

## БАКТЕРІЇ РОДУ *LACTOBACILLUS*: БІОЛОГІЧНІ ТА ЛІКУВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ

**І.М. Волошина<sup>1,4</sup>, Л.В. Шкотова<sup>2</sup>, С.О. Скороход<sup>1</sup>,  
І.Є. Апполонова<sup>1</sup>, Н.М. Жолобак<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Київський національний університет технологій та дизайну,  
вул. Немировича-Данченка, 2, Київ, 01011, Україна

<sup>2</sup>Інститут молекулярної біології і генетики НАН України,  
вул. Академіка Заболотного 150, Київ, 03143, Україна

<sup>3</sup>Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України,  
вул. Академіка Заболотного, 154, Київ, 03143, Україна

<sup>4</sup>Національний університет харчових технологій,  
вул. Володимирська 68, Київ, 01601, Україна  
e-mail: i\_woloschina@yahoo.com

В огляді наведено основні характеристики бактерій роду *Lactobacillus*, розглянуто перспективні сфери їх застосування в медицині та ветеринарії, а також можливі шляхи реалізації їх позитивного впливу на макроорганізм. Розробка, створення та застосування пробіотичних препаратів на основі бактерій роду *Lactobacillus* є актуальним напрямком, оскільки такі препарати в організмі проявляють антиоксидантні, антагоністичні, імуномодуючі та лікувальні властивості завдяки здатності включених до їх складу мікроорганізмів синтезувати широкий спектр біологічно активних речовин, в т.ч. органічних кислот (молочної, оцтової, масляної), лізоциму, бактеріоцинів, перекису водню, тощо. Продукти мікробного метаболізму стимулюють виділення шлункового соку та ферментів, покращують процеси травлення, здатні зменшувати побічні ефекти антибіотиків, сприяти розщепленню солей жовчних кислот і нормалізації ліпідного обміну організму, стабілізувати загальний психоемоційний стан, а також нормалізувати склад мікрофлори.

**Ключові слова:** *Lactobacillus*, пробіотики, біотехнологія, медицина, ветеринарія, мікроорганізми.

Незважаючи на бурхливий розвиток фармацевтичної промисловості, що пропонує величезну кількість різноманітних лікарських препаратів, тенденція до збільшення захворюваності не знижується. Це пов'язано з впливом різних шкідливих факторів, які негативно впливають на нормальне функціонування організму людини. Насамперед, це вплив несприятливих екологічних умов навколишнього середовища, незбалансоване харчування, дефіцит вітамінів та мікроелементів, збільшення кількості стресових ситуацій, а також – масове безконтрольне застосування хіміотерапевтичних та антибіотичних препаратів. І як наслідок – постійно стоїть питання про способи підтримки і/чи відновлення нормальної мікробіоти організму. З цією метою важлива роль в лікуванні та профілактиці дисбактеріозів відводиться пробіотичним бактеріям, які є представниками облигатної мікрофлори організму – бактеріям роду *Lactobacillus* [1–3].

Лактобацили зустрічаються в різних екологічних нішах, де є висока концентрація поживних речовин, мікро- та макроелементів та факторів росту. Лактобацили є складовими епіфітної мікрофлори рослин та ризоїд-

ної (прикореневої) мікрофлори рослин. Також бактерії роду *Lactobacillus* виявляють в харчових продуктах рослинного та тваринного походження, найрізноманітніших ферментованих продуктах, в побутових та промислових відходах, куди вони можуть потрапляти з фекаліями людини і тварин [4].

Бактерії роду *Lactobacillus* є одними із основних компонентів біотопів організму усіх ссавців, в тому числі і людини. Лактобацили виявляють на поверхні слизових оболонок, у ротовій порожнині, стравоході, шлунково-кишковому та урогенітальному тракті. Найбільша різноманітність та кількість лактобацил у просвіті товстого кишечника. Також бактерії роду *Lactobacillus* є домінуючою складовою мікрофлори піхви [4–6].

### **Характеристика бактерій роду *Lactobacillus***

Бактерії роду *Lactobacillus* відносять до основної мікрофлори людини: їх виявляють майже в усіх біотопах травного тракту, а заселення лактобацилами шлунково-кишкового тракту новонародженої дитини відбувається у ранньому постнатальному періоді [1, 7].

Рід *Lactobacillus* – найбільший в групі молочнокислих бактерій, який нараховує кілька сотень видів. Лактобацили є грамозитивними неспороутворюючими бактеріями, наймовірно різноманітними за формою та розмірами. Вони можуть мати форму від коротких до довгих ниткоподібних паличок, що розташовуються поодинокі, парами або короткими ланцюжками. На основі аналізу послідовності 16S рРНК лактобацили філогенетично розподілені на сім груп: *L. buchneri* (bu), *L. casei* (ca), *L. delbrueckii* (de), *L. plantarum* (pl), *L. reuteri* (re), *L. sakei* (sa) та *L. salivarius* (sl). Лактобацили є облигатними або факультативними анаеробами з високою ферментативною активністю. Традиційно, залежно від шляхів ферментації вуглеводів, рід ділиться на три групи: облигатні гомоферментативні, факультативні гетероферментативні та облигатні гетероферментативні [9].

У процесі свого нормального метаболізму лактобацили здатні утворювати молочну кислоту, перекис водню, продукувати лізоцим і речовини з антибіотичною активністю: реутерін, плантаріцин, лактоцидін, лактолін [8, 9, 12]. Гетероферментативні види лактобацил можуть також продукувати молочну, оцтову, масляну, ряд інших кислот, а також вуглекислий газ [7, 12]. Однією з головних властивостей бактерій роду *Lactobacillus* є їх здатність до адгезії на стінках шлунково-кишкового тракту [12].

