Пробіотичні бактерії видів *L. reuteri* та *L. casei* спроможні налаштувати дендритні клітини на продукування підвищених рівнів IL-10 та пригнічувати проліферацію ефекторних Т-клітин. Цікаво, що в цей ефект пробіотичні бактерії зазначених видів залучають лектин С-типу DC-SIGN. Досліджувані в роботі штами лактобацил інших видів, наприклад *L. plantarum*, подібних властивостей не мали [1].

Здатність посилювати продукування IL-10 виявлено також у біфідобактерій виду *B. breve*. Однак, на відміну від представників роду *Lactobacillus*, цей вид реалізує протизапальну функцію через MyD88-залежну TLR-2 сигналізацію CD103⁺ дендритних клітин, які, як відомо, активують Foxp3⁺ Т-клітини за допомогою метаболічного шляху, залежного від TGF-β та ретиноевої кислоти [50]. Задіяний рецептор TLR2 приводить до швидкого вивільнення IL-10, який потім пригнічує протидіючі цитокіни, такі як IL-12 [1].

Аналіз результатів відомих досліджень дозволяє припустити існування механізмів, за допомогою яких пробіотики взаємодіють із підтипами дендритних клітин, індукуючи толерогенний стан з домінуванням протизапальних цитокінів IL-10 та TGF-β. Згідно з наявними даними, представники роду *Lactobacillus* виступають як активатори звичайних дендритних клітин, а бактерії роду *Bifidobacterium* – як активатор CD103⁺ DC, тобто різні пробіотичні штами орієнтовані на певні підмножини

дендритних клітин і можуть викликати різні за спрямованістю ефекти.

Опубліковано багато досліджень, що підтверджують здатність пробіотиків модулювати продукування цитокінів за допомогою імунної активації, імунної девіації чи імунного пригнічення. Така модуляція експресії цитокінів надаватиме помітний вплив на функціонування імунітету і є відкритим шляхом для маніпуляцій пробіотиками при лікуванні та профілактиці інфекційної патології. Описана здатність багатьох штамів лактобацил індукувати IFN γ та IL-12 (Th1-цитокіни, асоційовані з CMI- та NK-активністю), тоді як інші штами лактобацил можуть як посилювати, так і пригнічувати IL-4 та IL-5 – Th2-асоційовані цитокіни, які спрямовують гуморальні імунні відповіді [51, 52].

Експресію протизапальних та/або регуляторних цитокінів TGF β та IL-10, асоційованих з Treg-супресивною функцією, індукує велика кількість штамів родів *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* [1]. Однак ряд штамів може формувати прозапальний профіль імунної відповіді. Так, виявлена здатність лактобацил виду *L. rhamnosus* індукувати інтерлейкін IL-23, який є членом родини IL-12, асоційованого з Th17-диференціацією та прозапальними відповідями [53].

Великий інтерес викликає можливість використання пробіотиків у лікуванні хворих на респіраторні інфекції.

Так, курсове призначення мультипробіотиків «Симбітер[®]» показало позитивний вплив на загальну резистентність організму дітей з частими респіраторними захворюваннями, рецидивними бронхітами та кишковими інфекціями, а розроблений та впроваджений в практику системний підхід до застосування мультипробіотиків з перших днів життя, спрямований на відновлення та підтримку фізіологічного мікробіому дітей з ризиком розвитку патології, значно зменшує рівень захворюваності. Доведено, що діти, які приймали мультипробіотики за визначеною схемою, в 2,3 разу рідше хворіють на гострі інфекційні захворювання та в 3,6 разу менше потребують лікування в умовах стаціонару [1, 5].

Як відомо, основним патогеном дихальних шляхів, який є причиною високого ступеня захворюваності та смертності, особливо в таких популяціях з високим ризиком, як діти, люди похилого віку та особи з ослабленим імунітетом, є вірус грипу. У ряді досліджень було показано, що пробіотики, які мають здатність впливати на мукозальну імунну систему, можна використовувати для сприятливого впливу на наслідки хвороби [54].

Зокрема пероральне призначення пробіотичного штаму *Bifidobacterium breve* YIT4064 приводило до посилення продукування IgG-антитіл, активних до вірусу грипу, у сироватці інфікованих мишей. Штам YIT4064 знижував вірусні титри, збільшував виживання і посла-

блював тяжкість симптомів, пов'язаних з грипозною інфекцією [55].

Було також показано, що пероральне застосування неживого штаму *Lactobacillus pentosus* b240 [56] або живого штаму *Lactobacillus brevis* KB290 [57] піднімало рівні специфічних, респіраторних IgA- і IgG-антитіл у інфікованих мишей. Поліпшення гуморальної відповіді, що індукується цими штамми, корелювало зі значним зниженням вірусних титрів, зменшенням втрати ваги та меншою зміною фізичного стану під впливом вірусу грипу.

