

УДК 616.321/.322-002.1-022.7:578]-053.2-085

**С.О. Крамарьов, І.Ю. Серякова, В.В. Євтушенко**

## **Результати застосування бактерій роду *Bacillus spp.* у вигляді спрею в лікуванні гострого вірусного тонзилофарингіту в дітей**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 117-124. doi 10.15574/SP.2022.127.117

**For citation:** Kramarov SO, Seriakova Iu, Yevtushenko VV. (2022). The results of *Bacillus spp.* bacteria usage in the form of a spray in the treatment of acute viral tonsillopharyngitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 117-124. doi 10.15574/SP.2022.127.117.

**Мета** — вивчити результати застосування бактерій роду *Bacillus spp.* у вигляді спрею («Біоплазмікс спрею для горла») у лікуванні дітей з гострим тонзилофарингітом.

**Матеріали та методи.** Проведено відкрите, рандомізоване, контрольоване, постреєстраційне дослідження серед 60 дітей віком 3–17 років із діагнозом гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), гострого тонзилофарингіту, які проходили лікування в клініці дитячих інфекцій Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ. Дітей поділено на дві групи — основну та контрольну. Контрольну групу становили 30 дітей, які отримували лікування відповідно до локального протоколу діагностики й лікування ГРВІ та грипу, а основну — 30 дітей, які отримували додатково до протокольного лікування профілактично-гігієнічний засіб «Біоплазмікс спрею для горла» по 2–3 ін'єкції 3–4 рази на добу. Бактеріальну етіологію тонзилофарингітів виключено за допомогою діагностичної шкали МакАйзека. До дослідження залучено дітей з гострими вірусними тонзилофарингітами, що мали 0–2 бали за цією шкалою.

**Результати** проведеного пілотного спостереження свідчать про позитивний ефект засобу «Біоплазмікс спрею для горла» на перебіг гострого вірусного тонзилофарингіту в дітей. Цей ефект проявлявся скороченням термінів нормалізації основних клінічних симптомів, таких як лихоманка, біль у горлі та запалення слизової оболонки ротогортла. Слід зазначити, що впродовж періоду спостереження у хворих, які застосовували «Біоплазмікс спрею для горла», не зареєстровано побічних реакцій, що підтверджує високий профіль безпечності засобу і свідчить про гарну його переносимість.

**Висновки.** Застосування пробіотичних бактерій *Bacillus spp.* («Біоплазмікс спрею для горла») сприяє зниженню вірусного навантаження та елімінації патогена, руйнуванню бактеріальних біоплівки, антагоністичному витісненню бактерій, зокрема стафілокока, полегшує перебіг ГРВІ та прискорює одужання пацієнтів без розвитку бактеріальних ускладнень.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** бактерії роду *Bacillus spp.*, діти, гострий вірусний тонзилофарингіт, мікробіом.

### **The results of *Bacillus spp.* bacteria usage in the form of a spray in the treatment of acute viral tonsillopharyngitis in children**

**S.O. Kramarov, I.Yu. Seriakova, V.V. Yevtushenko**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Purpose** — to determine the results of the use of bacteria of the genus *Bacillus spp.* in the form of a spray (Bioplasmix spray for throat) in the treatment of the children with acute tonsillopharyngitis.

**Materials and methods.** An open, randomized, controlled, post-registration study was conducted among 60 children aged 3–17 years diagnosed with acute respiratory viral infection (ARVI), acute tonsillopharyngitis, who were treated in the clinic of pediatric infections of the Bogomolets National Medical University, Kyiv. Children were divided into two groups — main and control. The control group consisted of 30 children who received treatment in accordance with the local protocol for the diagnosis and treatment of acute respiratory viral infections and influenza, and the main group consisted of 30 children who received in addition to the protocol treatment the prophylactic and hygienic agent Bioplasmix throat spray 2–3 injections 3–4 times a day. Bacterial etiology of tonsillopharyngitis was excluded using the McIsaac diagnostic scale. The study involved children with acute viral tonsillopharyngitis, who had 0–2 points on this scale.

**The results** of the pilot observation indicate a positive effect of the hygienic agent Bioplasmix Throat Spray on the course of acute viral tonsillopharyngitis in children. This effect was manifested by a reduction in the time of normalization of the main clinical symptoms, such as fever, sore throat and inflammation of the oropharyngeal mucosa. It should be noted that during the observation period, no adverse reactions were registered in patients who used Bioplasmix Throat Spray, which confirms the high safety profile of the hygienic agent and indicates its good tolerability.

**Conclusions.** The use of probiotic bacteria *Bacillus spp.* (Bioplasmix throat spray) helps to reduce the viral load and eliminate the pathogen, destroy bacterial biofilms, antagonistically displace bacteria, in particular staphylococcus, facilitates the course of ARVI and accelerates the recovery of patients without the development of bacterial complications.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** bacteria *Bacillus spp.*, children, acute viral tonsillopharyngitis, microbiome.