Лактобацили мають різноманітний спектр біологічних активностей: допомагають стимулювати продукцію шлункового соку і ферментів, необхідних для покращення ефективності процесів травлення, здатні зменшувати побічні ефекти антибіотиків, сприяти розщепленню солей жовчних кислот і нормалізації ліпідного обміну. Іншою важливою характеристикою є їх здатність захищати клітини епітелію від пошкодження і посилювати регенерацію слизової оболонки кишечника, пом'якшувати запальні процеси шляхом нормалізації загального складу мікрофлори [11–13]. Одним із найбільш вивчених є пробіотичний штам *L. rhamnosus* ATCC 53103 (*L. rhamnosus* GG або LGG), який здатен до адгезії на епітеліальних клітинах, є стійким до кислого середовища шлунку, проявляє високу антимікробну дію проти кишкових патогенів. Також встановлено, що *L. rhamnosus* LGG продукує антимікробні речовини, що пригнічують

активність ряду патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів: *Clostridium* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* і *Streptococcus* spp. Однак щодо інших мікроорганізмів основної мікрофлори бактерії роду *Lactobacillus* проявляють симбіотичну дію та позитивно впливають на адгезивні властивості *Bifidobacterium* [14]. Основні переваги штамів роду *Lactobacillus* в тому, що їх можна використовувати і як закваски для ферментування харчових продуктів, і як медичні та ветеринарні пробіотичні препарати [9].

### **Антиоксидантні властивості бактерій роду *Lactobacillus***

Виявлено, що бактерії роду *Lactobacillus* можуть захищати організм від впливу вільних радикалів, оскільки вони здатні реалізувати антиоксидантну дію [15]. Активні форми кисню, які утворюються в організмі, можуть викликати пошкодження білків, мутації в ДНК, окиснення мембранних фосфоліпідів і модифікацію ліпопротеїдів низької щільності. Це може призвести до надмірної кількості вільних радикалів і пошкодження клітин, наслідком чого є розвиток атеросклерозу, артрити, діабету, нейродегенеративних захворювань, серцево-судинних захворювань і раку [16].

Окисний стрес визначається як дисбаланс між високим вмістом активних форм кисню та низькою активністю механізмів антиоксидантного захисту [17]. Якщо вміст активних форм кисню перевищує нейтралізуючу здатність ендогенних акцепторів, білків, нуклеїнових кислот, тощо, то відбувається пошкодження клітин під дією окисних процесів. Тому для запобігання негативних наслідків оксидативного стресу дуже важливим є додатковий захист організму за допомогою введення різних антиоксидантних речовин. Літературні дані свідчать про те, що пробіотики на основі бактерій роду *Lactobacillus* проявляють антиоксидантну дію на організм. Антиоксидантні властивості різних видів і штамів *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*) були вивчені з використанням різних методів *in vitro* та *in vivo* та показано, що бактерії роду *Lactobacillus* синтезують ряд ферментів з антиоксидантними властивостями, а саме: глутатіонпероксидазу, глутатіонтрансферазу, хінонредуктазу, УДФ-глюкокорозилтрансферазу,  $\alpha$ - і  $\beta$ -глюкозидазу, а також супероксид дисмутазу [17, 18]. Однак мало досліджені молекулярні механізми антиоксидантної дії молочнокислих бактерій. Встановлено [15], що *in vitro* в умовах індукованого  $H_2O_2$  оксидативного стресу штам *L. plantarum* MA2 проявляв антиоксидантну дію за рахунок активації експресії генів, продукти яких забезпечують антиоксидантний захист: *cat*, *gshR* і *npx*. Завдяки цим дослідженням *L. plantarum* MA2 вважають штамом з потенційними антиоксидантними властивостями [15].

### **Антагоністичні властивості бактерій роду *Lactobacillus***

Велика кількість бактерій здатні синтезувати антибіотичні речовини білково-пептидної природи, які знищують або затримують ріст споріднених видів та/або штамів бактерій та мають широкий спектр антибактеріальної дії. Ці речовини називають високомолекулярними антибіотиками – бактеріоцинами, що мають молекулярну масу до 10–30 кДа та можуть витримувати високі температури. Їх біосинтез кодується плазмідами і відбувається на рибосомах [19, 20]. Лактобацили синтезують дуже широкий

спектр бактеріоцинів. Ці речовини мають широкий спектр дії та інгібують ріст чисельних видів умовно-патогенної грамполозитивної мікробіоти, наприклад: *Listeria monocytogenes*, *Clostridium buturicum*, *C. sporogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus* spp. та ін. Синтез активних бактеріоцинів є одним із факторів, що забезпечує високі колонізаційні властивості та їх регулюючу роль в підтримці фізіологічного мікробного балансу в біоценозах [19].

Бактеріоцини лактобацил мають білкові компоненти, які фіксуються на специфічних клітинних рецепторах клітин-мішеней та порушують процеси транспорту ряду катіонів через клітинну мембрану мікроорганізмів. В деяких випадках бактеріоцини викликають часткову зміну рибосом та лізис клітинних стінок бактерій. Найбільш вивченими бактеріоцинами лактобацил є аміловорин 471 (*L. amylovorus* 471119), ацидоцин В (*L. acidophilus*), баваріцин MN (*L. bavaricus* MN), казеїн (*L. casei*), курвацин FS47 та А, (*L. curvatus* FS47 та *L. curvatus* LTH1174), лактоцин S (*L. sake* L 45), плантарицин А і С (*L. plantarum*), плантацин 154 (*L. plantarum* LTF154), сакацин 674 (*L. sake* Lb674) та ін. [19]. В літературі також з'явилась інформація про нові бактеріоцини представників роду *Lactobacillus*, а саме: *salivaricin mmaye 1* (*L. salivarius*) та *Vac F1* і *Vac F2* (*L. plantarum* subsp. *argentoratensis* SJ33) [28, 29]. Визначено, що *salivaricin mmaye 1* ефективний при використанні в мікромолярних концентраціях і має молекулярну масу 1,221 кДа, високу термічну і хімічну стабільність та помірну стабільність при зміні рН [28]. Бактеріоцини *Vac F1* і *Vac F2* (*L. plantarum* subsp. *argentoratensis* SJ33), які проявляють широкий спектр активності проти грамполозитивних і грамнегативних бактерій, чутливі до протеаз, однак зберігають свої властивості в кислому рН в сечовивідних шляхах. Вони також здатні пригнічувати формування в медичних катетрах біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*. Молекулярна маса бактеріоцинів *Vac F1* та *Vac F2* була визначена як 4,039 кДа та 1,609 кДа відповідно [29].

### Імуномодулюючі властивості *Lactobacillus*

Бактеріям роду *Lactobacillus* відводять особливу роль у підтриманні імунної системи. Рецептором для *L. rhamnosus* LGG на клітинній поверхні епітеліальних, макрофагальних та інших клітин імунної системи є TLR 2-го типу, які стимулюють сигнальний каскад через фактор транскрипції NF- $\kappa$ B, що призводить до експресії широкого спектру цитокінів [30].