На мишачій моделі виявлено сприятливий вплив штаму *Lactobacillus plantarum* AYA на результативність лікування хворих на грип, що було обумовлено покращенням респіраторної гуморальної відповіді. Автори цього дослідження запропонували механізм дистальної імунотуляторної активності, що індукується перорально прийнятими пробіотиками. Вони показали, що штам *L. plantarum* AYA, який вводили мишам *per os*, впливав на пейєрові бляшки (PP), індукуючи активацію антиген-презентувальних клітин (в основному CD11b⁺ DC) і збільшуючи продукування IL-6. Ці зміни сприяли рекомбінаційному переходу від класу IgM до IgA, диференціації IgA⁺ В-клітин у плазматичні клітини та посиленню продукування мукозального IgA як у кишечнику, так і в дихальних шляхах. Дослідження показали, що окремі пробіотики здатні модулювати продукування системних і мукозальних антитіл проти грипу і, таким чином, посилювати гуморальну імунну відповідь [1]. Однак точний механізм, за допомогою якого пероральний прийом пробіотиків індукує продукування IgA в дистальних мукозальних ділянках, залишається поки неясним.

Було також показано, що пробіотики здатні покращувати клітинну імунну відповідь проти вірусу грипу. Наприклад, орально призначений штам *Lactobacillus casei* Shirota покращує результат грипозної інфекції у дорослих мишей і дитинчат тварин за допомогою збільшення активності системних і респіраторних NK-клітин та посилення продукування IFN- γ та TNF- α лімфоцитами дихальних шляхів. За результатами цих досліджень, у мишей, які приймали штам *Lactobacillus casei* Shirota, титри вірусу грипу значно знижувалися [1].

Аналогічно механізму, запропонованому для пояснення поліпшення гуморальної відповіді, передбачалося, що пробіотичний штам *L. casei* Shirota може стимулювати Th1- і NK-клітини в пейєрових бляшках (PP) і мобілізувати ці клітини в легенях і лімфоїдних тканинах, асоційованих з дихальною системою, де вони продукують IFN- γ і посилюють протівірусний захист.

У низці інших досліджень було підтверджено проти-вірусні ефекти, отримані при пероральному введенні лактобацил [52]. Наприклад, пробіотичні штами *L.*

gasseri TMC0356, *L. rhamnosus* GG або *L. plantarum* 06CC2 сприятливо впливали на активність NK-клітин і Th1-відповідь проти вірусу грипу, знижували вірусні титри та патологічні зміни у легенях [52].

Автори одного з досліджень описали покращення респіраторної антивірусної відповіді при пероральному застосуванні біфідобактерійного штаму. У мишей, інфікованих вірусом грипу, штам *Bifidobacterium longum* MM-2 збільшував активність NK-клітин та продукування IFN- γ , що покращувало клінічні симптоми, знижувало смертність і зменшувало вірусні титри [58].

У ряді робіт було також показано, що для поліпшення клітинної відповіді проти грипозної інфекції може використовуватися назальне застосування пробіотиків [59–61]. Так, у BALB/c-мишей, яким назально вводили неживий штам *L. casei* *Shirota*, зростали рівні IL-12, IFN- γ і TNF- α у середостінних лімфовузлах і легенях. Таке поліпшення імунітету на рівні респіраторних клітин корелювало зі сприятливим клінічним результатом грипозної інфекції [60]. Подібні результати отримані при назальному застосуванні *L. pentosus* S-PT84 та *L. rhamnosus* GG [59].

У свою чергу, пробіотичний штам *L. gasseri* SBT2055 збільшував виживання у інфікованих вірусом грипу щурів, а у мишей зменшував вірусний титр в легенях. Автори спостерігали також, що експресія в легенях антивірусних генів Mx1 і Oas1a збільшувалася у мишей, яким давали *L. gasseri* SBT2055, і що запальна відповідь, яка запускається вірусом, диференційно регулювалася, що приводило до зменшення запальних пошкоджень [62].

Як відомо, ключове значення у ступеню тяжкості грипозної інфекції має адекватний баланс цитокінів. Тому становлять інтерес спостереження, які показали, що пробіотичний штам *L. rhamnosus* CRL1505, який вводиться перорально [62] або назально [63], по-різному регулює рівні і кінетику запальних клітин і цитокінів у мишей після інфікування вірусом грипу. На експериментальній моделі спостерігалися підвищені рівні респіраторних TNF- α , IL-6, нейтрофілів і макрофагів у мишей, яким згодували штам CRL1505, незабаром після інфікування вірусом грипу. Пізніше у тварин, які отримували пробіотики, рівень прозапальних цитокінів та інфільтрованих клітин почав зменшуватись, на відміну від контрольних мишей, у яких ці параметри продовжували збільшуватись. Тенденція до зменшення рівня запальних факторів і клітин, що реєструються пізніше у процесі розвитку грипозної інфекції у тварин, які приймали штам *L. rhamnosus* CRL1505, корелювала зі зниженням тяжкості ушкоджень у легенях порівняно з контрольними мишами [62, 63].

Грип може викликати легеневі крововиливи та набряки, пов'язані з коагулопатією, або викликати неконтр-

ольований тромбоз унаслідок сильного збільшення коагуляції. Властиві для грипозної інфекції як гіперзапальна відповідь, так і аномальна активація коагуляції, які взаємно посилюють одна одну, можуть призводити до тяжкої пневмонії, що ускладнює сприятливий результат інфекційного процесу. За даними низки досліджень, доцільно у лікування хворих включати окремі пробіотики, здатні впливати на імуні-коагуляційні процеси, що запускаються вірусом грипу [62–64].

Деякі автори вважають, що пробіотики із спрямованою імунотулювальною активністю (імунобіотики) можна використовувати не тільки для зменшення частоти або тяжкості респіраторних вірусних інфекцій, але й для зменшення ризику атеротромботичних порушень, пов'язаних з респіраторними вірусними інфекціями [64].