## Вступ

Порожнина рота та слизова ротогорла за своєю структурою та щільністю мікробіому посідає друге місце серед усіх біотопів травного каналу [10]. Біоценоз ротогорла представлений великим різноманіттям бактерій: *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Spirocheates*, *Veillonella*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Leptotrichia*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Neisseria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*. Незважаючи на таксономічну чисельність, 60–90% мікробіому ротогорла становлять аеробні бактерії (*Staphylococcus*, *Neisseria*, *Actinobacteria*) та факультативно анаеробні (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*), яким притаманний високий рівень біохімічної та метаболічної активності. Більшість видів перелічених представників є умовно-патогенними (організмами, які постійно живуть в організмі, у навколишньому середовищі і за звичайних умов не викликають захворювань). Проте в разі зниження імунологічної реактивності ці мікроорганізми можуть у значних кількостях накопичуватися в організмі і викликати гнійно-запальні процеси [25].

Представники нормофлори ротогорла виконують широкий спектр захисних і метаболічних функцій. Вони здатні пригнічувати розмноження патогенних та умовно-патогенних бактерій за рахунок вищого біологічного потенціалу, конкуренції за джерело живлення та синтезу ферментів (лізоцим, ацидофілін, бактеріоцини), яким характерна бактерицидна активність щодо патогенних мікроорганізмів.

Важливими функціями мікробіому порожнини рота є сприяння розвитку лімфоїдної тканини, підвищення готовності організму до імунних реакцій, самоочищення ротової порожнини та забезпечення організму амінокислотами та вітамінами, які утворюються в процесі метаболізму. Окрім того, мікробіом є стійким до дії антимікробних компонентів слини та підсилює їхні захисні властивості своєю антагоністичною активністю [18,27].

У ряді досліджень висунуто припущення про існування критичного періоду в ранньому віці дитини, протягом якого мікробіом дихальних шляхів здатний чинити довготривалий вплив на стан здоров'я в майбутньому [3]. Цю думку підтверджено вченими, які запевняють

про збільшення ризику виникнення подальших захворювань при ранньому порушенні мікробіому [12].

Формування імунобіологічних реакцій організму є однією з найважливіших функцій мікробіому. Біологічно активні речовини (модуліни) бактеріального походження стимулюють синтез імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів, збільшують кількість комплементу, підвищують активність лізоциму і стимулюють дозрівання макрофагально-гістіоцитарної системи [21].

Склад мікрофлори ротової порожнини є доволі сталим, але може змінюватися під впливом різноманітних зовнішніх і внутрішніх факторів (гігієнічний стан порожнини рота, характер їжі, застосування лікарських засобів, захворювання слизової оболонки рота та зубів, загальні захворювання організму можуть впливати на склад мікробної флори) [6].

Зміна якісного та кількісного складу мікрофлори ротогорла призводить до дисбіозу [14]. Одне з провідних місць у структурі факторів, що впливають на розвиток дисбіозу, посідають інфекції дихальних шляхів. У дослідженні Ming Gao та співавт. (2021) вивчено зв'язок між мікробіомом ротогорла та інфекцією, викликану SARS-CoV-2, і встановлено, що мікробіом ротогорла пацієнтів із лабораторно підтвердженою коронавірусною інфекцією (COVID-19) характеризується достовірним зменшенням його різноманітності порівняно з контрольною групою. Також склад мікробіому ротогорла достовірно змінюється після зараження SARS-CoV-2: у більшості пацієнтів із підтвердженим COVID-19 превалюють умовно-патогенні бактерії *Leptotrichia*, *Granulicatella*, *Streptococcus*. Проте кількість бактерій роду *Prevotella* знижується порівняно з контрольною групою. Користь грамнегативних бактерій *Prevotella* зумовлена синтезом ними мікробного метаболіту (бутират), що володіє протизапальним ефектом. У хворих, які одужали, виявлено збільшення кількості бактерій, що продукують бутират, та зменшення числа умовно-патогенних *Leptotrichia*. Автори стверджують, що збільшення кількості бактерій, які продукують бутират, може сприяти відновленню слизового бар'єра кишечника та нормалізації стану після COVID-19. Також дослідники припускають, що надмірне зростання умовно-патогенних мікроорганізмів може призводити до прогресування COVID-19, викликаючи розвиток вторинних інфекцій у пацієнта [11].

Інше дослідження вказує на переважання таких умовно-патогенних бактерій, як *Prevotella* та *Veillonella spp.* у хворих на пневмонію, спричинену COVID-19, у ротовій порожнині. У пацієнтів із COVID-19 без пневмонії преважують непатогенні *Streptococcus spp.*, зокрема *Streptococcus Salivarius*, що є типовим представником нормального мікробіому ротової порожнини. Цей вид бактерій належить до групи компенсальних непатогенних стрептококів, які є поширеними представниками мікробіому верхніх дихальних шляхів і зазвичай не становлять небезпеки здоровим людям. Особливість цього стрептокока полягає в здатності ферментувати сахарозу в молочну кислоту, що дає змогу використовувати його як пробіотик проти патогенних видів стрептококів. Встановлено, що присутність у ротовій порожнині *Streptococcus Salivarius* сприяє зниженню ризику виникнення фарингіту та інших інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів [2,25,29].