В літературі зазначено, що штам *L. rhamnosus* LGG стимулює синтез імунокомпетентними клітинами IL-4 і IL-10 та знижує синтез прозапального цитокіну TNF- $\alpha$ . Також *L. rhamnosus* LGG пригнічує експресію генів, які кодують субодиниці високоафінного рецептора IgE і H4-рецептор гістаміну на мастоцитах, перешкоджаючи, таким чином, формуванню алергічного статусу. Перераховані механізми визначають протизапальний і антиалергічний ефекти лактобацил [31–33].

Найважливішими ефекторними молекулами в реалізації імуномодулюючої дії *L. rhamnosus* LGG вважаються ліпотьєхоеві кислоти їх клітинної стінки. Структура ліпотьєхоевих кислот у *L. rhamnosus* LGG детально охарактеризована та встановлені субодиниці, що відповідають за взаємодію з рецепторами вродженого імунітету. Штам *L. rhamnosus* LGG

проявляє пробіотичні властивості також завдяки структурним особливостям фімбрій, які забезпечують високі адгезивні властивості бактерій до слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та утворення біоплівки. *L. rhamnosus* LGG здатен продукувати неметильовані CpG-олігонуклеотиди, які мають імуномодулюючі властивості [31, 33]. Імуномодулюючі властивості штаму *L. rhamnosus* LGG пов'язують з його здатністю секретувати ряд білків, що мають специфічну біологічну активність: із супернатанту культуральної рідини *L. rhamnosus* LGG були виділені білки Msp1/p75 та Msp2/p40, кожен із яких активує сигнальний пептид Akt, інгібує індукований цитокінами апоптоз епітеліоцитів кишечника, зменшує їх TNF-індуковане пошкодження, стимулює клітинний ріст в клітинах колоноцитів та захищає епітеліальний бар'єр кишечника від дії перекису водню [34]. Таким чином, визначені імуномодулюючі властивості *L. rhamnosus* LGG пояснюють ефективність їх застосування при різних захворюваннях запального та алергічного характеру [33, 34].

### Пробіотичні штами роду *Lactobacillus* в медицині

В літературі є велика кількість робіт, що демонструють позитивний вплив *Lactobacillus* на організм людини та тварин завдяки їх біологічним властивостям та встановленої клінічної ефективності та безпечності. Систематичне застосування пробіотиків на основі лактобацил підвищує колонізаційну резистентність, посилює імунітет, запобігає розвитку алергічних реакцій, нормалізує пул гістаміну та щавелевої кислоти, чинить антимуутагенний, протипухлинний та інші ефекти. Найбільш важливою властивістю пробіотичних бактерій є забезпечення колонізаційної резистентності – здатності захищати стінки кишечника від проникнення у внутрішнє середовище організму як бактерій, так і токсинів та токсичних продуктів різного походження. У комплексі механізмів резистентності до колонізації важливу роль відіграє адгезивна, антагоністична та імуномодулююча активність пробіотичних культур [33–35].

Відомо, що пробіотичні препарати проявляють високу антагоністичну активність до мікроорганізмів родів *Staphylococcus* і *Candida*. В даний час їх вважають високоефективними та найбільш фізіологічно активними засобами корекції мікробіоценозу [35]. Клінічна ефективність пробіотиків зумовлена їх спільною дією як на механізми формування імунної толерантності, так і на запальні процеси, що виникають в кишечнику. Опубліковано багато повідомлень про роль бактерій, у тому числі *Lactobacillus*, у профілактиці та лікуванні алергічних та запальних захворювань. Одним із об'єктивних методів оцінювання ефективності використання препаратів на основі пробіотичних штамів може бути визначення кальпротектину у фекаліях. Позитивна відповідь у тесті безпосередньо свідчить про наявність алергічних проявів, що дозволяє його використання як маркеру алергії на харчові продукти. Пробіотики на основі лактобацил покращували баланс мікроорганізмів кишечника, зменшували запалення і підвищували толерантність слизової оболонки, а також пригнічували гіперчутливість дихальних шляхів до метахоліну і значно зменшували кількість інфільтруючих запальних клітин і цитокінів в сироватці та рідині, взятій із бронхоальвеолярного лаважу [3]. Протизапальна дія лактобактерій опосередковується специфічною активністю пептидогліканів, що є

складовими їх клітинної стінки. Показано, що виділені з клітинної стінки *L. acidophilus* та *L. rhamnosus* пептидоглікани, у складі яких  $\beta$ -1,4-зв'язана *N*-ацетилмурамінова кислота з *N*-ацетилглюкозаміновою структурою на кінцях, в умовах *in vitro* здатні знижувати продукцію прозапальних цитокінів (IL-6, IL-1 $\beta$  та фактору некрозу пухлин) в ліпополісахарид індукованих клітинах лінії макрофагів RAW264.7 [36]. Пробиотики на основі штамів *L. gasseri* сприяли збільшенню секреції інсуліну в організмі людини [37–41]. Також є кілька досліджень, що вказують на здатність бактерій роду *Lactobacillus* формувати захист від алергії та астми [42–43].

Штами *L. casei* Shirota можуть використовуватися як харчові добавки для профілактики карієсу зубів, зниження запалення нирок, а також у якості пробіотичної складової у лікуванні остеоартриту. Показано, що лікування пробіотиком на основі штаму *L. casei* Shirota сприяє активації метаболізму кісткової тканини, зменшує біль та інтенсивність пов'язаних з віком запальних процесів у опорно-руховому апараті, в тому числі на фоні остеоартриту [44, 45]. Окрім колінних суглобів, артрит також впливає на деякі інші важливі органи, зокрема – на печінку та нирки. На моделі адювант-індукованого артрит у самок щурів Wistar показано, що пероральне застосування протягом 9 днів *L. acidophilus* ATCC 314 та *L. casei* ATCC 334 в дозі  $2 \times 10^8$  КУО/мл супроводжувалось зниженням рівня каталази, супероксиддисмутази, глутатіону та глутатіонпероксидази у гомогенатах печінки та нирок. Таким чином, пероральний прийом штамів *L. casei* ATCC 334 і *L. acidophilus* ATCC 314, самостійно або в поєднанні, супроводжується зменшенням рівня пошкодження кісток, ефективним відновленням антиоксидантного статусу печінки і нирок, а також суттєвим зниженням рівня церулоплазміну в сироватці крові. Всі висновки автори підтвердили даними гістопатологічного аналізу [46, 47].

