

УДК 616.31+616.314-08

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.2.19>**В.І. Фесенко,**

кандидат медичних наук, доцент,  
Дніпровський державний медичний університет  
вул. Володимира Вернадського, 9,  
м. Дніпро, Україна, індекс 49044

**О.А. Глазунов,**

доктор медичних наук, професор,  
Дніпровський державний медичний університет  
вул. Володимира Вернадського, 9,  
м. Дніпро, Україна, індекс 49044

**А.О. Глазунов,**

кандидат медичних наук,  
Криворізький фаховий медичний коледж  
вул. Медична, 14, м. Кривий Ріг, Україна, індекс 50000

## УЧАСТЬ БАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ КАНДИДОЗНОГО УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Резюме.** В огляді літературних джерел представлені дані щодо сучасних поглядів на використання бактеріальних препаратів (пробіотики, пребіотики та синбіотики) при лікуванні грибової інфекції ротової порожнини.

**Метою** цього огляду було зібрати різні дослідження, зосереджені на механізмі дії пробіотичних штамів на *Candida sp.* та обговорити їх вплив на профілактику загострень та рецидиву кандидозу.

Пробіотики застосовують при різних захворюваннях, що супроводжуються порушенням балансу в біотопах організму. Сучасні про біотичні препарати володіють кислото- та антибіотикостійкістю, підходять для використання в різних вікових групах при захворюваннях, які спричиняються мікотичною інфекцією. Як представники нормальної мікрофлори, пробіотичні штами (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*) впливають на такі функції, як підтримка колонізаційної резистентності, продукція метаболітів для макроорганізму, регуляція місцевої та адаптивної імунної відповіді. Серед властивостей пробіотиків є проти-грибкова дія за рахунок сумісної агрегації, зміни рН ротової порожнини з утворенням молочної кислоти та інших органічних кислот, які інгібують вірулентність клітин *Candida* та продукцію  $H_2O_2$ , що дає змогу їх використання при кандидозному ураженні СО.

Результатами дослідження встановлено, що кишкова паличка *Escherichia coli* (штам MG1655) знищує *Candida albicans* (штам SC5314) *in vitro*. Було виявлено, що *Escherichia coli* продукує розчинний фактор, який вбиває *Candida albicans*, дія якого, у свою чергу, є залежною від концентрації магнію в крові

**Висновки.** Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення протигрибової активності бактеріальних препаратів у хворих з інфекцією ротової порожнини, обумовленою грибами роду *Candida*. Подальше вивчення їх властивостей дозволить розширити діапазон використання пробіотиків.

**Ключові слова:** кандидоз, пробіотики, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, лікування.

**V. I. Fesenko**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,  
Dnipro State Medical University  
9 Volodymyr Vernadskyi street, Dnipro, Ukraine,  
postal code 49044

**O. A. Glazunov**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Dnipro State Medical University  
9 Volodymyr Vernadskyi street, Dnipro, Ukraine,  
postal code 49044

**A. O. Glazunov**

Candidate of Medical Sciences  
Kryvyi Rih Professional Medical College  
14 Medichna street, Kryvyi Rih, Ukraine,  
postal code 50000

## THE PARTICIPATION OF BACTERIAL PREPARATION IN THE COMPLEX TREATMENT OF CANDIDAL LESIONS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ORAL CAVITY (LITERATURE REVIEW)

**Summary.** The review of literary sources presents data on modern views on the use of bacterial preparations (probiotics, prebiotics and synbiotics) in the treatment of oral fungal infection.

The objective of this review was to collect various studies focused on the action mechanism of probiotic strains on *Candida sp.* and discuss their impact on the prevention of exacerbations and recurrence of candidiasis.

Probiotics are used against various diseases accompanied by the disbalance in the body biotopes. Modern probiotic products are acid- and antibiotic-resistant, suitable for various age groups in case of diseases caused by mycotic infection. As representatives of indigenous flora, probiotic strains (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*) affect such functions as maintenance of colonization resistance, production of metabolites for the macroorganism, regulation of local and adaptive immune response. Among the properties of probiotics, there is an antifungal effect due to compatible aggregation, a change in the oral pH with the formation of lactic acid and other organic acids inhibiting the virulence of *Candida* cells and the  $H_2O_2$  production making it possible to use them in case of CO candidal lesion.

