© Співак М. Я., Сафронова Л. А., 2025
УДК 579.61:615:28:615.33
DOI 10.11603/1681-2727.2025.1.15150

М. Я. Співак, Л. А. Сафронова

ПРОБІОТИКИ ЯК АЛЬТЕРНАТИВНІ АНТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ

Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України

Антибіотики є одними з найвидатніших досягнень у медицині, які забезпечили можливість лікувати та контролювати інфекційних хворих. Однак їх широке і неналежне використання призвело до зростання поширеності антибіотикорезистентності патогенів за останні кілька десятиліть. Багато антибіотиків стали менш ефективними або повністю безсилими проти бактерійних інфекцій. Тому стійкість до антибіотиків є однією з найсерйозніших глобальних загроз для охорони здоров'я, яка примушує нас вдаватися до негайних заходів.

Сьогодні, коли вибір антибіотиків для лікування зростаючої кількості захворювань, спричинених мультирезистентними штамами бактерій, обмежений, дослідження нових, ефективних і безпечних засобів лікування різних інфекцій є критично важливим. Одним із потенційних рішень може стати використання для профілактики та контролю інфекційних недуг пробіотиків, які характеризуються антимікробними й імуномодулювальними властивостями та позитивним впливом на здоров'я людини. Обмеження застосування антибіотиків і збільшення використання пробіотиків у медицині допоможе зменшити поширеність антибіотикорезистентних патогенних мікроорганізмів у навколишньому середовищі та уникнути виникнення побічних ефектів, пов'язаних з прийомом антибіотиків. Хоча використання пробіотиків і продуктів на їх основі не вирішить проблему антибіотикорезистентності, вони мають потенціал для використання як альтернатива традиційним антибіотикам або як додаткова терапія проти мультирезистентних патогенів.

Ключові слова: *пробіотики, інфекції, антибіотикорезистентність, антимікробні метаболіти.*

На початку XX століття концепція пробіотиків була запропонована Нобелевським лауреатом Іллею Мечниковим, який створив перші аналоги сучасних пробіотиків на основі молочнокислих бактерій з високою антагоністичною активністю проти гнильної кишкової мікробіоти. Саме зі здатністю пригнічувати розвиток патогенних мікроорганізмів, перш за все, пов'язують профілактичну і лікувальну функції пробіотиків. Крім того, вони мають імуномодулювальні властивості, здатні стимулювати проліферацію і диференціацію епітеліальних клітин, і сприяють зміцненню кишкового бар'єра.

Пробіотики, які на сьогодні широко впроваджуються в клінічну практику, є ефективними й безпечними засобами оздоровлення організму людини. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, пробіотики є «живими мікроорганізмами, які при використанні в адекватних дозах приносять користь здоров'ю хазяїна» [1] і включені до складу деяких ферментованих харчових продуктів, таблеток, порошків і рідких препаратів.

В останні 20 років інтерес до пробіотиків стрімко зростає, що пов'язано зі збільшенням кількості наукових доказів їх користі для здоров'я людини та покращення якості життя. Результати багатьох клінічних випробувань показали, що пробіотики можуть бути ефективними для лікування та профілактики різних захворювань і проблем зі здоров'ям. Переваги їх застосування включають протекторний вплив на травний канал, метаболізм, а також антиоксидантні, протизапальні, антимікробні, проти-

пухлинні та психобіотичні властивості [2–4]. Пробіотичні мікроорганізми можуть конкурувати з патогенами й модулювати кишкову мікробіоту, а також проявляти імуномодулювальну дію, боротись з ожирінням, діабетом і раком. Крім того, нещодавні дослідження показали, що пробіотики здатні нейтралізувати SARS-CoV-2. Таким чином, пробіотики стали альтернативою деяким лікам, включаючи антибіотики [5].

Найпоширеніші види мікроорганізмів, які використовуються в дослідженнях і розробках пробіотиків, належать до родів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* і *Saccharomyces*. Більшість з них розглядаються як коменсальна мікробіота кишечника.