Заслугує на увагу проблема використання пробіотиків у лікуванні хворих з глибокими імунними порушеннями, насамперед ВІЛ-інфікованих осіб та хворих на СНІД. Це питання в останні роки почало набувати характеру дискусії, що пов'язано передусім з безперервним збільшенням числа цієї групи хворих і загибеллю багатьох з них внаслідок опортуністичних інфекцій, індукованих різними за ступенем патогенності мікроорганізмами. Однак ці випадки не повинні бути підставою для відмови від використання пробіотиків у лікуванні ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД. Небезпеку в цій ситуації представляють лише пробіотики, що містять умовно-патогенні мікроорганізми, які на тлі серйозних порушень у Т-клітинній ланці імунітету справді можуть призвести до розвитку небезпечних для життя імунітокомпрометованих хворих інфекційних ускладнень. Тому в лікуванні цієї категорії пацієнтів до вибору схеми пробіотичної терапії і, особливо, препарату слід ставитися з особливою увагою.

Важливо, що ВІЛ-інфіковані пацієнти гостро потребують мікробіомну корекцію. Незважаючи на високу вразливість їх імунної системи, ці хворі живуть не в стерильному середовищі, а в біосфері, насиченій різноманітними мікроорганізмами, серед яких багато потенційних патогенів, які становлять небезпеку для такої групи пацієнтів. Крім того, власна мікрофлора осіб з імунітодефіцитом перебуває в стані постійного конфлікту з макроорганізмом, компенсаторні можливості якого в багатьох випадках не здатні перешкоджати переростанню цього конфлікту в серйозні мікробіомні розлади з високою небезпекою смерті.

Враховуючи глибоку дестабілізацію мікробіому у ВІЛ-пацієнтів, постійне навантаження їх організму фармацевтичними препаратами, які найчастіше є токсичними для дружньої флори, а також абсолютну необхідність фізіологічної мікробіоти для нормальної життєдіяльності організму, логічним є висновок про доцільність вико-

ристання препаратів, здатних зміцнювати природну захисну функцію власного мікробіому.

При виборі тактики пробіотичного впливу на організм ВІЛ-інфікованих осіб і хворих на СНІД пріоритетним напрямом має бути максимальна безпека пробіотика для їхнього організму. Мікроорганізми, що входять до складу пробіотика, повинні належати до групи GRAS (*generally regarded as safe*). При здатності активно розмножуватися в біотопах людини пробіотичні штами не повинні синтезувати ферменти та метаболіти, що дозволяють їм долати приєпітеліальний слизовий шар і конкурувати з фізіологічною мікробіотою.

Основні функції пробіотика повинні полягати: в активній конкуренції із транзиторною флорою; запобіганні надмірному росту її популяцій; стимуляції росту популяцій симбіонтних фізіологічних бактерій і підвищення їх активності; синтезі метаболітів, що сприяють зміцненню захисного бар'єру слизових оболонок; санації біотопів за рахунок деградації токсинів і виведення їх з організму. Крім того, пробіотик не повинен мати високі антигенні властивості, щоб уникнути перенапруги вже скомпрометованої імунної системи. Це можливо за умови використання у складі пробіотика апатогенних представників облігатної фізіологічної флори людини, насамперед лактобацил і біфідобактерій, які не здатні впливати шкідливо на мікробіом та імунну систему людини. Разом з тим, штами, що використовуються в препараті, повинні відрізнятися широким набором видів фізіологічної активності, які можуть позитивно впливати на мікробіомну ситуацію в організмі імунокомпрометованих осіб.

За останні десятиліття збільшилася кількість наукових досліджень щодо з'ясування можливої ролі пробіотиків, зокрема бактерій роду *Lactobacillus*, у покращенні життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів або навіть у запобіганні ВІЛ-інфікуванню. Більшість таких досліджень стосується оздоровлення мікробіому піхви, яке є переважним місцем для входу збудника ВІЛ-інфекції, а також передачі вірусу.

Оскільки ВІЛ-інфекція часто асоціюється з бактерійним вагінозом, використання пробіотиків для лікування та запобігання цій патології може збільшувати захисну функцію мікробіому. Так, наприклад, було показано, що щоденний пероральний прийом лактобацилярного пробіотика, що містить штами *L. rhamnosus* GR-1 і *L. reuteri* RC-14, приводив до відновлення мікробіому піхви з одночасним зниженням у цій ніші патогенних мікроорганізмів [1].

З другого боку, перорально застосовувані пробіотики можуть також позитивно впливати на здоров'я хворих на ВІЛ-інфекцію. Оскільки травний канал є місцем значної ранньої реплікації ВІЛ, руйнування CD4⁺

T-клітин і системного запалення, пробіотики за рахунок оздоровлення слизової оболонки можуть блокувати її підвищену проникливість (кишечник, що «протікає») запобігти подальшому розвитку ВІЛ-інфекції та фактично підтримувати інфіковану людину в більш здоровому стані [65].