У пацієнтів із COVID-19, у яких у ротовій порожнині переважають *Prevotella* та *Veillonella spp.*, рівень ІЛ-6 (прозапальний цитокін), що бере участь у «цитокіновій бурі», підвищений. У пацієнтів із COVID-19, у яких переважають *Streptococcus spp.*, рівень ІЛ-6 знаходиться в межах норми [7,15].

В іншому дослідженні визначено вплив вірусу грипу типу А на мікробіом верхніх дихальних шляхів. Щоб оцінити динамічні зміни мікробіому верхніх дихальних шляхів у неінфікованих та інфікованих вірусом грипу людей і щурів, проведено поздовжнє дослідження змивів із ротогорла. Встановлено, що мікробіом неінфікованих людей та щурів має стабільні ознаки нормофлори та найчастіше представлений таксономічними групами *Clostridiales* і *Lactobacillales*. Тоді як інфіковані пацієнти та щурі показують значні зміни та збіднення складу бактеріальної флори ротогорла. В інфікованих вірусом грипу пацієнтів і тварин виявлено збільшення бактерій ряду *Pseudomonadales*, що корелює з клінічною картиною гострого захворювання та піковими титрами вірусу. Наступними за поширеністю є *Actinobacteria* та *Firmicutes*. Через 14 днів після інфікування дисбіоз верхніх дихальних шляхів у реконвалесцентів повністю відновлюється до нормофлори, що свідчить про динамічну модуляцію структури мікробіому, яка корелює з реплікацією вірусу та патогенезом захворювання [17].

Численні літературні джерела повідомляють також про кореляцію між дисбіозом порожнини

рота і розвитком таких легеневих захворювань, як хронічні обструктивні захворювання легень, пневмонії та рак легень, припускаючи можливу роль мікрофлори ротогорла в патогенезі респіраторної патології. За твердженнями авторів, чільне місце в етіології вищезазначених станів посідають запальні зміни періодонта, які виникають через порушення мікробіому [1,5,22,28]. Наприклад, у метааналізі із залученням 321420 учасників виявлено достовірний зв'язок періодонтиту з розвитком раку легень (відношення ризику = 1,24; 95% ДІ: 1,13–1,36) [28].

Основою для імунологічних, захисних реакцій людини є взаємодія макро- та мікроорганізму, одним із представників яких є паличкоподібна спороутворююча бактерія роду *Bacillus spp.* Це грампозитивна аеробна ґрунтова бактерія, яка є продуцентом деяких поліпептидних антибіотиків, а також ферментів амілази та протеази [9].

Завдяки адаптивним можливостям бактерії *Bacillus spp.* значно поширені в навколишньому середовищі: у воді, повітрі, харчових продуктах, що зумовлює постійне надходження бацил до організму людини. Унікальні властивості бактерій визначають широку сферу їхнього застосування. Зокрема, *Bacillus subtilis*, відома як сінна паличка, є основою багатьох фармацевтичних засобів, харчових добавок, використовується у ветеринарії, медицині, сільському господарстві та інших галузях. Механізм дії бактерій *Bacillus spp.* полягає в здатності виробляти антибіотико-подібні речовини та ферменти, посилювати захисні сили організму в боротьбі зі збудниками та стимулювати нормальне зростання мікрофлори кишечника. Також є вираженою імуномодулюючою дією, що полягає в активації макрофагів, посиленні бар'єрної функції кишечника, активації Т- і В-лімфоцитів [13,23].

Зважаючи на виражену антибактеріальну, противірусну та імуномодулюючу дію, *Bacillus spp.* входять до складу деяких пробіотиків. На сьогодні до складу пробіотиків входять найбільш досліджені штами *Bacillus spp.*: *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus amyloliquefaciens*. Комбінації цих штамів застосовуються для профілактики та лікування кишкових інфекцій, порушень мікрофлори кишечника, а також для відновлення мікробіому ротогорла.

Одним із представників пробіотиків, до складу яких входять *Bacillus spp.*, є профілактично-гігієнічний засіб «Біоплазмекс спрей для горла».

Таблиця 1

Віково-статеві характеристики дітей із груп дослідження, абс. (%)

Критерій	Основна група	Контрольна група	P
<i>Вік</i>			
Від 3 до 6 років	10 (33,3)	12 (40,0)	p=0,71
Від 6 до 9 років	8 (26,7)	8 (26,7)	p=1,00
Від 9 до 12 років	8 (26,7)	6 (20,0)	p=0,67
Від 12 років	4 (13,3)	4 (13,3)	p=1,00
<i>Стать</i>			
Хлопчики	18 (60,0)	14 (46,7)	p=0,47
Дівчата	12 (40,0)	16 (53,3)	p=0,47

Бактерії роду *Bacillus spp.*, що входять до складу вищезазначеного пробіотика, допомагають відновити баланс мікрофлори ротової порожнини і верхніх дихальних шляхів, продукують речовини з антибіотичними властивостями, які діють на патогенні мікроорганізми, а також ферменти – амілази і протеази, здатні розчиняти чужорідні білки. Стимулюють синтез ендogenous інтерферону та поліпшують функцію бар'єра колонізаційної резистентності щодо патогенних вірусів і бактерій. У дослідженнях *in vitro* показано, що бактерії виду *Bacillus spp.* виділяють речовини, які впливають на різні види вірусів (риновіруси, віруси поліомієліту I типу, *ECHO 3* і *ECHO 6*, аденовіруси, коронавіруси), гриби роду *Candida* та бактерії *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *E. coli*, *Sh. sonnei*, *Sh. flexneri* та *St. pneumonia* [20,24].

