

**Л.В. Авдеева, Л.М. Лазаренко, М.А. Хархота, В.В. Мокрозуб, Л.П. Бабенко,
Ю.А. Мельниченко, М.Я. Співак**

*Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України,
вул. Академіка Заболотного, 154, Київ МСП. Д 03680, Україна*

ІМУНОМОДУЛЮВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ СИНБІОТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ ПРОБІОТИЧНИХ ШТАМІВ *BACILLUS SUBTILIS*, ЛАКТИТУ АБО ЛАКТУЛОЗИ

*Досліджено вплив синбіотичних композицій пробіотичних штамів бацил та лактиту або лактулози на показники неспецифічного імунітету макроорганізму. Встановлено, що синбіотичні композиції на основі пробіотичних штамів *Bacillus subtilis* УКМ В-5139 та В. УКМ В-5140, лактиту або лактулозина моделі експериментального дисбактеріозу у мишей при пероральному введенні мали імуномодулювальну дію, спрямовану на активацію макрофагів перитонеального ексудату та індукцію ендogenous інтерфероногенезу. Відмічено синергічний ефект пробіотичних штамів бацил та лактиту або лактулози.*

*Ключові слова: синбіотики, імунітет, *Bacillus subtilis*, лактит, лактулоза*

На даний час гостро стоїть проблема корекції дисбіотичних станів. Препарати на основі бактерій роду *Bacillus* широко використовують для відновлення нормофлори шлунково-кишкового тракту (ШКТ). При використанні пробіотиків із бацил водночас із відновленням складу кишкової мікрофлори в більшості випадків відмічається активація імунної відповіді макроорганізму [7–8]. Проте використання пробіотичних препаратів не дає змогу повністю вирішити проблему корекції дисбіотичних станів.

Одним із перспективних напрямів корекції дисбактеріозу є використання синбіотиків. При створенні синбіотичних композицій на основі пробіотичних штамів бацил найчастіше використовують штами *Bacillus subtilis*, рідше – *Bacillus licheniformis*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus clausi*, а також пребіотики – фосфоолігоцукри, мананолігоцукри, хітинолігоцукри, ізомальтоолігоцукри, інулін. У всіх випадках поряд із більш швидким відновленням складу нормофлори відмічається також покращення показників неспецифічного імунітету (фагоцитарної активності макрофагів, комплементу, лізоцимної активності сироватки крові, ферментів антиоксидантної системи тощо).

Дані про вплив синбіотичних композицій на основі пробіотичних штамів бацил та лактиту або лактулози на показники вродженого імунітету відсутні. Тому метою нашої роботи було дослідження імуномодулювальних властивостей синбіотичних композицій на основі пробіотичних штамів *Bacillus subtilis* УКМ В-5139 і *Bacillus subtilis* УКМ В-5140, лактиту або лактулози.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були синбіотичні композиції, що містили пробіотичні штами *B. subtilis* УКМ В-5139 і *B. subtilis* УКМ В-5140 з концентрацією життєздатних клітин 10^{10} КУО/мл у співвідношенні 1:1,15 % лактиту або лактулози.

При створенні експериментального дисбактеріозу мишам лінії Balb/c вагою 18-20 г *per os* вводили 1 раз на добу антибіотик ампіокс (ампіцилін+оксацилін) в дозі 4 мг/мишу у 0,5 мл фізіологічного розчину протягом 14 діб. Наявність дисбіотичних станів підтверджували шляхом дослідження якісного та кількісного складу мікробіоценозу кишечника мишей висівом відповідних розведень фекалій на селективні середовища та наступним підрахунком кількості колонієутворюючих одиниць (КУО).