Багатьма дослідженнями показано, що різні пробіотичні мікроорганізми, які використовуються для оздоровлення травного каналу, в основному лактобацили та біфідобактерії, покращують функцію епітеліального бар'єру, знижують запалення та підтримують ефективні Th-1-відповіді. Так, наприклад, пробіотики можуть посилювати бар'єрну функцію кишечника і знижувати мікробну транслокацію [66, 67] покращенням взаємин між мікробіомом і макроорганізмом, а також підтриманням мікробної екології організму в здоровому стані. Зокрема, пробіотики можуть відновлювати гомеостаз асоційованої з кишечником лімфоїдної тканини (GALT) за допомогою індукування регуляторних механізмів, що знижують запалення [68]. Дослідження *in vitro* показали, що пробіотики можуть зрушувати імунну систему з Th-2-домінантного стану [69] і, впливаючи на дендритні клітини, направляти T-клітини шляхом Th-1 поляризації, приводячи, таким чином, до відновлення толерантності в кишечнику. Пробиотики можуть створювати в кишковому середовищі менш придатні умови для життєдіяльності патогенів за допомогою продукування антимікробних сполук, зниження рН і зменшення адгезії та інвазії чужорідних мікробів. Всі ці сприятливі властивості можуть запобігати інфікуванню біотопів і покращувати якість життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів [1].

Так, на думку деяких авторів, накопичені дані підтверджують припущення, що пробіотичні бактерії можуть забезпечувати специфічний сприятливий вплив при ВІЛ-1-інфекції [1]. Пробиотичні бактерії можуть також стабілізувати кількість CD4⁺ T-клітин у ВІЛ-1-інфікованих дітей і, мабуть, мають запобіжний ефект проти запалення та хронічної активації імунної системи травного каналу [1].

Вже отримано низку позитивних результатів досліджень пробіотиків, які містять лактобацили, на стан імунітету ВІЛ-інфікованих пацієнтів. На тлі загального оздоровлення вагінального мікробіому вдалося досягти за допомогою використання лактобацилярних пробіотиків збільшення чисельності CD4⁺-клітин у деяких пацієнтів, проте не спостерігалось суттєвих відмінностей з контрольною групою в імунних маркерах IFN γ , IL-10, IgG, та IgE, частоті діареї або несприятливих ефектах [70–73].

Повідомлялося також про можливу роль деяких пробіотиків, зокрема пробіотичного йогурту, що містить

L. casei Shirota, в очищенні від пошкоджень шийки матки, що спричиняється папілома-вірусом людини [74, 75].

A. D. Rowan-Nash et al. (2019), аналізуючи сучасний рівень знань у галузі вивчення ефективності пробіотиків при вірусних інфекціях, дійшли висновку, що у дослідженнях, націлених на відновлення здорової вагінальної мікробіоти для покращення життя ВІЛ-пацієнтів, на сьогодні отримано багатообіцяючі результати у комбінації зі стандартним лікуванням [76]. Безсумнівно, такі дослідження необхідно здійснювати у ширшому масштабі і з аналізом більшого набору параметрів для того, щоб отримати більш надійні висновки.

Пандемія коронавірусної хвороби спричинила новий сплеск інтересу до проблеми взаємодії мікробіому з вірусами і можливості застосування пробіотиків для підвищення ефективності лікування хворих. Значною мірою, до зростання цього інтересу спонукало виявлення великої кількості випадків атипового перебігу хвороби зі шлунково-кишковими симптомами. Дослідження виявили наявність рецептора ACE2 та вірусного нуклеокапсидного білка у цитоплазмі шлунково-кишкових епітеліальних клітин [4, 77, 78].

Незважаючи на те, що ще немає прямих доказів можливого ефекту пробіотиків на інфекцію SARS-CoV-2, спеціалісти припускають, що засоби мікробіомної терапії можуть бути додатковим засобом для зниження запалення, пов'язаного із SARS-CoV-2, і, оздоровлюючи

кишкову мікробіоту, позитивно впливати на відновлення пошкодженої слизової оболонки кишечника. Оскільки SARS-CoV-2 індукує гостру запальну відповідь кишечника за допомогою ферменту ACE2 та трансмембранної серинової протеази 2, що супроводжується інфільтрацією макрофагів, нейтрофілів та Т-клітин через слизову оболонку, використання пробіотиків може сприятливо впливати на пацієнтів з COVID-пов'язаними шлунково-кишковими симптомами та сприяти запобіганню подальшому прогресуванню захворювання. Як передбачається, цілком можливо, що пробіотики можуть відігравати роль у відверненні цитокинового шторму та пов'язаного з ним ARDS-синдрому або порушення функції багатьох органів у індивідуумів з високим ризиком SARS-CoV-2-інфікування [78].

Слід зазначити, що спектр сучасних засобів мікробіомної терапії досить широкий і не обмежується пробіотиками. Є багато свідчень позитивного впливу на склад і функції мікробіому пребіотиків, синбіотиків, окремих ентеросорбентів, продуктів функціонального харчування та інших засобів [1].

Таким чином, завдяки здатності впливати на мікробіомні та імунні функції макроорганізму, а також стан слизових бар'єрів, пробіотики та інші засоби мікробіомної терапії можуть зайняти важливе місце у схемах профілактики та лікування інфекційної патології різної етіології.