The results of the study showed that *Escherichia coli* (strain MG1655) destroys *Candida albicans* (strain SC5314) *in vitro*.

*vitro*. *Escherichia coli* has been found to produce a soluble factor that kills *Candida albicans*, the action of which, in turn, depends on the concentration of magnesium in the blood.

**Conclusions.** The obtained results substantiate the expediency of further study of the antifungal activity of bacterial preparations in patients with oral cavity infection caused by *Candida* fungi. Further study of their properties will allow to expand the range of use of probiotics.

**Key words:** candidiasis, probiotics, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., treatment.

Аналіз захворюваності на грибову інфекцію, довів поширення, як поверхневих так і глибоких її форм, що пов'язано з розвитком стійкості до протигрибкових засобів; зі збільшенням груп населення високого ризику – людей з ослабленим імунітетом. Найбільш поширені захворювання, які спричиняються мікотичною інфекцією, у людей різних вікових груп, обумовлені грибами роду *Candida*, що складає близько 70% випадків [24, 29].

Найпоширеніша опортуністична грибова інфекція, яка зазвичай вражає слизову оболонку (СО) рота, обумовлена грибами *Candida* та складає до 20% у структурі всіх уражень ротової порожнини [33].

За останні роки відбулися зміни в еволюції, прогнозі, діагностиці та лікуванні грибових захворювань.

Вітчизняні та закордонні вчені констатують, що головним та стратегічним направленням терапії грибового ураження є відновлення нормального біоценозу ШКТ (шлунково-кишкового тракту), зокрема і ротової порожнини, з використанням бактеріальних препаратів. Такі лікарські засоби розглядаються, як мікрофабрики біологічно активних речовин, які можна розміщувати в необхідних для лікарів місцях: безпосередньо на місці патологічного процесу, або ж призначати перорально для досягнення точки прикладення [5, 10, 15, 27].

Бактеріальні препарати, що використовуються в клінічній практиці, умовно поділяють на: монокультури нормальної мікрофлори кишечника, препарати на основі облігатної, факультативної, транзиторної флори; самозлімінючі антагоністи: пробіотики на основі транзиторних мікроорганізмів, що не властиві нормофлорі людини; комбіновані (синбіотики–пробіотики + пребіотики); препарати на основі рекомбінантних генно-інженерних штамів; монокультури нормальної мікрофлори кишечника + вітаміни; мультипробіотики на основі «живих» мутуалістичних симбіозів фізіологічних сахаролітичних бактерій [6, 15].

В рекомендаціях Всесвітньої гастроентерологічної організації (World Gastroenterology Organisation) наголошено на доцільності застосування пробіотиків, класичних бактеріальних препаратів, які є новим стратегічним доповненням терапевтичного лікування, ефективність якого здійснюється за рахунок впливу на модуляцію мікробіоти ШКТ та її взаємодію з імунною відповіддю, на перебіг гострого чи хронічного процесу з запобіганням рецидиву захворювання [5, 6, 15, 21].

Пробіотики визначаються як «живі мікроорганізми», які при введенні в достатній кількості приносять користь здоров'ю організму людини. До складу пробіотичних лікарських засобів, входять ослаблені (ліофілізовані) живі штами нормальної мікрофлори кишечника *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Saccharomyces* spp., *Vacillus* spp. та *Escherichia* spp. [15].

Серед властивостей пробіотиків є протигрибова дія за рахунок сумісної агрегації, зміни рН ротової порожнини з утворенням молочної кислоти та інших органічних кислот, які інгібують вірулентність клітин *Candida* та продукцію  $H_2O_2$ , що дає змогу їх використання при кандидозному ураженні СО [20]. Деякі штами *Lactobacillus* (*rhamnosus* GR-1 та *reuteri* RC-14) моделюють вірулентність *Candida glabrata* за допомогою повного інгібування грибових біоплівки [14]. Слід зазначити, що механізм протигрибової дії пробіотиків до кінця не з'ясований [21], хоча в дослідженнях *in vitro* та *in vivo*, показано, що ці бактеріальні препарати можуть конкурувати з *Candida* spp. інфекцією через різні синергетичні механізми дії [27].