В роботі [48] досліджено пробіотичні властивості виділеного з грудного молока людини штаму *L. plantarum* WLPL04. Визначена його толерантність до кислот і жовчних солей, виживаність в шлунково-кишковому тракті, здатність до пригнічення росту патогенних мікроорганізмів, синтезу екзополісахаридів, захист від шкідливого впливу додецилсульфату натрію; його чутливість до антибіотиків і вплив на формування прозапального стресу в культурі клітин. Визначено, що *L. plantarum* WLPL04 має широкий спектр активності щодо грампозитивних і грамнегативних штамів. Тести на чутливість до антибіотиків показали, що *L. plantarum* WLPL04 є чутливим до еритроміцину і нітрофурантоїну, стійкий до канаміцину і бацитрацину. *L. plantarum* WLPL04 здатний існувати в шлунково-кишковому тракті та може розглядатися як пробіотичний препарат для нормалізації мікрофлори людини.

З'являється все більше свідчень про двосторонню систему зв'язку між мозком і мікробіотою кишечника. Вісь мікробіота – кишечник – мозок реалізує складний регуляторний вплив, об'єднуючи нейронну, гормональну і імунологічну передачу сигналів та може модулюватися класом пробіотиків, які отримали назву психобіотики [49]. Їх розглядають як перспективні засоби, що можуть бути використані для лікування широкого спектру складних захворювань центральної нервової системи, включаючи синдром подразненого кишечника, психічні захворювання та неврологічні розлади. Так, виділений на Тайвані з традиційного продукту Fu-Tsai на

основі ферментованої гірчиці штам *L. plantarum* PS128 здатен зменшувати прояви депресії у мишей на моделі раннього відлучення, може збільшувати їх рухову активність в тесті відкрите поле, проявляє високу проти-запальну активність на моделі коліту у тварин, викликаного декстран-сульфатом натрію. Миші, що отримували штам *L. plantarum* PS128, також показали підвищений вміст дофаміну і серотоніну в прифронтальній корі головного мозку. Введення *L. plantarum* PS128 в умовах індукованої вісцеральної гуперчутливості значно знижувало її, полегшувало проблему зміни нейромодуляторного репертуару в умовах стресу, включаючи суб-станцію P (нейропептид із сімейства тахікінінів, який характеризується широким спектром властивостей, зокрема – відповідає за передачу бо-льових імпульсів), нейротрофічний фактор головного мозку, фактор росту нервів і пов'язаний з нейропептидом ген кальцитоніну у дорзальних ган-гліях кореня і спинного мозку, рівень дофаміну і серотоніну в прифрон-тальній корі, експресії глюкокортикоїдного та мінералокортикоїдного рецептора в мигдалині, знижувало рівень сироваткового кортикостерону, прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6, підвищувало рівень протизапаль-ного цитокіну IL-10 в сироватці крові [50].

У щурів в умовах індукованої D-галактозою хвороби Альцгеймера було показано, що щоденне введення штаму *L. plantarum* MTCC 1325 упродовж 60 днів не тільки підвищувало їх пізнавальну здатність, але й відновлювало рівні ацетилхоліну та нівелювало гістопатологічні зміни до стану, що відповідав такому у контрольній групі [51].

У рандомізованому подвійному сліпому контрольованому клінічно-му дослідженні, проведеному серед 60 хворих на хворобу Альцгеймера, вивчено вплив пробіотичних добавок на когнітивну функцію і метабо-лічний статус. Пацієнти експериментальної групи щоденно упродовж 12 тижнів отримували 200 мл молока з сумішшю пробіотичних бактерій: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum* і *B. bifidum* ( $2 \times 10^9$  КУО/г кожного), тоді як контрольна група отримувала тільки молоко [52]. Окрім суттєвого покращення показників психічного стану у експериментальній групі, у порівнянні з контрольною, в плазмі крові хворих виявлено зниження рів-ня малонового діальдегіду та C-реактивного білка. У хворих зменшилась резистентність та кількісно зросла чутливість до інсуліну, покращилась функція бета-клітин та зменшився рівень тригліцеридів у сироватці крові. Автори роблять висновок, що тривале застосування пробіотиків на основі бактерій роду *Lactobacillus* позитивно впливає на когнітивну функцію та ряд ключових метаболічних показників у пацієнтів з хворобою Альцгей-мера.

У щурів з депресією, тривогою і викликанною хронічним стресом ког-нітивною дисфункцією порівнювали ефективність застосування штаму *L. helveticus* NS8 та селективного інгібітора зворотного захоплення серо-тоніну циталопраму, який у дослідженні був позитивним контролем [53]. Прийом *L. helveticus* NS8 супроводжувався зменшенням рівня викликаного стресом тривоги, депресії і когнітивної дисфункції ефективніше, ніж ци-талопрам. На фоні прийому *L. helveticus* NS8 відбувалось зниження рівня кортикостерону і адренкортикотропного гормону в плазмі та підвищення рівня IL-10, відновлення рівнів серотоніну і норадреналіну в гіпокампі та збільшення експресії мРНК нейротрофічного фактора гіпокампу у по-

рівнянні з контрольними щурами з хронічним стресом. Разом узяті, ці результати вказують на антидепресантний ефект *L. helveticus* NS8 у щурів з депресією, викликаною хронічним стресом, і свідчать про те, що такий ефект може бути обумовлений віссю мікробіота – кишечник – мозок.

Також в дослідженнях на тваринах було показано, що пробіотики, до складу яких входять штами виду *L. helveticus*, можуть відновити кишковий гомеостаз при запаленні і змінити загальну поведінку через вісь кишечник – мозок, зменшуючи пов'язану зі стресом депресію і тривогу, впливаючи на рівень серотоніну, кортизолу та інших нейроактивних сполук [54]. Однак автори зазначають, що тип дієти і наявність або відсутність активного запалення можуть значно змінювати здатність пробіотиків модулювати фізіологічні функції макроорганізму. У дослідженні на моделі нокаутних імунодефіцитних мишей (нездатних формувати зрілі Т- та В-лімфоцити) з дисфункцією осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники показано, що застосування штаму *L. helveticus* R0052 у поєднанні з *L. rhamnosus* R0011 супроводжувалось нормалізацією тривожної поведінки, зменшенням порушення пам'яті, відновленням здатності до навчання [55]. Отримані результати свідчать про те, що застосування пробіотиків, незалежно від стану лімфоцитів, нормалізує як локальні (фізіологія кишечника і мікробіота), так і центральні (поведінковий та гіпокампальний протоонкоген c-Fos – маркер нейронної активації) відхилення від норми, тобто пробіотики на основі лактобактерій можуть ліквідувати імуноопосередкований дефіцит в осі кишечник – мозок – мікробіота.