Сполуки, що виділяють *Bacillus spp.*, знижують ризик інфікування, прояви запалення, сприяють відновленню пошкоджених клітин епітелію, а отже, нормалізують стан слизової оболонки при запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів [24].

**Мета** дослідження – вивчити результати застосування бактерій роду *Bacillus spp.* у вигляді спрею («Біоплазмекс спрей для горла») у лікуванні дітей з гострим тонзилофарингітом.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено відкрите рандомізоване, контрольоване, постреєстраційне дослідження. До дослідження залучено 60 дітей віком 3–17 років із діагнозом гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), гострого тонзилофарингіту, які проходили лікування в клініці дитячих інфекцій Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ.

Дітей поділено на дві групи – основну та контрольну. Контрольну групу становили 30 дітей, які отримували лікування відповідно до локального протоколу діагностики й лікування ГРВІ та грипу, а основну – 30 дітей, які отримували додатково до протокольного лікування профілактично-гігієнічний засіб «Біоплазмекс спрей для горла».

Засіб містить у складі бактеріальний компонент (*Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus megaterium*) –  $1 \times 10^6$  КУО/мл та комплекс ферментів бактерій роду *Bacillus*. Діти застосовували цей засіб згідно з інструкцією до застосування по 2–3 впорскування 3–4 рази на добу. Бактеріальну етіологію тонзилофарингітів виключено за допомогою діагностичної шкали МакАйзека. До дослідження залучено дітей з гострими вірусними тонзилофарингітами, що мали 0–2 бали за цією шкалою [4].

Застосовано статистичні методи дослідження, аналітичні, метод емпіричного дослідження (зокрема, порівняння клінічних показників основної та контрольної груп). Для проведення статистичних розрахунків використано статистичний пакет «Statistical software EZR v. 1.54», застосовуючи методи описової статистики. Визначено медіану (M) і стандартне відхилення (SD). Достовірність різниці між непараметричними показниками визначено за допомогою критерію Хі-квадрат. Достовірною прийнято різницю при значенні похибки  $p < 0,05$ .

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків та дітей.

### Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці 1 наведено віково-статеві показники груп дослідження. За віком і статтю дітей між основною та контрольною групами суттєвої різниці не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Основні клінічні показники дітей на момент госпіталізації наведено в таблиці 2.

Виразність симптомів у пацієнтів основної та контрольної груп оцінено в 1, 2, 3, 4, 5-ту добу спостереження. Оцінку проведено за вербальною шкалою в балах:

Таблиця 2

Основні клінічні показники дітей на момент госпіталізації

Клінічний критерій	Основна група	Контрольна група	P
Лихоманка, °C (M±SD)	38,9±0,31	39,1±0,2	p=0,98
Лихоманка, абс. (%)	30 (100)	30 (100)	p=1,00
Головний біль, абс. (%)	24 (80,0)	26 (86,7)	p=0,63
Запалення слизової оболонки ротогорла, абс. (%)	30 (100)	30 (100)	p=1,00
Біль у горлі, абс. (%)	30 (100)	30 (100)	p=1,00
Млявість, сонливість, абс. (%)	28 (93,3)	30 (100)	p=0,31
Закладеність носа, абс. (%)	18 (60,0)	14 (46,7)	p=0,47
Кашель, абс. (%)	20 (66,7)	24 (80,0)	p=0,41

Таблиця 3

Динаміка симптомів гострої респіраторної вірусної інфекції при різних методах лікування (M±SD)

Показник	Доба спостереження				
	1	2	3	4	5
<b>Основна група</b>					
Лихоманка	3,24±0,67	1,98±1,00	1,35±0,95	0,77±0,85	0,51±0,50
Головний біль	2,81±1,84	1,93±0,77	1,30±0,78	1,30±0,78	0,90±0,77
Кашель	2,72±0,43	2,47±0,63	1,73±0,67	0,92±0,60	0,87±0,63
Закладеність носа	2,28±0,81	2,03±0,94	0,78±0,77	0,51±0,53	0,16±0,51
Млявість, сонливість	2,94±0,27	1,84±0,86	0,96±0,63	0,38±0,35	0,03±0,12
Біль у горлі	2,53±0,59	1,92±1,12	0,77±0,53	0,22±0,22	0,04±0,17
Запалення слизової оболонки ротогорла	2,78±0,66	2,09±0,71	1,38±0,73	0,87±0,56	0,71±0,34
<b>Контрольна група</b>					
Лихоманка	3,31±0,66	1,94±0,88	1,64±0,64	0,89±0,75	0,62±0,61
Головний біль	2,78±1,05	1,97±1,08	1,36±0,92	1,38±0,43	1,06±0,84
Кашель	2,83±0,73	2,34±0,97	1,73±0,79	1,04±0,66	0,82±0,67
Закладеність носа	2,29±0,86	2,12±0,98	0,87±0,69	0,54±0,68	0,14±0,46
Млявість, сонливість	2,82±0,86	1,84±0,84	0,94±0,58	0,42±0,73	0,05±0,28
Біль у горлі	2,68±0,85	2,32±0,54	0,98±0,55	0,24±0,53	0,06±0,18
Запалення слизової оболонки ротогорла	2,96±0,84	2,54±0,76	1,75±0,63	1,32±0,48	0,96±0,27