Всі біологічні ефекти пробіотиків спрямовані на відновлення складу і функцій здорового мікробіому людини, передусім кишкового. Пробіотики мають широкий спектр загальновизнаних і беззаперечних переваг перед антибіотиками (наприклад, відновлення кишкової мікробіоти після лікування антибіотиками, здатність до перешкоджання росту патогенних мікроорганізмів), а також ширший спектр нецільових, довгострокових додаткових переваг (наприклад, антиканцерогенні ефекти, модуляція імунної системи, пом'якшення побічних ефектів медикаментів тощо. Пробіотики зазвичай вважаються безпечними, зокрема і при введенні у великій дозі в кілька мільярдів мікробних клітин. Хоча моніторинг і постійне спостереження, а також запобіжні заходи при їх застосуванні усе ж обов'язкові, перевага пробіотиків полягає в тому, що вони не мають побічних ефектів (або ці ефекти обмежені), пов'язаних з передозуванням.

Низка досліджень продемонструвала значний інтерес до пробіотиків, спрямованих на лікування інфекційних захворювань. Це пов'язано з тим, що в останні десятиліття у світі виникла нова глобальна загроза для громадського здоров'я та розвитку, яка полягає в тому, що антибіотики, які були розроблені для боротьби з інфекційними захворюваннями, стають менш ефективними через зростаючу резистентність патогенних штамів мікроорганізмів до антибіотиків [6]. Антимікробні препарати часто неефективні, а інфекційні хвороби складно або неможливо вилікувати [7]. На думку багатьох експертів, ера чистих антибіотиків поступово добігає кінця, оскільки темпи зростання резистентності в більшості патогенних мікроорганізмів значно перевищують можливості фармакологічної промисловості.

Тому визріла нагальна потреба пошуку нових засобів для лікування інфекцій, які характеризуються широким спектром антимікробної дії, безпекою та позитивним впливом на макроорганізм. Деякі дослідники припускають, що пробіотики можуть бути потенційним рішенням у боротьбі з антибіотикорезистентними мікроорганізмами.

Є безліч пробіотичних препаратів, які корисні для здоров'я людини, включаючи імуностимулювальний ефект або конкуренцію між корисними та патогенними бактеріями. У цьому контексті використання пробіотиків вважається перспективною стратегією для профілактики й боротьби з різними інфекційними захворюваннями.

Антимікробна активність пробіотичних мікроорганізмів безпосередньо пов'язана з їх здатністю синтезувати біологічно активні речовини з антимікробною дією – бактеріоцини, біосурфактанти, пероксид водню, органічні кислоти, антиоксиданти різної хімічної будови, коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) та антимікробні пептиди (АМП). АМП є однією з найбільш перспективних альтернатив антибіотикам, оскільки вони мають широкий спектр активності проти мультирезистентних патогенних бактерій і здатні руйнувати бактерійні біоплівки. КЖК можуть пригнічувати розвиток умовно-патогенних бактерій з протеолітичним метаболізмом, внаслідок чого відбувається пригнічення гнійних процесів та утворення аміаку, ароматичних амінів, сульфідів та ендогенних канцерогенів [8]. Важливими антимікробними метаболітами пробіотичних бактерій є молочна й оцтова кислоти, які знижують рівень pH, тим самим погіршуючи умови для росту патогенів [9]. Бактеріоцини руйнують клітинну стінку патогенних мікроорганізмів, що призводить до їх загибелі або пригнічення росту у просвіті кишечника. Незважаючи на тривалу історію використання бактеріоцинів, немає жодних повідомлень про розвиток резистентності бактерій до них. Механізм синтезу широкого спектра антимікробних сполук пробіотичними мікроорганізмами аналогічний прямій молекулярній дії антибіотиків на патогени. Пробіотики також конкурують із патогенами за поживні речовини та сайти зв'язування рецепторів, що ускладнює їх виживання в кишечнику.

Пробіотичні мікроорганізми стабілізують кишковий бар'єр шляхом підвищення експресії генів і білків, які регулюють апоптоз і проліферацію кишкового епітелію, активують синтез муцину і секрецію слизу. Компонентами слизу є переважно високомолекулярні глікопротеїни – муцини, які покращують всмоктування поживних речовин, забезпечують місця адгезії для резидентних бактерій і запобігають проникненню патогенів. Як наслідок, зменшується використання антибіотиків.