Також показано, що пробіотики допомагають людям у стресовому стані. Кисломолочний напій, який містив штаму *L. casei* Shirota, запобігав пов'язаному зі стресом підвищенню рівня кортизолу та підвищував рівень серотоніну у студентів-медиків, які відчували стрес під час сесійної здачі екзаменів [56]. Крім того, пробіотичний напій зменшував пов'язані зі стресом фізичні симптоми, такі як біль в животі і симптоми застуди. Автори дослідження прийшли до висновку, що прийом штаму *L. casei* Shirota має сприятливий вплив на організм, запобігаючи появі патологічних фізіологічних симптомів у здорових людей, що перебувають у стресових ситуаціях.

Механізм ефективності бактерій роду *Lactobacillus* зумовлений їх здатністю до продукції масляної кислоти (бутирату), яка є найкращим джерелом енергії для ентероцитів, оскільки здатна без перешкод проникати через їх клітинну мембрану, стимулювати процеси обміну, сприяючи росту ворсинок та повністю засвоюватись в кишечнику, не приймаючи участі в інших обмінних процесах в організмі [57, 58]. Інші нейрометаболіти – коротколанцюгові жирні кислоти та нейротрансмітери (серотонін, дофамін,  $\gamma$ -аміномасляна кислота), що теж локально продукуються лактобацилами в кишечнику, здатні попадати в кровоносну систему, проходити через гематоенцефалічний бар'єр, впливаючи на структуру і функцію центральної нервової системи [59–61]. Було показано, що пробіотики на основі бактерій роду *Lactobacillus* здатні зменшувати неврологічну дисфункцію чи патологію, викликану експериментальним аутоімунним захворюванням (наприклад, експериментальним аутоімунним енцефаломієлітом), депресією/тривогою, черепно-мозковою травмою і розладами аутичного спектру [62–64].



## Пробіотичні штами роду *Lactobacillus* у ветеринарії

Для вигодовування свиней з метою покращення показників їх росту та більш ефективного накопичення живої маси в якості пробіотиків використовують бактерії роду *Lactobacillus*, оскільки вони перешкоджають розвитку шлунково-кишкових інфекцій у тварин [65].

Пробіотичні препарати на основі штаму *L. plantarum* A1L знайшли своє застосування в сільському господарстві при вигодовуванні великої рогатої худоби та птиці. Наприклад, при силосуванні люцерни для відгодівлі великої рогатої худоби штам *L. plantarum* A1L застосовують для збільшення вмісту молочної кислоти і зниження рівня рН у кормах [66].

Досліджено вплив на шлунково-кишковий тракт курчат бактерій роду *Lactobacillus*, які є важливими автохтонними резидентами їх організму [67]. Авторами відмічено, що введення пробіотичних бактерій може привести до їх колонізації в шлунково-кишковому тракті, утворюючи захисну біоплівку перед першим контактом з мікроорганізмами навколишнього середовища. В такій біоплівці будуть накопичуватися метаболіти (молочна кислота, бактеріоцини), що проявлятимуть антимікробні властивості до патогенних мікроорганізмів. Такий підхід сприятиме розвитку і формуванню імунної системи птахів, може застосовуватись з метою профілактики сальмонельозу у курчат та бути альтернативною заміною антибіотиків. Важливо зазначити, що продукти життєдіяльності *Lactobacillus*, насамперед бутират (масляна кислота), суттєво покращують процеси травлення у курчат, стимулюючи ріст ворсинок та збільшення загальної площі поглинання слизової кишкової, завдяки чому відбувається суттєве покращення травлення та засвоєння поживних речовин, яке позитивно відображається на продуктивності тварин, забезпечуючи кращий їх приріст та коефіцієнт конверсії корму [67].

Від порушень роботи шлунково-кишкового тракту страждають і домашні тварини: собаки, коти. Мікрофлора їх кишкового тракту набагато різноманітніша, ніж людини, але і у них бактерії роду *Lactobacillus* присутні у значних кількостях:  $10^4 - 10^8$  КУО/мл. Найбільш розповсюдженими представниками мікрофлори собак і котів є: *L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. murinus*, *L. reuteri*, *L. animalis*, *L. sanfranciscensis* та *L. paraplantarum*. На їх основі створюють різноманітні пробіотики, які нормалізують мікрофлору шлунково-кишкового тракту тварин, є компонентами збалансованого харчування, захищаючи їх від різноманітних кишкових інфекцій. Також у літературі є інформація, що використання пробіотиків на основі бактерій роду *Lactobacillus* стимулює імунну систему домашніх тварин, прискорює їх ріст та їх розвиток, зменшує прояв алергічних реакцій, є профілактикою ожиріння [68, 69].

Дослідження антибактеріальних властивостей штамів *L. fermentum* VET9A, *L. plantarum* VET14A, *L. rhamnosus* VET16A продемонстрували їх здатність адгезуватися до слизової кишкової собак, тим самим знижуючи рівень таких умовно-патогенних мікроорганізмів, як *Enterococcus canis*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella enterica ser. typhimurium* [68].

У собак, генетично схильних до atopічного дерматиту, застосування *L. rhamnosus* LGG супроводжувалось зниженням прояву клінічних симптомів atopічного дерматиту. Дослідження показали, що введення в раціон

пуценят *L. rhamnosus* LGG зменшувало імунологічні індикатори atopічного дерматиту протягом перших 6 місяців, а позитивний результат зберігався упродовж трьох років після пробіотикотерапії [68].

**Висновки.** Завдяки здатності до продукції широкого спектру біологічно активних метаболітів бактерії роду *Lactobacillus* проявляють антиоксидантні, антагоністичні, імуномодулюючі, лікувальні властивості, що обґрунтовує актуальність їх використання в медицині та ветеринарії. Застосування пробіотичних препаратів, що містять штами роду *Lactobacillus*, є одним з найбільш перспективних методів нормалізації мікрофлори, загального оздоровлення організму та важливою складовою лікувальних заходів у медицині. У ветеринарії доповнення кормової схеми лактобактеріями є запорукою здорового та продуктивного росту птахів, сільськогосподарських та домашніх тварин.