Література

1. Yankovskiy, D., Shyrobokov, V., & Dyment, G. (2019). The role of microbiome in the formation of child health (literature review). *Suchasna pediatriya. Ukrayina - Modern pediatrics. Ukraine*, 5(101), 64-88 [in Ukrainian].
2. Koch, R. (1893). Ueber den augenblicklichen Stand der bakteriologischen Cholera-diagnose. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*, 14(1), 319-338 [in German].
3. Walker, L., LeVine, H., & Jucker, M. (2006). Koch's postulates and infectious proteins. *Acta neuropathologica*, 112, 1-4.
4. Dhar, D., & Mohanty, A. (2020). Gut microbiota and Covid-19 possible link and implications. *Virus research*, 285, 198018.
5. Shyrobokov, V. P., Yankovskyy, D. S., Dyment, G. S. (2011). The human microbial ecological system: a modern concept. *Proceedings of the scientific and practical conference «Microbial ecology of people. Modern strategies for the selection of probiotics»*. Kyiv, 2-15 [in Russian].
6. Yankovskyy, D. S., Shyrobokov, V. P., Dyment, G. S. (2011). The integral role of symbiotic microflora in human physiology. *Kyiv: Chervona Ruta-Turs*, 169 p. [in Russian].
7. Leite, G. G. V. R., & Damasceno, C. A. V. (2021). The role of probiotics as gastrointestinal infections treatment and prophylaxis: A review. *Medical Science and Discovery*, 8(9), 498-504.
8. Li, C., Peng, K., Xiao, S., Long, Y., & Yu, Q. (2023). The role of *Lactobacillus* in inflammatory bowel disease: from actualities to prospects. *Cell Death Discovery*, 9(1), 361.
9. Iqbal, Z., Ahmed, S., Tabassum, N., Bhattacharya, R., & Bose, D. (2021). Role of probiotics in prevention and treatment of enteric infections: A comprehensive review. *Biotech*, 11(5), 242.
10. Maciel-Fiuza, M.F., Muller, G.C., Campos, D.M.S., do Socorro Silva Costa, P., Peruzzo, J., Bonamigo, R.R., ... & Vianna, F.S.L. (2023). Role of gut microbiota in infectious and inflammatory diseases. *Frontiers in microbiology*, 14, 1098386.
11. Shyrobokov, V.P., Yankovskyy, D.S., Dyment, G.S. (2021). The role of mycobioime in the report of oncological pathology. *Zhurnal NANU – Journal of NASU*, 11, 24-42 [in Ukrainian].
12. Kaur, H., & Ali, S.A. (2022). Probiotics and gut microbiota: Mechanistic insights into gut immune homeostasis through TLR pathway regulation. *Food & Function*, 13(14), 7423-7447.
13. Zhang, L., Liu, F., Xue, J., Lee, S.A., Liu, L., & Riordan, S.M. (2022). Bacterial species associated with human inflammatory bowel disease and their pathogenic mechanisms. *Frontiers in Microbiology*, 13, 801892.
14. Strugnell, R.A. (2022). When secretion turns into excretion – the different roles of IgA. *Frontiers in Immunology*, 13, 1076312.
15. Yankovsky, D.C., & Dyment, G.S. (2008). *Microflora and human health*. Kyiv: Ltd. "Chervona Ruta-Turs" [in Ukrainian].
16. Silva-García, O., Valdez-Alarcón, J.J., & Baizabal-Aguirre, V.M. (2019). Wnt/β-catenin signaling as a molecular target by pathogenic bacteria. *Frontiers in immunology*, 10, 2135.