Вважається, що пробіотичні мікроорганізми беруть участь у складному стимулювальному механізмі вродженої імунної системи шляхом збільшення експресії толл-подібних рецепторів (TLR), що приводить до вивільнення цитокінів: фактора некрозу пухлин-α (TNF-α), інтерлейкіну-4 (IL-4) та інтерферону-γ (IFN-γ) [10]. Це сприяє підвищенню стійкості до захворювань, зменшенню метаболічного стресу та зниженню рівня ускладнень.

Встановлено позитивний ефект пробіотиків при лікуванні інфекційних захворювань травного каналу, урогенітальних інфекцій, інфекцій верхніх дихальних шляхів, порожнини рота та шкіри [11, 12].

Специфічні комбінації пробіотиків демонструють значні переваги для людини, а докази антибіоплівкової активності проти різних респіраторних, сечостатевих, ранових і тканинних патогенів стають все більш переконливими. Утворення біоплівки є однією з основних стратегій стійкості патогенів до антибактерійних препаратів. Відповідно, запобігання та послаблення утворення біоплівки стало новим підходом до боротьби зі стійкими інфекціями. Це спонукає науковців до активізації досліджень взаємодії пробіотиків із біоплівками патогенних мікроорганізмів і методів боротьби з ними. Необхідно зосередити зусилля на відборі перспективних штамів і вивченні механізмів їхньої антибіоплівкової дії. З огляду на довговічність антибіотиків, надзвичайно важливо досліджувати альтернативні продукти, і поки що пробіотики є одними з найперспективніших з них [11]. Використання пробіотиків або їх метаболітів для переривання міжбактерійного обміну при агрегації та перешкоджанні утворенню й стабілізації патогенних біоплівок може представляти новий рубіж у клінічній мікробіології та дієвою альтернативою антибіотикотерапії.

Пробіотичні штами можуть діяти як доповнення до антибіотикотерапії, зменшуючи побічні ефекти, покращуючи функцію антибіотиків і посилюючи імунітет слизових оболонок [13].

Дослідження, опубліковане в 2023 р., продемонструвало, що пероральний пробіотик сприяв значному зниженню кількості *Staphylococcus aureus* у калі й на слизовій оболонці носа у дорослих, які були колонізовані цим патогеном. Не було виявлено відмінностей у побічних ефектах або значних змінах мікробіому між групами втручання та плацебо [14].

King S. та його колеги [15] показали, що немовлята й діти, які отримували пробіотики, мали знижений ризик як гострих інфекцій дихальних шляхів, так і гострих інфекцій нижніх відділів травного каналу. Цей огляд також виявив, що пробіотики сприяють зменшенню використання антибіотиків. У систематичному Кокранівському огляді 2022 р. було зазначено, що пробіотики значно зменшили епізоди гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів, середню тривалість інфекції та використання антибіотиків [16].

Користь від профілактичного використання пробіотиків була підтверджена іншими даними [17], отриманими у закладі первинної медичної допомоги в США. Їхній аналіз, заснований на даних за 2017–2018 рр., підкреслив позитивний вплив пробіотиків на охорону здоров'я та економічний тягар грипоподібних інфекцій дихальних шляхів. Поліпшення результатів лікування захворювань сприяло значній економії коштів як для платника, так і для суспільства.

У період боротьби з пандемією COVID-19 було запропоновано профілактичні стратегії з використанням пробіотиків, і з'явилися перші дослідження їх позитивного впливу на лікування хворих на COVID-19. Нові дані свідчать про те, що сприйнятливість до інфекцій дихальних шляхів у здорових людей можна зменшити за допомогою пробіотиків. Таким чином, пробіотики можуть бути недорогим і легко реалізованим засобом для зниження ризику захворювання на COVID-19 [18].

Механізми мультиантимікробної дії пробіотиків взаємопов'язані й в цілому формують потужний захисний комплекс в організмі хазяїна проти багатьох патогенів. Вони є одним із підходів до реалізації концепції «профілактика краще, ніж лікування», що дозволяє уникнути застосування антибіотиків.