## БАКТЕРИИ РОДА *LACTOBACILLUS*: БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА

*И.Н. Волошина*<sup>1,4</sup>, *Л.В. Шкотова*<sup>2</sup>, *С.О. Скороход*<sup>1</sup>,  
*И.Е. Анполонова*<sup>1</sup>, *Н.М. Жолобак*<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Киевский национальный университет технологий и дизайна,  
ул. Немировича-Данченко, 2, Киев, 01011, Украина

<sup>2</sup>Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины,  
ул. Академика Заболотного 150, Киев, 03143, Украина

<sup>3</sup>Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины,  
ул. Академика Заболотного, 154, Киев, 03143, Украина

<sup>4</sup>Национальный университет пищевых технологий,  
ул. Владимирская 68, Киев, 01601, Украина

### Резюме

В обзоре приведены литературные данные относительно механизмов действия и применения бактерий семейства *Lactobacillus* в медицине и ветеринарии. Создание и применение пробиотических препаратов на основе бактерий рода *Lactobacillus* является актуальным направлением, поскольку они проявляют широкий спектр антиокислительных, антагонистических, иммуномодулирующих и лечебных свойств за счет синтеза различных биологически активных веществ, а именно – кислот (молочной, уксусной, масляной), лизоцима, бактериоцинов, перекиси водорода и др. Продукты микробного метаболизма стимулируют продукцию желудочных соков и ферментов, необходимых для улучшения процессов пищеварения, способны уменьшать побочные эффекты антибиотиков, способствовать расщеплению солей желчных кислот и нормализации липидного обмена организма, стабилизировать общее психоэмоциональное состояние, а также нормализовать состав микрофлоры в целом.

**Ключевые слова:** *Lactobacillus*, пробиотики, биотехнология, медицина, ветеринария, микроорганизмы.

# **LACTOBACILLUS BACTERIA: BIOLOGICAL AND THERAPEUTIC PROPERTIES**

**I.M. Voloshyna<sup>1,4</sup>, L.V. Shkotova<sup>2</sup>, S.O. Skorokhod<sup>1</sup>,  
I.Ye. Appolonova<sup>1</sup>, N.M. Zholobak<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>*Kyiv National University of Technologies and Design,  
2, Nemyrovycha-Danchenka Str., Kyiv, 01011, Ukraine*

<sup>2</sup>*Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine,  
150, Acad. Zabolotny Str., Kyiv, 03143, Ukraine*

<sup>3</sup>*Zabolotny Institute of Microbiology and Virology, NAS of Ukraine,  
154, Acad. Zabolotny Str., Kyiv, 03143, Ukraine*

<sup>4</sup>*National University of Food Technology,  
68 Volodymyrska str., 01601 Kyiv, Ukraine*

## Summary

The review contains literature data on the mechanisms of action and application of bacteria of the *Lactobacillus* genera in medicine and veterinary medicine. The creation and use of probiotic preparations based on bacteria of the genus *Lactobacillus* is a relevant area since they exhibit a wide range of antioxidant, antagonistic, immunomodulatory and therapeutic properties. Lactobacilli synthesize a whole spectrum of various biologically active substances, namely acids (lactic, acetic, and butyric), lysozyme, bacteriocins, hydrogen peroxide, etc. Products of microbial metabolism stimulate the production of gastric juices and enzymes necessary to improve digestion, can reduce the side effects of antibiotics, promote the breakdown of bile salts and normalize the body's lipid metabolism, stabilize the overall psycho-emotional state, and normalize the composition of microbiota.

*Keywords:* *Lactobacillus*, probiotics, biotechnology, medicine, veterinary medicine, microorganisms.

1. Akaza H. Precision medicine, Universal Health Coverage (UHC) and intestinal microflora as a new platform for health promotion. Personalized Medicine Universe. 2019; doi: org/10.1016/j.pmu.2019.04.003.
2. Ai C, Ma N, Zhang Q, Wang G, Liu X, Tian F, et al. Immunomodulatory effects of different lactic acid bacteria on allergic response and its relationship with *in vitro* properties. PLoS One. 2016; 11(10):e0164697. doi.org/10.1371/journal.pone.0164697.
3. Wu CT, Chen PJ, Lee YT, Ko JL, Lue KH. Effects of immunomodulatory supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* on airway inflammation in a mouse asthma model. J Microbiol Immunol Infect. 2016; 49(5):625–635. doi:10.1016/j.jmii.2014.08.001.
4. Zwielehner J, Handschur M, Michaelsen A, Irez S, Demel M, Denner EB, et al. DGGE and real-time PCR analysis of lactic acid bacteria in bacterial communities of the phyllosphere of lettuce. Mol Nutr Food Res. 2008; 52(5):614–623. doi:10.1002 / mnfr.200700158.
5. Botina SG, Klimina KM, Glazova AA, Zakharevich NV, Danilenko VN, Koroban NV, et al. [Genetic diversity of the genus *Lactobacillus* bacteria from the human gastrointestinal microbiome]. Rus J Genet. 2010; 46(12):1399–1406. Russian.
6. Chervinets YV, Botina SG, Glazova AA, Koroban NV, Chervinets VM, Samoukina AM, et al. [A genetic certification and learning abilities to the formation of biofilms *Lactobacillus*, selected from the oral cavity of healthy people]. Clinical lab Diagnost. 2011; 2:44–46. Russian.

7. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*. 2016; 14(8):e1002533. doi:10.1371/journal.pbio.1002533.
8. Rubel M, Voloshyna I. [The use of probiotic microorganisms in cosmetic medical products]. *Scientific works of National university of food technologies*. 2014; 2(20):23–29. Ukrainian.
9. De Angelis M, Gobbetti M. *Lactobacillus* spp.: General Characteristics. Reference Module in Food Science. University “Aldo Moro” of Bari, Ital; 2016. doi:10.1016/b978-0-08-100596-5.00851-9.
10. Kalyuzhin OV. [Probioticheskie shtammy laktobacill kak immunomodulyatory: v fokuse – *Lactobacillus rhamnosus* GG]. *Medicinskij sovet*. 2017; 9:108–115. Russian.
11. Ozogul F, Hamed I. Lactic Acid Bacteria: *Lactobacillus* spp.: *Lactobacillus acidophilus*. Reference Module in Food Science. 2016; doi:10.1016/b978-0-08-100596-5.00852-0
12. Glushanova NA. [Biological properties of *Lactobacillus*]. *Bulletin of sebira medicine*. 2003; 4:50–58. Russian.
13. Kim MS, Byun JS, Yoon YS, Yum DY, Chung MJ, Lee JC. A probiotic combination attenuates experimental colitis through inhibition of innate cytokine production. *Benefic Microbes*. 2017; 8(2):231–241. doi: 10.3920/BM2016.0031.
14. Yan F, Polk DB. *Lactobacillus rhamnosus* GG: An Updated strategy to use microbial products to promote health. *Funct. Food Rev*. 2012; 4(2):77–84.
15. Tang W, Xing Z, Li C, Wang J, Wang Y. Molecular mechanisms and *in vitro* antioxidant effects of *Lactobacillus plantarum* MA2. *Food Chemistry*. 2017; 221:1642–1649. doi:10.1016/j.foodchem.2016.10.124.
16. Son SH, Yang SJ, Jeon HL, Yu HS, Lee NK, Park YS, et al. Antioxidant and immunostimulatory effect of potential probiotic *Lactobacillus paraplantarum* SC61 isolated from Korean traditional fermented food, jangajji. *Microbial Pathogenesis*. 2018; 125:486–492. doi:10.1016/j.micpath.2018.10.018.
17. Min WH, Fang XB, Wu T, Fang L, Liu CL, Wang J. Characterization and antioxidant activity of an acidic exopolysaccharide from *Lactobacillus plantarum* JLAU103. *J Biosci Bioeng*. 2018; 1389–1723(18):30832–6. doi:10.1016/j.jbiosc.2018.12.004.
18. Aguilar-Toalá JE, Estrada-Montoya MC, Liceaga AM, Garcia HS, González-Aguilar GA, Vallejo-Cordoba B, et al. An insight on antioxidant properties of the intracellular content of *Lactobacillus casei* CRL-431. *LWT*. 2019 102:58–63. doi.org/10.1016/j.lwt.2018.12.015.
19. Egorov NS, Baranov I. [Bacteriocins. Education, properties, application]. *Antibiotics and chemotherapy*. 1999; 6:33–40. Russian.
20. Kumariya R., Garsa A. K., Rajput Y. S., Sood S. K., Akhtar N., Patel S. Bacteriocins: Classification, synthesis, mechanism of action and resistance development in food spoilage causing bacteria. *Microbial Pathogenesis* 2019; 128:171-177. doi:10.1016/j.micpath.2019.01.002.
21. Liu W, Pang H, Zhang H, Cai Y. Biodiversity of lactic acid bacteria. Springer: the Netherlands. 2014; 103–203. doi.org/10.1007/978-94-017-8841-0\_2.
22. Drider D, Fimland G, Hechard Y, McMullen LM, Prevost H. The Continuing Story of Class IIa Bacteriocins. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2006; 70(2):564–582. doi:10.1128/mmbr.00016-05.

23. Sun Z, Wang X, Zhang X, Wu H, Zou Y, Li P, et al. Class 17 III bacteriocin helveticin-M causes sublethal damage on target cells through impairment of cell wall and membrane. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2018; 45(3):231–227. doi:10.1007/s10295-018-2008-6.
24. Diep D, Skaugen M, Salehian Z, Holo H, Nes IF. Common mechanisms of target cell recognition and immunity for class II bacteriocins. *J Applied and Environmental Microbiology*. 2007; 104(7):447–455.
25. Parada JL, Caron CR, Medeiros ABP, Soccol CR. Bacteriocins from lactic acid bacteria: Purification, properties and use as biopreservatives. *Braz Arch Biol Technol*. 2007; 50(3):512–542. doi:10.1590/S1516-89132007000300018.
26. Belguesmia Y, Naghmouchi K, Chihib NE, Drider D. Class IIa bacteriocins: Current knowledge and perspectives. Springer: New York; 2011. doi:10.1007/978-1-4419-7692-5\_10.
27. Thompson JK, Collins MA, Mercer WD. Characterization of a proteinaceous antimicrobial produced by *Lactobacillus helveticus* CNRZ450. *J Appl Bacteriology*, 1996; 80(3):338–348. doi:10.1111/j.1365-2672.1996.tb03229.x.
28. Wayah SB, Philip K. Purification, characterization, mode of action, and enhanced production of Salivaricin mmaye 1, a novel bacteriocin from *Lactobacillus salivarius* SPW1 of human gut origin. *Electron J Biotechnol*. 2018; 35:39–47. doi.org/10.1016/j.ejbt.2018.08.003.
29. Amrita RM, Kadirvelu J. Inhibiting bacterial colonization on catheters: Antibacterial and antibiofilm activities of bacteriocins from *Lactobacillus plantarum* SJ33. *J Global Antimicrob Resist*. 2019. doi.org/10.1016/j.jgar.2019.02.021.
30. Yan F, Polk DB. Probiotics and immune health. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27(6):496–501. doi:10.1097/MOG.0b013e32834baa4d.
31. Oganezova IA. [Intestinal microbiota and immunity: immunomodulatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG]. *RMJ*. 2018; 9:39–44. Russian.
32. Maranduba CM da C, De Castro SBR, de Souza GT, Rossato C, da Guia FC, Valente MA, et al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *J Immunol Res*. 2015:931574. doi:10.1155/2015/931574.
33. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*. 2017; 46(4):562–576. doi:10.1016/j.immuni.2017.04.008.
34. Gury-BenAri M, Thaïss CF, Serafini N. The spectrum and regulatory landscape of intestinal innate lymphoid cells are shaped by the microbiome. *Cell*. 2016; 166(5):1231–1246. doi:10.1016/j.cell.2016.07.043.
35. Zhao K, Xie Q, Xu D, Guo Y, Tao X, Wei H, et al. Antagonistics of *Lactobacillus plantarum* ZDY2013 against *Helicobacter pylori* SS1 and its infection *in vitro* in human gastric epithelial AGS cells. *J Bioscience and Bioengineering*. 2018; 126(4):458–463. doi: org/10.1016/j.jbiosc.2018.04.003.
36. Wu Z, Pan D, Guo Y, Sun Y, Zeng X. Peptidoglycan diversity and anti-inflammatory capacity in *Lactobacillus* strains. *Carbohydr Polym*. 2015; 128:130–137. doi:10.1016/j.carbpol.2015.04.026.
37. Niibo M, Shirouchi B, Umegatani M, Morita Y, Ogawa A, Sakai F, et al. Probiotic *Lactobacillus gasseri* SBT2055 improves insulin secretion in a diabetic rat model. *J Dairy Science*. 2019; 102(2):997–1006. doi: doi.org/10.3168/jds.2018-15203.