Профілактичні та терапевтичні ефекти корисних бактерій, пов'язанні з метаболічними функціями, такі як ферментація волокон, що не перетравлюються, толерантність до лактози, виробництво вітамінів, зниження рівня холестерину. Крім того вони володіють антимікробною активністю відносно патогенів, антиоксидантною дією та підвищують бар'єрну функцію кишечника та інше [27]. Коменсальні бактерії сприяють імунній модуляції (стимуляції продукції імуноглобуліна А (IgA), підвищують продукцію протизапальних цитокінів та індують виробництво регуляторних Т-клітин [17]. Взаємодія компонентів пробіотичних бактерій з імунокомпетентними клітинами господаря прямо або опосередковано веде до пригніченням прозапальних реакцій та активації місцевої та системної протизапальної імунної відповіді за рахунок стимуляції синтезу протизапальних цитокінів, переважно інтерлейкіну 4 та інтерлейкіну 10 [16].

В останні роки в лікарську практику для лікування кандидозного ураження ШКТ рекомендовано пребіотики – препарати, до складу яких входять специфічні субстанції. Вони по своєму складу ідентичні метаболітам облігатної кишечної мікрофлори, або містять харчові речовини (пектин, олігосахариди та інші види харчових волокон), при розщепленні яких мікробною флорою збільшується кількість таких метаболітів. Головним завданням їх є створення необхідного біологічного середовища, яке сприяє адгезії та колонізації на епітелії слизової оболонки нормальної мікрофлори і одночасно створює несприятливі умови для життєдіяльності патогенних мікроорганізмів. Пребіотики, які рідко використовуються в чистому вигляді в основному виготовляють та формують з широким спектром інших функціональних сполук для зберігання та навіть покращення продуктивності, життєздатності та стабільності клітин. До таких компонентів відносяться термо- та криопротектори, пребіотики та інкапсулюючі агенти, або ж інший пробіотичний вид для приготування мультиштамових продуктів. При поєднанні пробіотиків з пребіотиками, які представлені в більшості олігосахаридами, фенольними сполуками чи поліненасиченими жирними кислотами, які слугують селективними поживними речовинами для пробіотиків, багатокомпонентні препарати називаються синбіотиками [23].

Найбільш відомі, та такі, що часто використовуються є покоління бактеріальних препаратів, які вміщують монокультури бактерій – колібактерін, біфідумбактерін, лактобактерін [27].

При лікуванні кандидозного дисбактеріозу ШКТ одержали призначення покоління препаратів, які представлені самоелімінуючими антагоністами. З фізіологічної точки зору, більш ефективно слід призначати спороутворюючі бактерії з пробіотичною дією, наприклад штами *Bacillus spp.*, які володіють властивостями пригнічувати ріст патогенних бактерій [1].

Встановлено, що лікування, *B. clausii* полегшує симптоми афтозного стоматиту та кандидозу ротової порожнини [19,28]. Проведений аналіз оцінки інгібіруючої активності пробіотиків *in vitro* по відношенню орального кандидозу показав, що бактеріальні препарати які вміщують *Bacillus subtilis* володіють значною протигрибковою дією, особливо значного впливу зазнали *Candida albicans* и *Candida parapsilosis* [34].

Представником даної групи є препарат ентерожерміна, представлений суспензією спор *Bacillus clausii*, які присутні в кишечнику та не виявля-

ють патогенної активності. Спори *Bacillus clausii* в кишечнику, трансформуються в вегетативні клітини, як в присутності жовчі, так і в умовах обмеженого доступу кисню. Препарат призначають для лікування і профілактики дисбактеріозу ШКТ різної етіології у дорослих і дітей. *Bacillus clausii* має властивість виживати при проходженні через кисле середовище шлунку і колонізувати кишечник навіть в присутності антибіотиків, що дає можливість застосовувати його під час антибіотикотерапії [19].

При лікуванні кандидозного ураження СОПР призначають бактисубтіл та біоспорин) [3].

Бактисубтіл – зберігає та коригує фізіологічну рівновагу кишкової флори. Спори бактерій, що містяться в препараті, стійкі до дії шлункового соку. Їх проростання у вегетативні форми бактерій відбувається у кишечнику. Вегетативні форми бактерій вивільняють ензими, які розщеплюють вуглеводи, жири, білки.