– температура тіла: 0 – нормальна, 1 – від 37°C до 38°C, 2 – від 38°C до 39°C, 3 – понад 39°C;

– кашель: 0 – відсутній, 1 – незначний, 2 – помірний, 3 – сильний;

– закладеність носа: 0 – вільне носове дихання, 1 – незначно утруднене носове дихання, 2 – помірно порушене носове дихання, помірні виділення з носових ходів, 3 – виражена закладеність носа, дихання ротом, рясні виділення;

– в'ялість, млявість, сонливість: 0 – поведінка звичайна, 1 – незначно підвищена втомлюваність, 2 – спонтанна активність знижена, сонливість підвищена, 3 – більшість часу дитина проводить у ліжку, спить;

– біль у горлі: 0 – відсутня, 1 – незначне дряпання в горлі, 2 – біль при ковтанні, 3 – виразний біль, утруднене ковтання;

– запалення слизової оболонки ротогорла: 0 – стінки зіву рожеві, вологі, 1 – незначна гіперемія дужок м'якого піднебіння, 2 – яскрава гіперемія стінок зіву, 3 – яскрава гіперемія

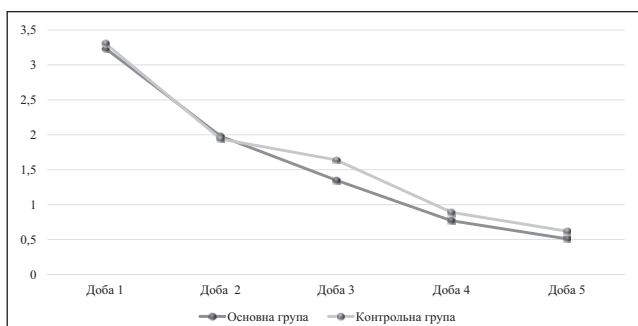
зіву, задньої стінки глотки, зернистість задньої стінки глотки.

У таблиці 3 і на рисунках 1–3 наведено бали оцінки клінічних симптомів у хворих основної та контрольної груп у 1, 2, 3, 4, 5-ту добу лікування для вираження динаміки симптомів при різних методах лікування.

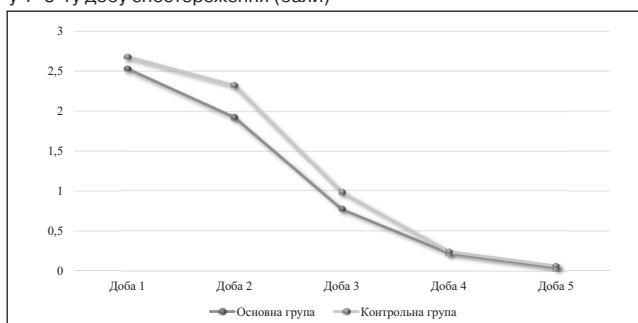
На рисунках 1–3 наведено динаміку виразності найбільш значущих симптомів у дітей основної та контрольної груп. За результатами аналізу динаміки лихоманки (рис. 1), у перші дві доби не спостерігалося різниці між основною та контрольною групами, а з 3-ї доби частота лихоманки в основній групі (1,35±0,95 бала) була нижчою, ніж у контрольній (1,64±0,64 бала).

Для болю в горлі (рис. 2) та запалення слизової оболонки ротогорла (рис. 3) відмічалася тенденція до нижчих показників в основній групі порівняно з контрольною з 2-ї доби спостереження.

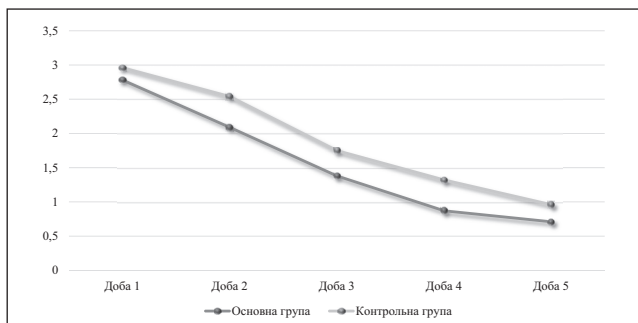
Результати проведеного пілотного спостереження свідчать про позитивний вплив препарату «Біоплазмікс спрей для горла» на перебіг



**Рис. 1.** Динаміка лихоманки в пацієнтів основної та контрольної груп у 1–5-ту добу спостереження (бали)



**Рис. 2.** Динаміка болю в горлі в пацієнтів основної та контрольної груп у 1–5-ту добу спостереження (бали)



**Рис. 3.** Динаміка запалення слизової оболонки ротогортла в пацієнтів основної та контрольної груп у 1–5-ту добу спостереження (бали)

гострого вірусного тонзилофарингіту в дітей. Цей вплив проявлявся скороченням термінів нормалізації основних клінічних симптомів, таких як лихоманка, біль у горлі та запалення слизової оболонки ротогортла. Слід зазначити, що впродовж періоду спостереження у хворих, які застосовували засіб «Біоплазмкс спрей для горла», не зареєстровано побічних реакцій, що підтверджує високий профіль безпечності препарату і свідчить про його гарну переносимість.