Отже, підсумовуючи сучасні дані щодо статусу пробіотиків як альтернативних антимікробних засобів, можна стверджувати, що антагоністично активні проти патогенних видів мікроорганізмів пробіотики з їх здатністю до модулювання імунної системи хазяїна та відновлення балансу кишкової мікробіоти є перспективною альтернативою антибіотикам для лікування інфекційних захворювань, в тому числі для пригнічення патогенних бактерій, що утворюють біоплівки. Надмірне та невідповідне використання антибіотиків призвело до підвищення резистентності бактерій до антимікробних препаратів, що стає зростаючою загрозою для здоров'я людей. Тому нові альтернативні методи лікування, які більш специфічні та здатні одночасно усувати шкідливі побічні ефекти для організму людини, мають вирішальне значення. Серед альтернативних кандидатів можна назвати пробіотики та їх метаболіти, зокрема бактеріоцини, антимікробні пептиди та ін.

Висновки

1. Є переконливі докази антимікробної активності пробіотиків і продуктів на їх основі проти клінічно значущих патогенів, у тому числі стійких до антибіотиків і здатних до утворення біоплівки.

2. Пробіотики можуть знизити ризик певних інфекційних захворювань і тим самим зменшити потребу в антибіотиках.

3. Пробіотики не сприяють поширенню резистентності до антибіотиків і, навіть, можуть зменшити її.

4. Незважаючи на те, що деякі молекули вважаються відповідальними за антимікробну активність пробіотиків, необхідні подальші дослідження, які охарактеризують нові молекули та з'ясують їхні механізми пригнічення патогенних штамів мікроорганізмів.

5. Використання пробіотиків досліджується як допоміжне інноваційне лікування до сучасних антимікробних засобів, але ці нові терапевтичні стратегії ще потребують подальшого тестування й перевірки.

6. Потрібні додаткові дослідження клінічного використання пробіотиків як антимікробної терапії, які повинні бути зосереджені на виділенні, дозуванні, клінічній ефективності, безпеці та механізмах дії пробіотиків на людину.

Література

1. FAO/WHO (2001). Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation, Córdoba, Argentina. http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf?ua=1
2. Aponte, M., Murru, N., Shoukat, M. (2020). Therapeutic, prophylactic and functional use of probiotics: a current perspective. *Front Microbiol*, 11, 1–16. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.562048
3. Ross, K. (2023). Psychobiotics: Are they the future intervention for managing depression and anxiety? A literature review. *Explore (NY)*, 19(5), 669–680. https://doi.org/10.1016/j.explore.2023.02.007
4. Skoufou, M., Tsigalou, C., Vradelis, S., Bezirtzoglou, E. (2024). The Networked Interaction between Probiotics and Intestine in Health and Disease: A Promising Success Story. Microorganisms, 12(1):194. doi: 10.3390/microorganisms12010194
5. Das, T., Pradhana, S., Chakrabartia, S., Mondalb, K., Ghosha, K. (2022). Current status of probiotic and related health benefits. *Applied Food Research*, 2(2), 100185. https://doi.org/10.1016/j.afres.2022.100185
6. Naghavi, M., Vollset, S.E., Ikuta, K.S., Swetschinski, L.R., Gray, A.P., Wool, E.E., Aguilar G.R., Mestrovic T., Smith G., Han C., Hsu R.L, Chalek J., Araki D.T., Chung E., Raggi C., Hayoon A.G., Weaver N.D., Lindstedt P.A., Smith A.E., ... Murray, C.J.L. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050 *The Lancet, 404*(10459): 1199–1226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1
7. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019 https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf
8. Mirzaei, R., Sabokroo, N., Ahmadyousefi, Y., Motamedi, H., & Karampoor, S. (2022). Immunometabolism in biofilm infection: lessons from cancer. *Molecular Medicine*, 28,10. https://doi.org/10.1186/s10020-022-00435-2
9. Teame, T., Wang, A., Xie, M., Zhang, Z., Yang, Y., Ding, Q., Gao, C., Olsen, R. E., Ran, C., Zhou, Z. (2020). Paraprobiotics and postbiotics of probiotic *Lactobacilli*, their positive effects on the host and action mechanisms: areview. *Front Nutr*, 22, 7, 570344. https://doi.org/10.3389/fnut.2020.570344
10. Mazziotta, C., Tognon, M., Martini, F., Torreggiani, E. & Rotondo, J.C. (2023). Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*, 12, 184. https://doi.org/10.3390/cells12010184
11. Meroni, G. (2021). Probiotics as therapeutic tools against pathogenic biofilms: have we found the perfect weapon? *Microbiol Res*, 12, 916–937. https://doi.org/10.3390/microbiolres12040068
12. Wiegers, C., van de Burgwal, L. H. M., Larsen,O.F.A. (2022). Probiotics for the management of infectious diseases: reviewing the state of the art. *Front Microbiol*, 13, 877142. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.877142
13. Maftei, N.M. (2024). The Potential Impact of Probiotics on Human Health: An Update on Their Health-Promoting Properties. *Microorganisms*, 12(2):234. doi: 10.3390/microorganisms12020234
14. Piewngam, P., Khongthong, S., Roekngam, N., Theapparat, Y., Sunpaweravong, S., Faroongsarng D, Otto M. (2023). Probiotic for pathogen-specific Staphylococcus aureus decolonisation in Thailand: a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Microbe*, 4(2):e75-e83. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00322-6.
15. King, S., Tancredi, D., Lenoir-Wijnkoop, I., Gould, K., Vann, H., Connors, G., Sanders, M.E., Linder, J.A., Shane, A.L., Merenstein, D. (2019). Does probiotic consumption reduce antibiotic utilization for common acute infections? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health*, 1;29(3):494-499. doi: 10.1093/eurpub/cky185.
16. Zhao, Y., Dong, B.R., Hao, Q. (2022). Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 3;(2):CD006895. doi: 10.1002/14651858.
17. Lenoir-Wijnkoop, I., Merenstein, D., Korchagina, D., Broholm, C., Sanders, M.E., Tancredi, D. (2019). Probiotics Reduce Health Care Cost and Societal Impact of Flu-Like Respiratory Tract Infections in the USA: An Economic Modeling Study. *Front Pharmacol*., 28;10:980. doi: 10.3389/fphar.2019.00980.
18. Wischmeyer P.E., Tang H., Ren Y., Bohannon L, Jiang D, Bergens M, Ramirez Z. E., Andermann T.M., Messina J.A., Sung J.A., Jensen D., Jung S.-H., Artica A., Britt A., Bush A., Johnson E., Lew M.V., Winthrop H., Pamanes C., … Sung A.D. (2024). Efficacy of probiotic treatment as post-exposure prophylaxis for COVID-19: A double-blind, Placebo-Controlled Randomized trial. *Clinical Nutrition*, 43(1) 259–267. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.11.043