Вітчизняними вченими був створений біопрепарат – біоспорин, який складається з двох видів спороутворюючих мікроорганізмів *Bacillus subtilis* 3 і *B. Licheniformis* 31. Препарат має високу специфічну активність по відношенню до патогенної та умовно-патогенної флори, у тому числі, *Staph. aureus* і грибів роду *Candida*, і не впливає на представників нормофлори. Біоспорин можна застосовувати самостійно за невеликої кількості золотистих стафілококів і/або грибків у кишечнику. Після закінчення курсу лікування біоспорином бажаним є призначення пробіотичних препаратів, які містять представників нормофлори, насамперед штаму *B. bifidum* (біфідумбактерин, біфідумбактерин форте), оскільки, екзометаболіти цього штаму знижують антилізоцимну активність та здатність до плівкоутворення бактерій і грибків роду *Candida*. Спороутворюючі бактерії, хоч і не мають явної здатності колонізувати СО, адаптуються і вегетують на ній від 1 до 3 діб. Ферменти, що вивільняються при проростанні спор, викликають безпосередній лізис клітинної стінки протей, кишкової палички, патогенного стафілококу та грибів роду *Candida*. Крім того, біоспорин, сприяє стимуляції і регулюванню нормального травлення, поліпшенню всмоктування в ШКТ вітамінів Е, Д і нормалізація продукції вітамінів групи В. Препарат позитивно впливає на імунну систему: активує макрофаги, стимулює реплікацію імуноглобулінів, підсилює вироблення ендogenous інтерферону та лізоциму.

Корекцію змін біотопу при кандидозі ШКТ проводять еубіотиками, які є комбінованими пре-

паратами, що складаються з одного і більше видів пробіотичних мікроорганізмів. Це відомі препарати – біфікол, лінекс.

В даний час мікологи звертають увагу на комплексні бактеріальні препарати – покоління пробіотиків, які містять, крім пробіотичних бактерій, додаткові компоненти для посилення терапевтичного ефекту.

Доведено, що мультикомпонентний синбіотик лактіале має високу антимікробну активність щодо *P. aeruginosa*, *B. subtilis* і *C. albicans*. Лактіале сприяє нормалізації показників імунного статусу, в тому числі, й факторів місцевого імунітету (секреторного імуноглобуліну А та лізоциму) у порівнянні з іншими схемами лікування, це в свою чергу впливає на більш раннє регресування клінічних ознак соматичних захворювань [12].

На вітчизняному фармацевтичному ринку суспензія штаму *B. clausii* UBVC-07 представлена дієтичними добавками лактіале жерміна та лактіале жерміна форте (2×10<sup>9</sup> або 4×10<sup>9</sup> спор *B. clausii* UBVC-07 в одному флаконі 5 мл відповідно).

Представляють інтерес комбіновані засоби лактив – ратіофарм та лактив – ратіофарм acute (Італія) – рекомендовані для застосування при станах, що супроводжуються порушенням дисбалансу кишкової мікрофлори, у тому числі після прийому антибіотиків. Крім лактобактерій та біфідобактерій препарат містить вітаміни групи В у кількості, що забезпечує 1/3 – 2/3 денної потреби.

Результатами дослідження встановлено, що кишкова паличка *Escherichia coli* (штам MG1655) знищує *Candida albicans* (штам SC5314) *in vitro*. Було виявлено, що *Escherichia coli* продукує розчинний фактор, який вбиває *Candida albicans*, дія якого, у свою чергу, є залежною від концентрації магнію в крові [13].

Під час застосування препарату мутафлор (пробіотичний штам *Escherichia coli* Nissle 1917) у дітей віком від 1 до 4 років із діагнозом функціональних гастроінтестинальних розладів на фоні доведеного надмірного росту *Candida albicans* протягом 15 днів в дозі 1 мл суспензії (містить живу бактеріальну культуру в дозі 10<sup>8</sup> КУО), реєстрували терапевтичну активність протигрибового засобу. Після прийому препарату в 90% доведено ефективна редукція супутніх симптомів гастроінтестинальних розладів, нормалізацію біоценозу кишечника при відсутності росту *Candida albicans* у 60% дітей [7].

Клінічно доведено терапевтичну ефективність еубіотика А-бактерин. Бактеріальна та бактеріостатична дія А-бактерину обумовлена його аде-

зивними властивостями, комплексом біологічно активних речовин, що синтезуються аерококами. Препарат має лікувально-профілактичну дію при дисбактеріозах кишечника різної етіології, у тому числі кандидозному.