Дані щодо аналогічних досліджень впливу бактерії виду *Bacillus spp.* на перебіг респіраторних захворювань у дітей є досить обмеженими, проте наші результати корелюють зі схожим рандомізованим дослідженням користі пробіотичного штаму *Bacillus subtilis* серед людей похилого віку. Дослідники поставили за мету оцінити вплив *Bacillus subtilis* на імунну систему людей похилого віку та їхню стійкість до інфекційних захворювань. Аналіз показав статистич-

но значуще зменшення тривалості зареєстрованих клінічних симптомів у пацієнтів основної групи, які застосовували пробіотичні бактерії, та зниження частоти респіраторних інфекцій у когорті порівняно з контрольною групою [19].

Позитивний ефект застосування бактерій виду *Bacillus spp.* підтверджується й експериментальними дослідженнями. Зокрема, вивчення противірусного потенціалу бактерій виду *Bacillus spp.* показало високу пробіотичну активність у захисті тварин при ГРВІ. Для прикладу, дослідження, проведені на мишах, заражених вірусом грипу та респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), показали, що в легенях тварин, заражених RSV, яким вводили пробіотичні бактерії виду *Bacillus spp.*, спостерігалось 4–5-кратне зниження вірусного навантаження порівняно з мишами контрольної групи [13]. В іншому дослідженні противірусний ефект *Bacillus spp.* доведено *in vitro* та *in vivo*. Науковці синтезували пептид Р18 зі штаму *Bacillus spp.* та вивчали дію пептиду на вірус грипу. Спостерігалось повне інгібування реплікації вірусу грипу *in vitro* при концентраціях пептиду Р18 від 12,5 мкг/мл до 100 мкг/мл. При дослідженні *in vivo* значна ефективність пептиду Р18 спостерігалась у тварин, які після інюкуляції вірусу грипу отримували лікування пробіотичним штамом бактерій *Bacillus spp.* Одноразове пероральне застосування пептиду Р18 захищало 80% мишей, виживаність після лікування озельтамівіру становила 70%. Миші, що отримували озельтамівір, мали значно нижчий титр вірусу в легенях порівняно з тими, що застосовували пептид Р18. Однак в елімінації вірусу виявився ефективніший пептид, синтезований з *Bacillus spp.*, порівняно з озельтамівіром. Зважаючи на результати, автори прирівняли захисний ефект *Bacillus spp.* у мишей з ефективністю озельтамівіру [26].

Окрім того, антагоністичний та пробіотичний ефект бактерій підтверджено проти стафілококів у хворих на фарингіт та інші захворювання ротогортла і в дослідженні культивування пробіотичних бактерій з патогенним штамом стрептококів [8,16].

Вчені вирощували культури *Bacillus subtilis* та *Streptococcus mutans* для вивчення їхньої взаємодії та підтвердження пробіотичного потенціалу *Bacillus spp.* Клітини *Streptococcus mutans* культивували з *Bacillus subtilis* та в агарі, доповненому різними концентраціями сор-

біту або маніту, та порівнювали з аналогічною суспензією без додавання пробіотичних бактерій *Bacillus spp.* Науковці виявили здатність клітин *Bacillus subtilis* зменшувати утворення біоплівки *Streptococcus mutans* у присутності цукрових спиртів — сорбіту та маніту. Результати дослідження вказують на перевагу бактерій *Bacillus spp.* у використанні цукрових спиртів, що може пояснити значне пригнічення утворення біоплівки *Streptococcus mutans* під час їхнього спільного культивування з клітинами *Bacillus subtilis*. У сукупності ці результати підтверджують пробіотичний потенціал бактерій *Bacillus spp.*, підкреслюючи його метаболічну перевагу над людськими патогенами, такими як *Streptococcus* [8].

В іншій роботі з бактерій *Bacillus subtilis* виділено фермент  $\alpha$ -амілаза, доведений як антибіоплівковий агент проти *Staphylococcus aureus*. Спектрофотометричні та мікроскопічні дослідження показали потенціал  $\alpha$ -амілази в інгібуванні утворення біоплівки у *Staphylococcus aureus*. Фермент викликав інгібування біоплівки на рівні 51,81–73,07%. Окрім інгібування, фермент також був ефективним у деградації попередньо сформованої зрілої біоплівки шляхом руйнування екзополісахариду [16].