Для відновлення мікробіоценозу кишечника тваринам з експериментальним дисбактеріозом вводили *per os* дослідні серії синбіотичних композицій. Для проведення досліджень тварини з експериментальним дисбактеріозом були розподілені на 8 груп: I – контрольна, отримувала фізіологічний розчин, II група – суспензію штаму *B. subtilis* УКМ В-5139 (10^{10} КУО/мл), III група – суспензію штаму *B. subtilis* УКМ В-5140 (10^{10} КУО/мл), IV група – 15 % розчин лактиту, V група – 15 % розчин лактулози, VI група – композицію на основі пробіотичних штамів *B. subtilis* УКМ В-5139 і *B. subtilis* УКМ В-5140 у співвідношенні 1:1, VII група – синбіотичну

композицію на основі пробіотичних штамів та лактигу, VIII група – синбіотичну композицію на основі пробіотичних штамів та лактулози. Термін корекції дисбактеріозу 11 діб.

Імуномодулювальні властивості створених синбіотичних композицій визначали на 4, 7 і 11 добу корекції дисбактеріозу. Досліджували функціональну активність макрофагів перитонеального ексудату (МФПЕ) за їх здатністю до накопичення реактогенних метаболітів кисню в тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест), а також поглинання латексу загальноприйнятими методами дослідження. Поглинальну активність оцінювали за показником фагоцитозу (ПФ) – кількістю МФПЕ, здатних до поглинання латексу, та фагоцитарним числом (ФЧ) – середньою кількістю частинок латексу, які поглинались МФПЕ[11].

У сироватці крові визначали концентрацію інтерферону шляхом мікротитрування у перевивній культурі чутливих клітин L-929. Активність інтерферону оцінювали за пригніченням цитопатичної дії вірусу везикулярного стоматиту (ВВС). Облік результатів проводили при мікроскопії під інвертованим мікроскопом. За титр інтерферону приймали те розведення зразка, при якому спостерігали захист 50 % моношару клітин від цитопатичної дії 100 ПЦД₅₀/0,1 мл ВВС. При кожному окремому титруванні зразків використовували пробу референс-інтерферонів- α (міжнародний стандарт В 69/19) з відомою активністю [3].

Для оцінки достовірності експериментальних даних, використовували параметричні критерії нормального розподілу, обчислюючи середнє арифметичне ($X_{\text{сер}}$), середню квадратичну похибку ($S_{x \text{ сер}}$), при рівнях значимості 0,05 чи 0,01. Різниця між середніми величинами дослідів і контролю статистично достовірна.

Результати та їх обговорення. Нами встановлено, що пробіотичні штами, їх композиція та синбіотичні композиції *in vivo* за умов експериментального дисбактеріозу мали активуючий вплив на продукцію ендogenous інтерферону (табл. 1). Під впливом композиції штамів або синбіотичних композицій та пробіотичних штамів окремо титри сироваткового інтерферону зростали на 4, 7 та 11 добу порівняно з мишами з дисбактеріозом, які не отримували корекцію.

Інтерферогенні властивості за умов експериментального дисбактеріозу мали також лактит та лактулоза. Як видно з даних, наведених у табл. 1, титри сироваткового інтерферону підвищувались на 7 та 11 добу після введення цих пребіотиків мишам з дисбактеріозом порівняно з мишами з дисбактеріозом, що не отримували пребіотики.

Таблиця 1

Рівень інтерферону у сироватці крові мишей, які отримували пробіотичні бактерії, їх композиції або синбіотичні препарати, $M \pm m$