Вітчизняними пробіотиками останніх поколінь, які створенні за допомогою принципово нової біотехнології є симбітер та апібакт [3, 22]. Ці мультипробіотики є стабільним симбіозом 14–24 штамів найбільш фізіологічних для людини бактерій: лактобактерій, біфідобактерій, *Lactococcus* і *Propionibacterium*, які є основою здорового біоценозу ШКТ. За своїм складом та біологічними властивостями ці препарати значно наближаються до приепітеліальної захисної біоплівки. Симбітер характеризується високою антагоністичною активністю по відношенню до широкого спектру патогенних та умовно-патогенних бактерій, у тому числі дріжджоподібних грибів [9].

Відомо про використання пробіотиків у комплексі санаційних заходів перед ортопедичним лікуванням, зокрема, препарату симбітер-2, що слід визнати оригінальним і перспективним підходом щодо пробіотикотерапії та пробіотикопротекції в стоматологічній практиці. Бактерії які входять до складу препарату мають адгезивні властивості, вітамінно-синтетичний ефект; продукують полісахариди, глікопептиди, антиоксиданти, ензими, викликають деградацію токсинів та алергенів, стимулюють імунітет, інактивують шкідливі ферменти, у тому числі канцерогени, а також за рахунок природної резистентності до більшості сучасних антибіотиків, використовуються під час антибактеріальної терапії.

Мультипробіотик апібакт поєднує в собі фізіологічні властивості бактерій та терапевтичну дію прополісу, який є природним антисептиком, має виражену антибактеріальну, антивірусну, протигрибову дію, а також відомі його імунокорегуючі та антиоксидантні властивості [9].

Українськими вченими створено бактеріальний препарат бактулін [2]. До складу препарату входить біфідобактерії та інουλін – субстрат для їх зростання. Інουλін – полісахарид, фруктозан, при гідролізі якого утворюється фруктоза. Інουλін, крім стимуляції росту та активності біфідо- та лактобактерій, підвищує всмоктування кальцію у товстому кишечнику, тобто знижує ризик остеопорозу, впливає на метаболізм ліпідів, зменшує ризик атеросклеротичних змін у серцево-судинній системі та, можливо, попереджає розвиток ЦД. Бактулін активізує діяльність ШКТ, має антиоксидантну дію.

Викликає інтерес щодо підвищення ефективності лікування кандидозної інфекції бактеріальними препаратами при одночасному використанні їх з антибіотиками. Враховуючи можливість розвитку у хворого на грибово-бактеріальній мікст-інфекції, рекомендують призначення пробіотика подвійної дії – лактофільтрум. За рахунок поліфану (сорбенту лігніну), препарат виявляє високу сорбційну активність, що дозволяє пов'язувати та виводити з травного тракту патогенні бактерії, ендо- та екзотоксини [4].

Іншим компонентом препарату є лактулоза, яка стимулює розвиток біфідо- та лактобактерій, сприяє нормалізації обміну білка, ліпідів, вуглеводів, всмоктування вітамінів, макро- та мікроелементів, а також стимулює неспецифічний імунітет. Використання лактофільтруму при пероральному призначенні антибіотиків дозволяє зберегти кількість лактобактерій в нормі та стримувати зростання *Candida*.

В клінічній стоматології особливої уваги заслуговує пробіотик BioGaia, у складі якого присутній штам *Lactobacillus reuterio*. В клініці та в експерименті встановлено, що штам *Lactobacillus reuterio* є колонізатором кишечника та входить до складу індигенної бактеріальної флори ротової порожнини, впливає на зниження кількості *Candida* на СОПР у людей похилого віку. Даний факт може запропонувати нову стратегію боротьби з орофарингеальним кандидозом [11].

Останнім часом привертають увагу інноваційні пробіотики пробіолог і пробіолог форте, які в своєму складі містять *Lactobacillus acidophilus* LA-5 і *Bifidobacterium lactis* BB-12. За рахунок впливу цих штамів пробіотичних мікроорганізмів знижується адгезія патогенних мікроорганізмів до епітелію кишечника, підвищується продукція протизапального цитокіну інтерлейкіну 10, що сприяє розвитку гуморальній складовій імунної відповіді. В дослідженнях було встановлено, що *Bifidobacterium lactis* BB-12 володіє вираженим антагонізмом по відношенню до багатьох патогенів, в тому числі і до *Candida albicans* [8, 25, 26].