PROBIOTICS AS ALTERNATIVE ANTIMICROBIAL AGENTS

M. Ya. Spivak, L. A. Safronova

D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology, NAS of Ukraine

SUMMARY. Antibiotics are one of the greatest medical advances that have made it possible to treat and control infectious diseases. However, their widespread and inappropriate use has led to an increase in the prevalence of antibiotic resistance in pathogens over the past few decades. Many antibiotics are less effective or completely powerless against bacterial infections. Therefore, antibiotic resistance is one of the most serious global health threats that requires immediate action. Today, when the choice of antibiotics for treating the growing number of diseases caused by multidrug-resistant strains of bacteria is limited, research into new, effective, and safe remedies for various infections is critically important. One of the potential solutions could be the use of probiotics, which are characterized by antimicrobial and immunomodulatory properties and have a positive impact on human health, to prevent and control infectious diseases. Limiting the use of antibiotics and increasing the use of probiotics in medicine will help to reduce the spread of antibiotic-resistant pathogens in the environment and avoid the side effects associated with the intake of antibiotics. Although the use of probiotics and probiotic-based products will not solve the problem of antibiotic resistance, they have the potential to be used as an alternative to traditional antibiotics or as an additional therapy against multidrug-resistant pathogens.

Key words: *probiotics; infections; antibiotic resistance; antimicrobial metabolites.*

Відомості про авторів:

Співак М. Я. – д. біол. наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, академік НАН України, директор Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України; e-mail: spivak@imv.org.ua

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9148-990X

Сафронова Л. А. – д. біол. наук, старша наукова співробітниця, заступниця директора з наукової роботи Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України; e-mail: safronova_larisa@ukr.net

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8528-9960

Information about the authors:

Spivak M. – DSc (Biology), Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, Director of the D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine; e-mail: spivak@imv.org.ua

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9148-990X

Safronova L. – DSc (Biology), Senior Researcher, Deputy Director for Scientific Work of the D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the NAS of Ukraine; e-mail: safronova_larisa@ukr.net

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8528-9960

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 1.02.2025 р.