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Awano S, Ansai T, Takata Y, Soh I, Akifusa S, Hamasaki T et al. (2008). Oral Health and Mortality Risk from Pneumonia in the Elderly. *J. Dent Res.* 87: 334–339. doi: 10.1177/154405910808700418.
- Babina K, Salikhova D, Polyakova M, Svitich O, Samoylikov R, Ahmad El-Abed S, Zaytsev A, Novozhilova N. (2022). The Effect of Oral Probiotics (*Streptococcus Salivarius* k12) on the Salivary Level of Secretory Immunoglobulin A, Salivation Rate, and Oral Biofilm: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 14 (5): 1124. doi: 10.3390/nu14051124.
- Bosch AA, Levin E, van Houten MA. (2016). Development of upper respiratory tract microbiota in infancy is affected by mode of delivery. *EBioMedicine.* 9: 336–345.
- Centor RM, Mclsaac W. (2022). Centor Score (Modified/Mclsaac) for Strep Pharyngitis. URL: <https://www.mdcalc.com/calc/104/centor-score-modified-mclsaac-strep-pharyngitis>.
- Chrysanthakopoulos NA. (2016). Correlation between Periodontal Disease Indices and Lung Cancer in Greek Adults: a Case — Control Study. *Exp. Onc.* 38 (1): 49–53. doi: 10.31768/2312-8852.2016.38(1):49-53.
- Deo PN, Deshmukh R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *Journal of oral and maxillofacial pathology.* 23 (1): 122.
- Di Pierro F. (2020). A possible probiotic (*S. salivarius* K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SARS-CoV-2. *Minerva Med.* 111 (3): 281–283. doi: 10.23736/S0026-4806.20.06570-2.
- Duanis—Assaf D, Steinberg D, Shemesh M. (2020). Efficiency of *Bacillus subtilis* metabolism of sugar alcohols governs its probiotic effect against cariogenic *Streptococcus mutans*, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology.* 48: 1. doi: 10.1080/21691401.2020.1822855.
- Earl AM, Losick R, Kolter R. (2008). Ecology and genomics of *Bacillus subtilis*. *Trends Microbiol.* 16: 269–275.
- Gajdhar SK, Gajdhar S, Wali O. (2019). Diversity of oral microflora in oral and systemic diseases: A brief review. *International Journal of Medical Research & Health Sciences.* 8 (6): 12–16.
- Gao M, Wang H, Luo H, Sun Y, Wang L, Ding S et al. (2021). Characterization of the Human Oropharyngeal Microbiomes in SARS-CoV-2 Infection and Recovery Patients. *Adv. Sci.* 8: 2102785. <https://doi.org/10.1002/adv.202102785>.
- George S, Aguilera X, Gallardo P, Farfán M, Lucero Y, Torres JP, Vidal R, O’Ryan M. (2022). Bacterial Gut Microbiota and Infections During Early Childhood. *Front Microbiol.* 793050. doi: 10.3389/fmicb.2021.793050.
- Hong JE, Kye YC, Park SM et al. (2019). Alveolar Macrophages Treated With *Bacillus subtilis* Spore Protect Mice Infected With Respiratory Syncytial Virus A2. *Front. Microbiol. Sec. Virology.* <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.0044>.

## Висновки

Виявлено позитивний вплив застосування бактерій роду *Bacillus spp.* у вигляді спрею («Біоплазмікс спрей для горла») на мікробіом ротогорла в дітей з гострим тонзилофарингітом.

Аналіз динаміки лихоманки в основній групі показав кращі порівняно з контрольною показники зниження температури ( $1,35 \pm 0,95$  бала проти  $1,64 \pm 0,64$  бала) з 3-ї доби спостереження. Для болю в горлі ( $1,92 \pm 1,12$  бала проти  $2,32 \pm 0,54$  бала) та запалення слизової оболонки ротогорла ( $2,09 \pm 0,71$  бала проти  $2,54 \pm 0,76$  бала) також відмічалася тенденція до нижчих показників в основній групі порівняно з контрольною з 2-ї доби спостереження.

Проведене нами дослідження показало, що застосування пробіотичних бактерій *Bacillus spp.* («Біоплазмікс спрей для горла») сприяє зниженню вірусного навантаження та елімінації патогена, руйнуванню бактеріальних біоплівок, антагоністичному витісненню бактерій, зокрема стафілокока, полегшує перебіг ГРВІ та прискорює одужання пацієнтів і без розвитку бактеріальних ускладнень.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