Важливим питанням є ініціація пробіотикотерапії відносно антибіотикотерапії в аспекті профілактики розвитку дисбактеріозу кишечника та його ускладнення. А саме слід починати пробіотикотерапію якомога раніше та продовжувати ще 7 днів після припинення застосування антибактеріальних лікарських засобів. При призначенні пробіотиків слід враховувати фактори ризику розвитку кандидозу, а саме: вік пацієнтів, клас антибактеріальних препаратів, тривалість антибіотикотерапії, супутні захворювання тощо.

Покращення клініко – лабораторних показників на фоні призначення бактеріальних препаратів (пробіотики, пребіотики, симбіотики) слід очікувати не раніше ніж через 3-4 тижні від початку лікування. Якщо ж до того часу не спостерігається позитивна динаміка клінічних та бактеріологічних показників, необхідно вирішувати питання про зміну препаратів, лікувальної тактики, відповідно до бактеріологічних показників. Основною причиною невдач замісної терапії вважають ізольоване призначення еубіотиків без проведення супутніх комплексних заходів, направлених на формування нормофлори.

Незважаючи на те, що пробіотики проявляють потенціальний ефект інгібування *Candida* ШКТ та на поверхні СОПР, покращують клінічні ознаки і симптоми грибової інфекції, залишаються ряд невирішених проблемних питань, пов'язаних, насамперед, з віддаленими наслідками та виникненням побічних дій препаратів, а саме розвиток системної інфекції, шкідлива метаболічна активність, гіперактивна імунна стимуляція та трансгенні реакції [17]. Це означає, що для пацієнтів специфічних груп слід чітко оцінювати профіль ризику та безпеки, враховувати біологічну переносимість та придатність пробіотичних препаратів для різних типів людей, таких як осіб з ослабленим імунітетом, немовлят і вагітних жінок, пацієнтів із центральним венозним катетером, тяжкими основними захворюваннями, та деяких інших випадках коли є протипоказання до застосування пробіотиків [5, 32].

Неадаптованість мікроорганізмів багатьох імпортованих пробіотиків до життя в біотопах організму людей українського регіону є однією з причин низької ефективності більшості з них. Крім того, в складі багатьох імпортованих пробіотиків присутні умовно-патогенні мікроорганізми, які є більш небезпечними для здоров'я пацієнтів, ніж місцеві штами цього ж виду, з якими імунна система вже неодноразово зустрічалась. Так як імунна система не знайома з антигенами «іноземних» мікроорганізмів, вона вимушена заново формувати імунну відповідь [9].

Препарати на основі лактобактерій, біфідобактерій, кишкової палички та інших бактерій мають ряд недоліків, пов'язаних з тим, що при запальних захворюваннях кишечника формуються несприятливі умови, що знижують їхню ефективність. На їх дію впливають рН середовища та ферменти, антибіотики, хіміо- та променева терапія. Бактеріальні лікарські засоби вимагають особливих умов зберігання.

Такі ефекти виключені у пребіотиків, які не є мікробними агентами.

Але пребіотики можуть викликати осмотичний ефект у печінці, ферментативні порушення у товстому кишечнику. Деякі з пребіотиків провокують кишкову коліку, метеоризм, пронос, які можуть зникати після збільшення дози препарату.

Враховуючи, що пробіотичні бактерії можуть впливати на експресію генів, пов'язаних з реакцією на стрес, стійких до протигрибкових препаратів, утворення біоплівки і філаментатії видів *Candida*, механізми, за допомогою яких пробіотики діють на ці фактори до кінця не вивчені. Можливо, саме біологічна несумісність фармакопейних та резидентних штамів нормобіоти є причиною побічних ефектів та відсутності ефективності лікування при застосуванні пробіотиків. Вважають, що при корекції дисбіозу кишечника правильніше з патогенетичних позицій не намагатися «прищепити» в кишечнику пробіотичний штам, а стимулювати «залишки» резидентних штамів, якими організм був контамінований ще з перших контактів зі шкірою та СО матері [18, 31].