Групи мишей	Титри інтерферону, Од/мл/лог./доба дослідів			
	1 доба	4 доба	7 доба	11 доба
Інтактні миші	3,0 \pm 0,2	4,0 \pm 0,1	4,0 \pm 0,2	3,0 \pm 0,4
Миші з дисбактеріозом без корекції	3,0 \pm 0,5	3,0 \pm 0,3	3,0 \pm 0,4	3,0 \pm 0,2
Миші з дисбактеріозом, які отримували <i>B. subtilis</i> УКМ В-5139	3,0 \pm 0,3	5,0 \pm 0,2*	4,0 \pm 0,1*	3,0 \pm 0,2
Миші з дисбактеріозом, які отримували <i>B. subtilis</i> УКМ В-5140	3,0 \pm 0,1	4,0 \pm 0,3*	5,0 \pm 0,3*	4,0 \pm 0,3
Миші з дисбактеріозом, які отримували композицію штамів	3,0 \pm 0,1	5,0 \pm 0,2*	6,0 \pm 0,4*	6,0 \pm 0,2*
Миші з дисбактеріозом, які отримували лактит	3,0 \pm 0,3	3,0 \pm 0,3	4,0 \pm 0,3*	4,0 \pm 0,3*
Миші з дисбактеріозом, які отримували лактулозу	3,0 \pm 0,5	3,0 \pm 0,2	4,0 \pm 0,2*	5,0 \pm 0,1*
Миші з дисбактеріозом, які отримували синбіотичну композицію з лактитом	3,0 \pm 0,1	5,0 \pm 0,3*	7,0 \pm 0,2*	7,0 \pm 0,2*
Миші з дисбактеріозом, які отримували синбіотичну композицію з лактулозою	3,0 \pm 0,2	6,0 \pm 0,3*	7,0 \pm 0,1*	7,0 \pm 0,2*

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно показників для мишей з дисбактеріозами, які не отримували корекцію

Слід зазначити, що на 7 та 11 добу титри інтерферону у сироватці крові мишей з дисбактеріозом, які отримували синбіотичні композиції, були вищими ($p < 0,05$), ніж у мишей з дисбактеріозом, корекція якого проводилася пробіотичними штамами бацил, кожен окремо, композицією із цих двох штамів або лише пребіотиками. Отримані дані свідчать, що синбіо-

тичні композиції на основі *B. subtilis* УКМ В-5139 та *B. subtilis* УКМ В-5140 у поєднанні з лактитом або лактулозою були ефективнішими інтерференогенами за умов експериментального дисбактеріозу у мишей.

Встановлено, що активація ендogenous інтерференогенезу у мишей з експериментальним дисбактеріозом під впливом пробіотичних штамів бацил, пребіотиків та синбіотичних композицій супроводжувалось зміною показників вродженого імунітету, зокрема функціональної активності МФПЕ (табл. 2). Зауважимо, що у мишей з дисбактеріозом порушувалась фагоцитарна активність МФПЕ: спостерігали зменшення ПФ протягом усього терміну спостереження та тенденцію до зниження їх ФЧ. Водночас встановлено, що перебіг експериментального дисбактеріозу у мишей супроводжувався зниженням здатності МФПЕ до накопичення реактогенних метаболітів кисню (табл. 3). Так, показники спонтанного НСТ-тесту та ФР МФПЕ мишей з дисбактеріозом виявились нижчими, ніж у контролі протягом усього терміну спостереження.