14. Hooks KB, O'Malley MA. (2017). Dysbiosis and Its Discontents. *mBio*. 8(5): e01492-17. doi: 10.1128/mBio.01492-17.
15. Iebba V, Zanotta N, Campisciano G et al. (2021). Profiling of Oral Microbiota and Cytokines in COVID-19 Patients. *Front Microbiol*. 30; 12: 671813. doi: 10.3389/fmicb.2021.671813.
16. Kalpana BJ, Aarthy S, Pandian SK. (2012). Antibiofilm activity of  $\alpha$ -amylase from *Bacillus subtilis* S8-18 against biofilm forming human bacterial pathogens. *Appl Biochem Biotechnol*. 167 (6): 1778–1794. doi: 10.1007/s12010-011-9526-2.
17. Kaul D, Rathnasinghe R, Ferres M, Tan G et al. (2019, May 17). Microbiome disturbance and resilience dynamics of the upper respiratory tract in response to influenza A virus infection in analog hosts. *Biorxiv*. doi: <http://dx.doi.org/10.1101/325324>.
18. Kovalenko NI та ін. (2021). Normalna mikroflora ta mikroflora pry patolohichnykh protsesakh porozhnyny rota. Metod. vказ. dlia studentiv II–III kursiv za spetsialnostiamy «Medytsyna», «Pediatriia», «Stomatolohiia» osvितno-kvalifikatsiinoho rivnia «Mahistr». Uporiad. N.I. Kovalenko. Kharkiv: KhNMU: 52. [Коваленко Ні та ін. (2021). Нормальна мікрофлора та мікрофлора при патологічних процесах порожнини рота. Метод. вказ. для студентів II–III курсів за спеціальностями «Медицина», «Педіатрія», «Стоматологія» освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр». Упоряд. Н.І. Коваленко. Харків: ХНМУ: 52].
19. Lefevre M, Racedo SM, Ripert G et al. (2015). Probiotic strain *Bacillus subtilis* CU1 stimulates immune system of elderly during common infectious disease period: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Immun Ageing*. 12: 24. doi: 10.1186/s12979-015-0051-y.
20. Nikolaienko V. (2017). Ymmunomodulyruyushchye svoystva probiotykov na osnove *Bacillus subtilis*: perspektivy klinycheskoho pryumenenya. *Zdorov'ia dytyny*. 12; 2. [Николаєнко В. (2017). Імуномодулюючі властивості пробіотиків на основі *Bacillus subtilis*: перспективи клінічного застосування. *Здоров'я дитини*. 12; 2].
21. Peterson CT, Sharma V, Elmen L, Peterson SN. (2015). Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clinical & Experimental Immunology*. 179(3): 363–377.
22. Qian Y, Yuan W, Mei N, Wu J, Xu Q, Lu H, Wang X. (2020). Periodontitis increases the risk of respiratory disease mortality in older patients. *Exp Gerontol*. 133: 110878. doi: 10.1016/j.exger.2020.110878.
23. Ramlucken U, Laloo R, Roets Y, Moonsamy G, van Rensburg CJ, Thantsha MS. (2020). Advantages of *Bacillus*-based probiotics in poultry production. *Livest Sci*. 241: 104215. doi: 10.1016/j.livsci.2020.104215.
24. Savustianenko AV. (2016). Mekhanyzmi deistviya probiotykov na osnove *Bacillus subtilis*. *Aktualna infektolohiia*. 2: 35–44. [Савустяненко АВ. (2016). Механізми дії пробіотиків на основі *Bacillus subtilis*. *Актуальна інфектологія*. 2: 35–44].
25. Shyrobokov VP та інш. (2021). Medychna mikrobiolohiia, virusolohiia ta imunolohiia. Pidruchnyk dlia stud. vyshchykh med. navch. zakladiv. Za red. Shyrobokova V.P. 3-tie vyd., onovl. ta dopov. Vinnytsia: Nova Knyha: 333–354. ISBN 978-966-382-874-9. [Широбоков В.П. та інш. (2021). Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія. Підручник для студ. вищих мед. навч. закладів. За ред. Широбокова В.П. 3-тє вид., оновл. та допов. Вінниця: Нова Книга: 333–354. ISBN 978-966-382-874-9].
26. Starosila D, Rybalko S, Varbanetz L, Ivanskaya N, Sorokulova I. (2017). Anti-influenza Activity of a *Bacillus subtilis* Probiotic Strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 61: 7.
27. Sydorчук ЛІ, Міхєєв АО, Гаврилюк ОІ, Дзхуріак ВС, Сидорчук ІІ. (2022). Osoblyvosti destabilizatsii mikrobioma porozhnyny rota za lakunarnoi anhiny v ditei. *Visnyk stomatolohii*: 43; 1: 118. [Сидорчук ЛІ, Міхєєв АО, Гаврилюк ОІ, Дзхуріак ВС, Сидорчук ІІ. (2022). Особливості дестабілізації мікробіому порожнини рота за лакунарної ангіни в дітей. *Вісник стоматології*: 43; 1: 118].
28. Zeng XT, Xia LY, Zhang YG, Li S, Leng WD, Kwong JS. (2016). Periodontal Disease and Incident Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Periodontol*. 87 (10): 1158–1164. doi: 10.1902/jop.2016.150597.
29. Zupancic K, Kriksic V, Kovacevic I, Kovacevic D. (2017). Influence of Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on Ear and Oral Cavity Health in Humans: Systematic Review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 9 (2): 102–110. doi: 10.1007/s12602-017-9261-2.

#### Відомості про авторів:

**Крамарьов Сергій Олександрович** — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>.

**Серякова Ірина Юрївна** — асистент каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>.

**Євтушенко Віталій Вячеславович** — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>.

Стаття надійшла до редакції 04.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.