38. Yassour M, Lim MY, Yun HS, Sung J, Tickle TL, Song YM, et al. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes. *Gend Med.* 2016; 8:17. doi:10.1186/s13073-016-0271-6.
39. Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut.* 2016; 65(3):426–436. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308778.
40. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014; 63(9):1513–1521. doi:10.1136/gutjnl-2014-306928.
41. Le KA, Li Y, Xu X, Yang W, Liu T, Zhao X, et al. Alterations in fecal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in type 2 diabetic patients in Southern China population. *Front Physiol.* 2012; 3:496. doi: 10.3389/fphys.2012.00496.
42. Rodriguez B, Prioult G, Hacini-Rachinel F, Moine D, Bruttin A, Ngom-Bru C, et al. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response. *FEMS Microbiol Ecol.* 2012; 79(1):192–202. doi:10.1111/j.1574-6941.2011.01207.x.
43. Panzer AR, Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2015; 27(4):373–380. doi:10.1097/BOR.0000000000000191.
44. Yng-Tzer J. Lin, Chein-Chin Chou, Chin-Ying S. Hsu Effects of *Lactobacillus casei* Shirota intake on caries risk in children. *J Dental Sciences.* 2017; 12(2):179–184. doi: org/10.1016/j.jds.2016.09.005.
45. Lei M, Guo C, Wang D, Zhang C, Hua L. The effect of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Benef Microbes.* 2017; 8(5):697–703. doi: 10.3920/BM2016.0207.
46. Amdekar S, Kumar A, Sharma P, Singh R, Singh V. *Lactobacillus* protected bone damage and maintained the antioxidant status of liver and kidney homogenates in female Wistar rats. *Mol Cell Biochem.* 2012; 368(1-2):155–165. doi:10.1007/s11010-012-1354-3.
47. Amdekar S, Singh V. *Lactobacillus acidophilus* maintained oxidative stress from reproductive organs in collagen-induced arthritic rats. *J Hum Reprod Sci.* 2016; 9(1):41 – 46. doi:10.4103/0974-1208.178638.
48. Jiang M, Zhang F, Wan C, Xiong Y, Shah NP, Wei H, et al. Evaluation of probiotic properties of *Lactobacillus plantarum* WLPL04 isolated from human breast milk. *J Dairy Sci.* 2016; 99(3):1736–1746. doi: 10.3168/jds.2015-10434.
49. Cerdó T, Ruíz A, Suárez A, Campoy C. Probiotic, Prebiotic, and Brain Development. *Nutrients.* 2017; 9(11): 1247. doi:10.3390/nu9111247.
50. Tsai Y. Microbiota-gut-brain Axis and psychobiotics: *Lactobacillus plantarum* PS128 as an example. Conference Proceedings of IPC2016, Paper presented at the International Scientific Conference on Probiotics and Prebiotics, Budapest. 2016. p. 121. IPC2016.
51. Kuna YM. Anti-Alzheimer Properties of Probiotic, *Lactobacillus plantarum* MTCC 1325 in Alzheimer's Disease induced Albino Rats Nimgampalle. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(8): KC01–KC05. doi:10.7860/JCDR/2017/26106.10428.
52. Akbari E, Asemi Z, Kakhaki RD, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's

- Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front. Aging Neurosci.* 2016; 8:256. doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256
53. Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience.* 2015; 310:561–77. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.033
  54. Ohland CL, Kish L, Bell H, Thiesen A, Hotte N, Pankiv E, et al. Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38(9):1738–1747. doi:10.1016/j.psyneuen. 2013.02.008.
  55. Smith CJ, Emge JR, Berzins K, Lung L, Khamishon R, Shah P, et al. Probiotics normalize the gut-brain-microbiota axis in immunodeficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014; 307(8):G793–G802. doi:10.1152/ajpgi.00238.2014.
  56. Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Suda K, Kawai M, Shimizu K, et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. *Benef Microbes.* 2016; 7(2): 153–156. doi:10.3920/ BM2015.0100.
  57. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013; 504:446–450. doi:10.1038/nature12721.
  58. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut microbiota: The conductor in the orchestra of immune-neuroendocrine communication. *Clin Ther.* 2015; 37:954–967. doi:10.1016/j.clinthera.2015.03.002.
  59. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015; 277:32–48. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.027.
  60. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2009; 106:3698–3703. doi:10.1073/pnas.0812874106.
  61. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015; 161(2):264–276. doi:10.1016/j.cell.2015.02.047.
  62. Kwon HK, Kim GC, Kim Y, Hwang W, Jash A, Sahoo A, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response. *Clin Immunol.* 2013; 146:217–227. doi:10.1016/j.clim.2013.01.001.
  63. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013; 74:720–726. doi:10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
  64. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013; 155:1451–1463. doi:10.1016/j.cell.2013.11.024.
  65. Valeriano VDV, Balolong MP, Kang DK. Probiotic roles of *Lactobacillus* sp. in swine: insights from gut microbiota. *J Appl Microbiology.* 2017; 122(3):554–567. doi: 10.1111/jam.13364.

66. Yang L, Yuan X, Li J, Dong Z, Shao T. Dynamics of microbial community and fermentation quality during ensiling of sterile and nonsterile alfalfa with or without *Lactobacillus plantarum* inoculant. *Bioresource Technology*. 2019; 275(10):280–287. doi: org/10.1016/j.biortech.2018.12.067.
67. Lebeer S, Verhoeven TLA, Claes IJJ, Hertogh G.D., Vermeire S, Buyse J, et al. FISH analysis of *Lactobacillus* biofilms in the gastrointestinal tract of different hosts. *Lett Appl Microbiol*. 2011; 52(3):220–226. doi: 10.1111/j.1472-765X.2010.02994.x.
68. Suchodolski JS. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. *The Veterinary J*. 2016; 215:30–37. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.04.011.
69. Grześkowiak Ł, Endo A, Beasley Sh, Salminen S. Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe*. 2015; 34:14–23. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.04.002.

Отримано 14.05.2019