17. Lee, C.C., Feng, Y., Yeh, Y.M., Lien, R., Chen, C.L., Zhou, Y.L., & Chiu, C.H. (2021). Gut dysbiosis, bacterial colonization and translocation, and neonatal sepsis in very-low-birth-weight preterm infants. *Frontiers in Microbiology*, *12*, 746111.
18. Shi, M., Zong, X., Hur, J., Birmann, B. M., Martinez-Maza, O., Epeldegui, M., ... & Cao, Y. (2023). Circulating markers of microbial translocation and host response to bacteria with risk of colorectal cancer: a prospective, nested case-control study in men. *EBioMedicine*, *91*.
19. Ding, S.Z., Du, Y.Q., Lu, H., Wang, W.H., Cheng, H., Chen, S.Y., ... & Li, Z.S. (2022). Chinese consensus report on family-based *Helicobacter pylori* infection control and management (2021 edition). *Gut*, *71*(2), 238-253.
20. Paradis, T., Bègue, H., Basmacıyan, L., Dalle, F., & Bon, F. (2021). Tight junctions as a key for pathogens invasion in intestinal epithelial cells. *International journal of molecular sciences*, *22*(5), 2506.
21. Green, K.Y., Kaufman, S.S., Nagata, B.M., Chaimongkol, N., Kim, D.Y., Levenson, E.A., ... & Sosnovtsev, S.V. (2020). Human norovirus targets enteroendocrine epithelial cells in the small intestine. *Nature communications*, *11*(1), 2759.
22. Palit, P., Das, R., Haque, M.A., Nuzhat, S., Khan, S.S., Siddiqua, T.J., ... & Ahmed, T. (2022). Risk factors for enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* infection and association with environmental enteric dysfunction and linear growth in children: results from the MAL-ED study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *106*(3), 915.
23. Pazhoohan, M., Sadeghi, F., Moghadami, M., Soltanmoradi, H., & Davoodabadi, A. (2020). Antimicrobial and antiadhesive effects of *Lactobacillus* isolates of healthy human gut origin on Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) and Enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC). *Microbial pathogenesis*, *148*, 104271.
24. Goodman, C., Keating, G., Georgousopoulou, E., Hespe, C., & Levett, K. (2021). Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, *11*(8), e043054.
25. Johnston, B.C., Ma, S.S., Goldenberg, J.Z., Thorlund, K., Vandvik, P.O., Loeb, M., & Guyatt, G.H. (2012). Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, *157*(12), 878-888.
26. Zhang, L., Zeng, X., Guo, D., Zou, Y., Gan, H., & Huang, X. (2022). Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (>65 years): a systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics*, *22*(1), 562.
27. Hempel, S., Newberry, S.J., Maher, A.R., Wang, Z., Miles, J.N., Shanman, R., ... & Shekelle, P.G. (2012). Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, *307*(18), 1959-1969.
28. Videlock, E.J., & Cremonini, F. (2012). Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *35*(12), 1355-1369.
29. Johnston, B.C., Goldenberg, J.Z., Vandvik, P.O., Sun, X., & Guyatt, G.H. (2011). Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *11*.
30. Łukasik, J., Dierikx, T., Besseling-van der Vaart, I., de Meij, T., Szajewska, H., van der Schoor, S.R., ... & Multispecies Probiotic in AAD Study Group. (2022). Multispecies probiotic for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*, *176*(9), 860-866.
31. Tegegne, B.A., & Kebede, B. (2022). Probiotics, their prophylactic and therapeutic applications in human health development: A review of the literature. *Heliyon*, *8*(6).
32. Ekmekci, I., Fiebiger, U., Stingl, K., Bereswill, S., & Heimesaat, M.M. (2017). Amelioration of intestinal and systemic sequelae of murine *Campylobacter jejuni* infection by probiotic VSL# 3 treatment. *Gut Pathogens*, *9*, 1-13.
33. Lee, Y.K., Puong, K.Y., Ouwehand, A.C., & Salminen, S. (2003). Displacement of bacterial pathogens from mucus and Caco-2 cell surface by lactobacilli. *Journal of medical microbiology*, *52*(10), 925-930.
34. Hayashi, A., Sato, T., Kamada, N., Mikami, Y., Matsuoka, K., Hisamatsu, T., ... & Kanai, T. (2013). A single strain of *Clostridium butyricum* induces intestinal IL-10-producing macrophages to suppress acute experimental colitis in mice. *Cell host & microbe*, *13*(6), 711-722.
35. Kioussi, D.E., Efstathiou, C., Tzampazlis, V., Plessas, S., Panopoulou, M., Koffa, M., & Galanis, A. (2023). Genetic and phenotypic assessment of the antimicrobial activity of three potential probiotic lactobacilli against human enteropathogenic bacteria. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *13*, 1127256.
36. Hong, Q., Wang, J., Zhang, H., Liu, X., & Liu, Z. (2023). Study of the effect of *Lactobacillus crispatus* FSCDJY67L3 on *Helicobacter Pylori* eradication: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1265995.
37. Ekmekci, I., Fiebiger, U., Stingl, K., Bereswill, S., & Heimesaat, M.M. (2017). Amelioration of intestinal and systemic sequelae of murine *Campylobacter jejuni* infection by probiotic VSL# 3 treatment. *Gut Pathogens*, *9*, 1-13.
38. Divyashree, S., Shruthi, B., Vanitha, P.R., & Sreenivasa, M.Y. (2023). Probiotics and their postbiotics for the control of opportunistic fungal pathogens: a review. *Biotechnology Reports*, *38*, e00800.
39. Resta-Lenert, S., & Barrett, K.E. (2006). Probiotics and commensals reverse TNF- α - and IFN- γ -induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*, *130*(3), 731-746.
40. Ewaschuk, J.B., Diaz, H., Meddings, L., Diederichs, B., Dmytrash, A., Backer, J., ... & Madsen, K.L. (2008). Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function. *American journal of physiology-gastrointestinal and liver physiology*, *295*(5), G1025-G1034.
41. Estévez, J., & Martínez, V. (2023). The local activation of toll-like receptor 7 (TLR7) modulates colonic epithelial barrier function in rats. *International journal of molecular sciences*, *24*(2), 1254.
42. Gibson, D.L., Ma, C., Rosenberger, C.M., Bergstrom, K.S., Valdez, Y., Huang, J.T., ... & Vallance, B.A. (2008). Toll-like receptor 2 plays a critical role in maintaining mucosal integrity during *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Cellular microbiology*, *10*(2), 388-403.
43. Sun, Y., Wang, X., Li, L., Zhong, C., Zhang, Y., Yang, X., ... & Yang, C. (2024). The role of gut microbiota in intestinal disease: from an oxidative stress perspective. *Frontiers in Microbiology*, *15*, 1328324.
44. Preidis, G.A., & Versalovic, J. (2009). Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology*, *136*(6), 2015-2031.
45. Claes, I.J.J., Lebeer, S., Shen, C., Verhoeven, T.L.A., Dilissen, E., De Hertogh, G., ... & De Keersmaecker, S. (2010). Impact of lipoteichoic acid modification on the performance of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in experimental colitis. *Clinical & Experimental Immunology*, *162*(2), 306-314.
46. LeBlanc, J.G., Matar, C., Valdez, J.C., LeBlanc, J., & Perdigon, G. (2002). Immunomodulating effects of peptidic fractions issued from milk fermented with *Lactobacillus helveticus*. *Journal of Dairy Science*, *85*(11), 2733-2742.
47. Castillo, N.A., Perdigon, G., & de Moreno de LeBlanc, A. (2011). Oral administration of a probiotic *Lactobacillus* modulates cytokine production and TLR expression improving the immune response against *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection in mice. *BMC microbiology*, *11*, 1-12.