Таблиця 2

Поглиняльна активність макрофагів, $M \pm m$

Група тварин	Доба корекції	ПФ, %	ФЧ, ум.од.
Інтактні (контроль)	-	44,3 ± 2,1	8,2 ± 1,1
Миші з дисбактеріозом без корекції	1	12,3 ± 1,0*	4,9 ± 1,2
	4	13,2 ± 0,5*	4,8 ± 0,5
	7	12,0 ± 2,0*	5,2 ± 1,0
	11	13,0 ± 1,0*	6,0 ± 1,0
Миші з дисбактеріозом, які отримували <i>B. subtilis</i> УКМ В-5139	1	16,3 ± 0,9*	5,1 ± 0,2
	4	28,4 ± 2,5*	7,2 ± 1,2
	7	33,2 ± 3,1*	9,0 ± 0,5
	11	35,1 ± 1,4*	9,5 ± 1,0
Миші з дисбактеріозом, які отримували <i>B. subtilis</i> УКМ В-5140	1	15,2 ± 1,5*	4,8 ± 1,2
	4	25,6 ± 2,7*	6,2 ± 2,1
	7	27,0 ± 1,5*	6,8 ± 1,7
	11	33,2 ± 0,9*	9,2 ± 1,5
Миші з дисбактеріозом, які отримували композицію штамів	1	16,4 ± 0,6*	5,0 ± 0,5
	4	30,1 ± 1,7*	8,1 ± 1,3
	7	40,2 ± 2,3*	9,5 ± 1,2
	11	44,3 ± 1,0*	10,0 ± 1,0
Миші з дисбактеріозом, які отримували лактит	1	14,4 ± 3,1*	4,7 ± 1,3
	4	15,1 ± 1,5*	6,3 ± 0,5
	7	17,2 ± 1,5*	6,8 ± 1,2
	11	20,9 ± 1,4*	8,5 ± 1,0
Миші з дисбактеріозом, які отримували лактулозу	1	15,3 ± 2,1*	4,5 ± 1,1
	4	17,1 ± 1,3*	5,8 ± 2,0
	7	20,5 ± 1,4*	7,2 ± 1,2
	11	25,1 ± 2,1*	8,1 ± 0,5
Миші з дисбактеріозом, які отримували синбіотичну композицію з лактитом	1	16,2 ± 1,2*	5,1 ± 0,1
	4	33,1 ± 2,1*	8,2 ± 1,4
	7	44,4 ± 1,7*	12,3 ± 2,1*
	11	53,3 ± 2,0*	14,0 ± 1,0*
Миші з дисбактеріозом, які отримували синбіотичну композицію з лактулозою	1	15,2 ± 1,3*	4,7 ± 0,5
	4	35,1 ± 2,4*	10,2 ± 1,4
	7	42,3 ± 1,5*	13,1 ± 1,4*
	11	54,0 ± 1,0*	15,0 ± 3,0*

Примітки: ● – $p < 0,05$ відносно показників для інтактних мишей, * – $p < 0,05$ відносно показників для мишей з дисбактеріозами, які не отримували корекцію

Із даних, наведених у табл. 2, випливає, що пробіотичні штами, їх композиція та синбіотичні композиції активували поглиняльну активність МФПЕ за експериментального дисбактеріозу. Встановлено підвищення ПФ МФПЕ мишей з дисбактеріозом під впливом окремо

B. subtilis УКМ В-5139 або *B. subtilis* УКМ В-5140, композиції цих двох пробіотичних штамів, а також синбіотичних композицій на 4, 7 та 11 добу порівняно з мишами з дисбактеріозом, які не отримували корекцію.

Після введення мишам синбіотичних композицій підвищення ПФ МФПЕ було достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж при корекції дисбактеріозу лише одними пробіотичними штамами. Водночас на 7 та 11 добу після введення мишам із дисбактеріозом синбіотичних композицій спостерігали підвищення ФЧ МФПЕ порівняно як з мишами з дисбактеріозом, які не отримували корекцію, так і тими, корекція дисбактеріозу яких проводилась пробіотичними штамами або їх композицією.

Введення мишам з дисбактеріозом пробіотичних штамів бацил, їх композиції або синбіотичних композицій на 7 та 11 добу призводило також до підвищення показників спонтанного НСТ-тесту, а також ФР МФПЕ порівняно з мишами з дисбактеріозом, які не отримували корекції (табл. 3). На 7 та 11 добу корекції дисбактеріозу кількість НСТ-позитивних клітин була найвищою після введення мишам синбіотичних композицій ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Киснезалежна бактерицидна активність макрофагів, $M \pm m$