Найімовірніше, саме ці резидентні штами нормобіоти є найбільш сприятливими для здоров'я людини, у тому числі з позицій імунологічної сумісності. Якщо припустити, що кожен пацієнт певною мірою «нормобіотично» індивідуальний, то логічно використовувати для корекції дисбіозу пребіотики.

Зниження ефективності пробіотиків тісно пов'язана зі способом їх введення, кількістю пробіотичних клітин при дозуванні під час лікування та способом використання препаратів, що впливає на період утримання пробіотиків в ротовій порожнині. В цьому відношенні застосування мукоадгезивної букальної системи, забезпечує тривалий місцевий вплив та покращує терапевтичний ефект. Іншим важливим фактом є те, що різні штами мікробних пробіотиків можуть по різному впливати на зниження *Candida spp.*, а комбінація пробіотиків і пребіотиків (синбіотиків) може бути ефективним при усуненні даної інфекції. Вплив бактеріальних препаратів на кандидоз ротової порожнини необхідно ще досконало вивчати, щоб виявити нові протигрибкові ефекти [27].

Незважаючи на широкий асортимент пробіотичних лактозозміщуючих препаратів, що використовуються для профілактики та корекції дисбіотичних порушень у всіх локусах травного

тракту, ключовим напрямком у створенні нових пробіотиків є обмеження в їх вмісту антагоністично активних або антибіотикорезистентних штамів лактобактерій, а також введенням в мікробні препарати рідстимулюючих компонентів, сорбентів або імунокоректорів. Крім цього, в межах кількох бактеріальних штамів неможливо сконцентрувати весь спектр біологічної активності, властивої мультикомпонентному здоровому біоценозу ШКТ.

Бактеріальні препарати призначають цілеспрямовано відповідно до принципів мікроекологічної адекватності, з урахуванням мікробіологічних порушень, фази та стадії дисбактеріозу. Одні препарати у дорослих рекомендовано застосовувати з профілактичною метою, інші для лікування. Важливо враховувати характер основного захворювання, у якому розвивається грибовий дисбактеріоз. При вірусних процесах доцільніше призначати лактовміщуючі препарати, при бактеріальних – біфідо – і лактовміщуючих. Спорів пробіотики рекомендуються для лікування дисбактеріозів, обтяжені домінуванням протею та грибів *Candida*.

**Таким чином.** Незважаючи на чисельні клінічні дослідження і досягнення в оптимізації протигрибкових заходів, сучасні методи лікування не дозволяють запобігти захворюваності та смертності від грибової інфекції. Наразі існує клінічна потреба в мінімізації побічних ефектів ліків, зменшенні їх взаємодії, а також у вирішенні виникаючої резистентності до антимикотичних препаратів.

В цілому, глибоке та ясне розуміння механістичних принципів, керуючих стійкістю до протигрибкових препаратів, має основне значення для розробки нових протигрибкових засобів, спроможних діяти за умов біоплівки, були б ефективними щодо резистентних штамів і, які не мали токсичного впливу на організм людини. На теперішній час недостатньо доказів того, що пробіотики можуть повністю замінити протигрибкові засоби при лікуванні кандидозного стоматиту [17]. Хоча одержання нових протигрибкових препаратів є критично важливим аспектом, необхідно впроваджувати нові підходи лікування з уже існуючих протигрибкових засобів. Найбільш багатобіцяюча терапевтична стратегія, яка може допомогти в боротьбі зі стійкістю до протигрибкових препаратів є комбінована терапія направлена на ознаки вірулентності грибів та моделювання імунітету людини [30].