48. Ghadimi, D., Vrese, M.D., Heller, K.J., & Schrezenmeir, J. (2010). Effect of natural commensal-origin DNA on toll-like receptor 9 (TLR9) signaling cascade, chemokine IL-8 expression, and barrier integrity of polarized intestinal epithelial cells. *Inflammatory bowel diseases*, 16(3), 410-427.
49. Rimoldi, M., Chieppa, M., Larghi, P., Vulcano, M., Allavena, P., & Rescigno, M. (2005). Monocyte-derived dendritic cells activated by bacteria or by bacteria-stimulated epithelial cells are functionally different. *Blood*, 106(8), 2818-2826.
50. Jeon, S. G., Kayama, H., Ueda, Y., Takahashi, T., Asahara, T., Tsuji, H., ... & Takeda, K. (2012). Probiotic *Bifidobacterium breve* induces IL-10-producing Tr1 cells in the colon. *PLoS pathogens*, 8(5), e1002714.
51. Shida, K., Suzuki, T., Kiyoshima-Shibata, J., Shimada, S.I., & Nanno, M. (2006). Essential roles of monocytes in stimulating human peripheral blood mononuclear cells with *Lactobacillus casei* to produce cytokines and augment natural killer cell activity. *Clinical and Vaccine Immunology*, 13(9), 997-1003.
52. Takeda, S., Takeshita, M., Kikuchi, Y., Dashnyam, B., Kawahara, S., Yoshida, H., ... & Kurokawa, M. (2011). Efficacy of oral administration of heat-killed probiotics from Mongolian dairy products against influenza infection in mice: alleviation of influenza infection by its immunomodulatory activity through intestinal immunity. *International immunopharmacology*, 11(12), 1976-1983.
53. Evrard, B., Coudeyras, S., Dosgilbert, A., Charbonnel, N., Alamé, J., Tridon, A., & Forestier, C. (2011). Dose-dependent immunomodulation of human dendritic cells by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35. *PLoS one*, 6(4), e18735.
54. Zelaya, H., Alvarez, S., Kitazawa, H., & Villena, J. (2016). Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection. *Frontiers in immunology*, 7, 633.
55. Yasui, H., Kiyoshima, J., Hori, T., & Shida, K. (1999). Protection against influenza virus infection of mice fed *Bifidobacterium breve* YIT4064. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*, 6(2), 186-192.
56. Kobayashi, N., Saito, T., Uematsu, T., Kishi, K., Toba, M., Kohda, N., & Suzuki, T. (2011). Oral administration of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 augments protection against influenza virus infection in mice. *International immunopharmacology*, 11(2), 199-203.
57. Waki, N., Yajima, N., Suganuma, H., Buddle, B.M., Luo, D., Heiser, A., & Zheng, T. (2014). Oral administration of *Lactobacillus brevis* KB290 to mice alleviates clinical symptoms following influenza virus infection. *Letters in Applied Microbiology*, 58(1), 87-93.
58. Kawahara, T., Takahashi, T., Oishi, K., Tanaka, H., Masuda, M., Takahashi, S., ... & Suzuki, T. (2015). Consecutive oral administration of *Bifidobacterium longum* MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model. *Microbiology and immunology*, 59(1), 1-12.
59. Harata, G., He, F., Hiruta, N., Kawase, M., Kubota, A., Hiramatsu, M., & Yausi, H. (2010). Intranasal administration of *Lactobacillus rhamnosus* GG protects mice from H1N1 influenza virus infection by regulating respiratory immune responses. *Letters in applied microbiology*, 50(6), 597-602.
60. Hori, T., Kiyoshima, J., Shida, K., & Yasui, H. (2001). Effect of intranasal administration of *Lactobacillus casei* Shirota on influenza virus infection of upper respiratory tract in mice. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*, 8(3), 593-597.
61. Nakayama, Y., Moriya, T., Sakai, F., Ikeda, N., Shiozaki, T., Hosoya, T., ... & Miyazaki, T. (2014). Oral administration of *Lactobacillus gasserii* SBT2055 is effective for preventing influenza in mice. *Scientific reports*, 4(1), 4638.
62. Zelaya, H., Tsukida, K., Chiba, E., Marranzino, G., Alvarez, S., Kitazawa, H., ... & Villena, J. (2014). Immunobiotic lactobacilli reduce viral-associated pulmonary damage through the modulation of inflammation-coagulation interactions. *International immunopharmacology*, 19(1), 161-173.
63. Zelaya, H., Tada, A., Vizoso-Pinto, M.G., Salva, S., Kanmani, P., Agüero, G., ... & Villena, J. (2015). Nasal priming with immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* modulates inflammation-coagulation interactions and reduces influenza virus-associated pulmonary damage. *Inflammation Research*, 64, 589-602.
64. Zelaya, H., Alvarez, S., Kitazawa, H., & Villena, J. (2016). Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection. *Frontiers in immunology*, 7, 633.
65. Wenner, M. (2009). A cultured response to HIV. *Nature Medicine*, 15(6), 594-598.
66. Forsyth, C.B., Shannon, K.M., Kordower, J.H., Voigt, R.M., Shaikh, M., Jaglin, J.A., ... & Keshavarzian, A. (2011). Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS one*, 6(12), e28032.
67. Luyer, M.D., Buurman, W.A., Hadfoune, M.H., Speelmann, G., Knol, J., Jacobs, J.A., ... & Greve, J.W.M. (2005). Strain-specific effects of probiotics on gut barrier integrity following hemorrhagic shock. *Infection and Immunity*, 73(6), 3686-3692.
68. Johnson, H., & Yu, J. (2022). Current and emerging therapies in pediatric atopic dermatitis. *Dermatology and Therapy*, 12(12), 2691-2703.
69. Iwabuchi, N., Takahashi, N., Xiao, J.Z., Yonezawa, S., Yaeshima, T., Iwatsuki, K., & Hachimura, S. (2009). Suppressive effects of *Bifidobacterium longum* on the production of Th2-attracting chemokines induced with T cell-antigen-presenting cell interactions. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 55(3), 324-334.
70. Hummelen, R., Changalucha, J., Butamanya, N.L., Cook, A., Habbema, J.D.F., & Reid, G. (2010). *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 111(3), 245-248.
71. Hemsworth, J.C., Hekmat, S., & Reid, G. (2012). Micronutrient supplemented probiotic yogurt for HIV-infected adults taking HAART in London, Canada. *Gut microbes*, 3(5), 414-419.
72. Hummelen, R., Changalucha, J., Butamanya, N.L., Koyama, T.E., Cook, A., Habbema, J.D.F., & Reid, G. (2011). Effect of 25 weeks probiotic supplementation on immune function of HIV patients. *Gut microbes*, 2(2), 80-85.
73. McMillan, A., Dell, M., Zellar, M.P., Cribby, S., Martz, S., Hong, E., ... & Reid, G. (2011). Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 86(1), 58-64.
74. Alimena, S., Davis, J., Fichorova, R. N., & Feldman, S. (2022). The vaginal microbiome: A complex milieu affecting risk of human papillomavirus persistence and cervical cancer. *Current Problems in Cancer*, 46(4), 100877.
75. Verhoeven, V., Renard, N., Makar, A., Van Royen, P., Bogers, J.P., Lardon, F., ... & Baay, M. (2013). Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *European journal of cancer prevention*, 22(1), 46-51.
76. Rowan-Nash, A.D., Korry, B.J., Mylonakis, E., & Belenky, P. (2019). Cross-domain and viral interactions in the microbiome. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 83(1), 10-1128.