Група тварин	Доба корекції	НСТ-стим., %	НСТ-спонт., %	ФР, ум.од.
Інтактні (контроль)	-	54,3±2,1	12,4±1,1	41,9±1,0
Миші з дисбактеріозом без корекції	1	32,3±1,0*	10,3±1,0	22,0±1,4*
	4	33,2±0,5*	7,1±0,3	26,1±1,7*
	7	32,0±2,0*	7,0±1,4	25,0±2,3*
	11	33,0±1,0*	8,0±1,2	25,0±0,8*
Миші з дисбактеріозом, які отримували <i>B. subtilis</i> УКМ 5139	1	33,3±0,9*	9,2±0,9	24,1±1,0*
	4	38,4±2,5*	14,1±1,5	24,3±1,0*
	7	53,2±3,1*	20,2±3,1	33,0±1,0*
	11	65,1±1,4*	20,1±1,7	45,0±1,7*
Миші з дисбактеріозом, які отримували <i>B. subtilis</i> УКМ 5140	1	35,3±1,5*	8,2±1,2	27,1±1,5*
	4	37,5±1,7*	14,6±2,3	22,9±2,3*
	7	67,1±2,2*	18,0±1,6	49,1±1,3*
	11	63,3±1,1*	16,2±1,9	47,1±1,4*
Миші з дисбактеріозом, які отримували композицію штамів	1	31,2±0,6*	9,4±0,9	21,8±1,7*
	4	36,1±1,7*	13,1±2,7	23,0±2,7*
	7	65,2±2,3*	16,2±2,1	49,0±2,3*
	11	64,1±1,0*	18,3±1,4	46,1±1,4*
Миші з дисбактеріозом, які отримували лактит	1	32,1±3,1*	10,4±2,1	21,7±3,1*
	4	35,1±1,5*	15,2±1,5	19,9±1,5*
	7	42,2±1,5	17,4±1,1	24,8±1,5*
	11	43,8±1,4	15,9±1,0	27,9±1,4*
Миші з дисбактеріозом, які отримували лактулозу	1	31,2±2,1*	10,3±2,1	20,9±2,1*
	4	37,1±1,3*	17,2±3,3	19,9±3,3*
	7	40,5±1,4	16,6±1,1	23,9±1,4*
	11	45,1±2,1	15,3±2,1	29,8±2,1*
Миші з дисбактеріозом, які отримували синбіотичну композицію з лактитом	1	32,2±1,2*	9,1±1,2	23,9±1,2*
	4	38,2±2,1*	13,1±1,1	25,1±2,1*
	7	74,4±1,7*	24,3±1,5	50,1±1,7*
	11	70,3±2,0*	27,2±2,3	41,1±2,3*
Миші з дисбактеріозом, які отримували синбіотичну композицію з лактулозою	1	31,3±1,3*	8,2±1,9	23,1±1,9*
	4	37,3±2,4*	11,1±2,4	26,2±2,4*
	7	72,3±1,5*	24,4±1,6	47,9±1,6*
	11	74,4±1,0*	25,0±1,1	49,4±1,1*

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно показників для інтактних мишей, * – $p < 0,05$ відносно показників для мишей з дисбактеріозами, які не отримували корекцію

Таким чином, результати проведених нами досліджень показали, що під впливом досліджуваних пробіотичних штамів бацил, їх композиції або синбіотичних композицій у різні терміни спостереження корекції дисбактеріозу у мишей зростали титри інтерферону у сироватці крові, що супроводжувалось активацією клітин фагоцитарної системи. Активація ФР МФПЕ мишей із дисбактеріозом під впливом пробіотичних бактерій, їх композиції або синбіотичних композицій вказує не лише на підвищення резервних можливостей системи фагоцитозу, а й імунітету взагалі.

Якщо порівнювати всі ці препарати між собою, то ефективнішими інтерферогенами виявились синбіотичні композиції. Під впливом саме цих синбіотичних композицій ефективніше посилювалась функціональна активність МФПЕ – на 7 та 11 добу підвищувалось їх ФЧ, а також інтенсивнішою була здатність до накопичення реактогенних метаболітів кисню за показниками спонтанного НСТ-тесту. Зауважимо, що після введення мишам синбіотичних композицій підвищення ПФ МФПЕ також було вищим.

З даних літератури відомо, що пробіотики створені на основі споротвірних бактерій роду *Bacillus* мають імуностимулюючу активність [5, 7, 8]. Є відомості, що окрім вегетативних клітин імуностимулюючою активністю характеризуються і спори [8]. Проте у всіх випадках під впливом бацил спостерігали збільшення продукції інтерферону та деяких інших цитокінів моноклональними клітинами, а також підвищення активності МФПЕ [4, 5, 7, 8].

Отримані нами результати щодо впливу штамів *B. subtilis* УКМ В-5139 та *B. subtilis* УКМ В-5140, які складають основу препарату Ендоспорин, на показники неспецифічного імунітету не суперечать даним, що були отримані іншими дослідниками [2].

Також відомі дані літератури про імуностимулюючу дію пребіотиків [6, 11], в тому числі й лактиту та лактулози. Під впливом останніх збільшувався рівень секреторних імуноглобулінів та завдяки системному позитивному впливу на макроорганізм відбувалося підвищення загальної протиінфекційної резистентності.

При застосуванні синбіотичних композицій бацил із ксилоолігоцукрами та мальтоолігоцукрами поряд із більш швидким відновленням складу нормофлори також відмічали покращення показників неспецифічного імунітету (фагоцитарної активності макрофагів, комплекменту, лізоцимної активності сироватки крові, ферментів антиоксидантної системи тощо) [4]. Відомостей про вплив синбіотичних композицій бацил з лактитом або лактулозою на показники імунітету макроорганізмів нами не було знайдено. Проте нами було встановлено, що синбіотичні композиції на основі пробіотичних штамів бацил та лактиту або лактулози також мали стимулюючий вплив на показники вродженого імунітету дослідних тварин із дисбіозом.

Отже, нами вперше встановлено стимулюючий вплив синбіотичних композицій пробіотичних штамів *B. subtilis* УКМ В-5139, *B. subtilis* УКМ В-5140 та лактиту або лактулози на неспецифічний імунітет макроорганізму, а також показники відновлення якісного та кількісного складу мікрофлори товстого кишечника тварин, як встановлено нами раніше [1]. Відмічено синергічний ефект пробіотичних штамів *B. subtilis* УКМ В-5139, *B. subtilis* УКМ В-5140 та пребіотиків лактиту або лактулози.

*Л.В. Авдеева, Л.Н. Лазаренко, М.А. Хархота, В.В. Мокрозуб, Л.П. Бабенко,
Ю.А. Мельниченко, Н.Я. Спивак*

Институт микробиологии и вирусологии им. Д. К. Заболотного НАН Украины, Киев

ИМУНОМОДЕЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА СИНБИОТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ *BACILLUS SUBTILIS*, ЛАКТИТУ ИЛИ ЛАКТУЛОЗИ

Резюме

*Исследовано влияние синбиотических композиций пробиотических штаммов бацилл и лактиту или лактулози на показатели неспецифического иммунитета макроорганизма. Встановлено, что синбиотические композиции на основе пробиотических штаммов *Bacillus subtilis* УКМ В-5139 и *B. subtilis* УКМ В-5140, лактиту или лактулози на модели экспериментального дисбактериоза у мишей при пероральном введении имели иммуномодулирующее действие, направленное на активацию макрофагов пери-*

тонеального экссудата и индукцию эндогенного интерфероногенеза. Отмечен синергический эффект пробиотических штаммов бацилл и лактита или лактулозы.

Ключевые слова: синбиотики, иммунитет, *Bacillus subtilis*, лактит, лактулоза.