77. Elekhawy, E., & Negm, W.A. (2022). The potential application of probiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 23(1), 36.

78. Sohail, A., Cheema, H.A., Mithani, M.S., Shahid, A., Nawaz, A., Hermis, A.H., ... & Ahmad, S. (2023). Probiotics for the prevention and treatment of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1274122.

THE ROLE OF THE MICROBIOME IN THE PATHOGENESIS OF INFECTIOUS DISEASES

V. P. Shyrobokov¹, H. S. Dyment²

¹O. O. Bogomolets National medical university, ²Scientific production company "O.D. Prolisok"

SUMMARY. *The review is devoted to the analysis of modern ideas about the natural human microbiota (microbiome) as a key determinant responsible for the maintenance of health or the development of a wide range of diseases, including infectious diseases. In recent years, a lot of convincing evidence of the huge potential of the microbiome on various processes of the functioning of the human body has been obtained. Based on these data, specialists consider the microbiome as an additional human organ, which actively participates in digestion, management of metabolic processes, maintenance of the integrity of the epithelial barrier, development and strengthening of the immune system and a number of other physiological functions, optimizes the conditions for the normal life of the human body in general. The review pays attention to the participation of symbiotic microorganisms in the protection of the human body against infections. A modern view of the strategy of the interaction of the microbiome with the causative agents of infectious diseases is presented. An analysis of the results of research concerning the expediency of using probiotics and other means of improving the microbiome in the treatment of patients with infectious pathology was carried out.*

Key words: *infectious diseases; microbiome; biocenosis; dysbiotic microorganisms; microbiome disorders; immunity; pathogens; microbiome therapy; probiotics.*

Відомості про авторів:

Широбоків Володимир Павлович – д. мед. наук, професор, академік НАН України, академік НАМН України, завідувач кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця; e-mail: v.p.shyrobokov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7474-5895,067-789-36-85>

Димент Галина Семенівна – канд. техн. наук, директорка наукового центру НВК «О.Д. Пролісок»; email: galina_diment@i.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6187-0152,067-249-01-44>

Information about the authors:

Shyrobokov V. P. – DSc (Medicine), Professor, Full member of the NASU, Full member of the NAMSU, Head of the department of microbiology and parasitology with the basics of immunology of Bohomolets National Medical University; e-mail: v.p.shyrobokov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7474-5895>

Dyment H. S. – PhD (Technical sciences), Director of the Scientific center of Scientific-production Company O.D. Prolisok; <https://orcid.org/Q000-0QQ2-7474-5895>; e-mail: galina_diment@i.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6187-0152>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 23.05.2024 р.