**L.V. Avdeeva, L.M. Lazarenko, M. A. Kharhota, V.V. Mokrozub, L.P. Babenko,
Yu. A. Melnichenko, M.Ya. Spivak**

*Zabolotny Institute of Microbiology and Virology, National Academy of Sciences of Ukraine,
154 Acad. Zabolotny St., Kyiv, MSP, D 03680, Ukraine*

IMMUNOMODULATING PROPERTIES OF SYNBIOTIC COMPOSITIONS OF PROBIOTIC *BACILLUS SUBTILIS* STRAINS AND LACTITOL OR LACTULOSE

Summary

The influence of synbiotic compositions of probiotic strains of bacilli and lactitol or lactulose on nonspecific immunity of macroorganism has been investigated. It is established that the synbiotic compositions of probiotic *Bacillus subtilis* UKM B-5139 and *B. subtilis* UKM B-5140 strains, lactitol or lactulosa on the model of experimental dysbacteriosis in mice had immunomodulating action. A synergistic effect of probiotic bacilli strains and lactitol or lactulose has been noted.

The paper is presented in Ukrainian.

Key words: synbiotics, immunity, *Bacillus subtilis*, lactitol, lactulosa.

The author's address: Avdeeva L.M., Zabolotny Institute of Microbiology and Virology, National Academy of Sciences of Ukraine, 154 Acad. Zabolotny St., Kyiv, MSP, D 03680, Ukraine.

1. Авдеева Л.В., Осадча А.И., Хархота М.А. Патент України на корисну модель № 70017 МПК А61К 39/02, А 61К 35/74, С12Н 1/20. Синбіотична композиція; заявник та патентовласник Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України. – № u201112988; заявл. 04.11.2011; опубл. 25.05.2012, Бюл. № 10.
2. Кудрявцев В.А. Сафронова Л.А., Осадчая А.И., Калиновский Г.Н. Эндоспорин – новый эффективный препарат для лечения и профилактики послеродовых эндометритов и задержания последа у коров // Ветеринарная медицина. – 2004. – № 84. – С. 396–403.
3. Современные методы диагностики вирусных респираторных инфекций и их терапии с использованием препаратов интерферона (Методические рекомендации) / Под. ред. Модзелевского А.Ф., Дяченко Н.С., Спивака Н.Я. – Киев, 1994. – 18 с.
4. Сорокулова И.Б. Влияние пробиотиков из бацилл на функциональную активность макрофагов // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – 43, № 2. – С. 20–23.
5. Ciprandi G., Scordamaglia A., Venuti D., Caria M., Canonica G.W. In vitro effects of *Bacillus subtilis* on the immune response // Chemioterapia. – 1986. – 6. – P. 404–407.
6. Li S. P., Zhao X. J., Wang J. Y. Synergy of Astragalus polysaccharides and probiotics (*Lactobacillus* and *Bacillus cereus*) on immunity and intestinal microbiota in chicks // Poultry Science. – 2009. – N 88. – P. 519–525.
7. Muscettola M., Grasso G., Blach-Olszewska Z., Migliaccio P., Borghesi-Nicoletti C., Giarrantana M., Gallo, V.C. Effects of *Bacillus subtilis* spores on interferon production // Pharmacol. Res. – 1992. – 26, Suppl. 2. – P. 176–177.
8. Prokešova L., Novakova M., Julak J., Mara M. Effect of *Bacillus firmus* and other sporulating aerobic microorganisms on in vitro stimulation of human lymphocytes: a comparative study // Folia microbiol. – 1994. – 39. – P. 501–504.
9. Qin Z., Beiping T., Kangsen M., Wenbing Z., Hongming M., Qinghui A., Xiaojie W., Zhiguo L. Dietary administration of *Bacillus* (*B. licheniformis* and *B. subtilis*) and isomaltooligosaccharide influences the intestinal microflora, immunological parameters and resistance against *Vibrio alginolyticus* in shrimp, *Penaeus japonicus* (Decapoda: Penaeidae) // Aquaculture Research. – 2011. – 42, N 7. – P. 943–952.
10. Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition // American Journal of Clinical Nutrition. – 2001. – N 73. – P. 361–364.
11. Tzianabos A. O. Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: Structural aspects and biologic function // Clinical Microbiology Reviews. – 2000. – N 13. – P. 523–533.

Отримано 11.01.2014