**Література:**

1. Белоусова О.Ю. Пробиотик *Bacillus clausii*: сьогодення та перспективи застосування в клінічній практиці. *Гастроентерологія*. 2022. №12(529). С. 2-3.
2. Фесенко В.І., Глазунов О.А. Кандидоз порожнини рота: діагностика і лікування: навчальний посібник. Дніпро – Львів: видавництво ПП «Новий світ – 2000», 2023. 235 с.
3. Лікарські засоби, які використовуються в пародонтології: Посібник / А. В. Самойленко та ін.]. Дніпропетровськ, 2017. 172 с.
4. Мангушева В. Ю. Патогенетичне значення порушень біоценозу шкіри та їх корекція у хворих на алергодерматози (експериментально-клінічні дослідження). Харків : ХНМУ, 2021. 116 с.
5. Мартишин О. Не всі пробіотики діють: їх ефективність і безпека у дзеркалі доказової медицини. *Український медичний часопис*. 2019. №1. С. 5–7.
6. Милославський Д.К., Коваль С.М. Перспективи використання пробіотиків як модуляторів кишкової мікрофлори при ожирінні (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2022. №18(6). С. 358- 364. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.6.2022.1207>.
7. Няньковський С.Л., Няньковська О. С., та ін Особливості ведення дітей із персистуючою діареєю й надмірним ростом *Candida albicans*. *Здоров'я дитини*. 2019. №14. С.58-63.
8. Пробиолог: висновок ДНДЦ з гігієни проблем харчування МОЗ України № 3/28-А-426-68529Е від 27.03.2020; Пробиолог Форте: висновок ДНДЦ з гігієни проблем харчування МОЗ України № 043 від 27.07.2020
9. Природне навколишнє середовище та здоров'я людини/ За загальною редакцією проф. С.В.Пилипенко: навчальний посібник. Полтава: 2021. 242 с.
10. Скрипник І.М. Сучасні можливості застосування пробіотиків: Пробиолог і Пробиолог Форте у клінічній гастроентерології. *Гастроентерологія*. 2020. Том 54, № 4, 51-59, URL: <http://gastro.zaslavsky.com.ua/>
11. Alok Abhijeet, et al. Probiotics: A new era of biotherapy. *Advanced biomedical research*. 2017.№6. P. 31. doi: 10.4103/2277-9175.192625
12. Beketova G., Savinova E., Bolshakova G. Microbiome and Probiotics: What Is New? Antimicrobial Activity of Multicomponent Synbiotic (Results of Comparative Experimental Research) *Pediatrics*. Eastern Europe", 2019. Vol. 7. 2. 242-252.
13. Cabral D.J., Penumutthu S., et al. Microbial competition between *Escherichia coli* and *Candida albicans* reveals a soluble fungicidal factor. *Microb Cell*. 2018. №5(5). P.249-255. doi: 10.15698/mic2018.05.631.
14. Chew S.Y., Cheah Y.K. et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis-causing *Candida glabrata* isolates. *Journal of Applied Microbiology*. 2015. Vol. 118, Issue 5, Pages 1180–1190, URL: <https://doi.org/10.1111/jam.12772>
15. Guarner F., Sanders M. E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J., Salminen S. Probióticos y prebióticos. Guías mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología [en línea][consultado el 25/04/2018]. Disponible en [www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-andprebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish](http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-andprebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish). 2023
16. Halloran K., Underwood M.A. Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*. 2019. №135. P.58-65. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010
17. Hu L.et al. In vivo effectiveness and safety of probiotics on prophylaxis and treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2019. Vol.19. 140. doi: 10.1186/s12903-019-0841-2
18. Hu L., He Ch., Zhao Ch., et al. Characterization of oral candidiasis and the *Candida* species profile in patients with oral mucosal diseases. *Microb Pathog*. 2019. №134. P.103575.doi: 10.1016/j.micpath.2019.103575.
19. Ianiro G., Rizzatti G., Plomer M., Lopetuso L., Scaldaferrri F., Franceschi F., Cammarota G., Gasbarrini A. *Bacillus clausii* for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018, №12. P. 10(8):1074. doi: 10.3390/nu10081074.
20. Jørgensen Mette Ros, Kragelund Camilla, Jensen Peter Østrup et al. Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species *in vitro*/*Journal of oral microbiology 2017. Vol 9. Issue 1* URL: <https://doi.org/10.1080/20002297.2016.1274582>
21. Khablenko S.G. Danylenko O.I. Yalovenko O.M. et al. Recombinant probiotic preparations: current state, development and application prospects. /*Innov Biosyst Bioeng*, 2022, V. 6, №3-4. P. 119–147. doi: 10.20535/ibb.2022.6.3-4.268349.
22. Kitam V.O., Yankovsky D.S., Shirobokov V.P., Dyment G.S., et al. (2020). Using realtime polymerase chain reaction for taxonomic and quantitative analysis of multicomponent probiotics that are used in pediatrics. *Modern Pediatrics.Ukraine*. 2020. №2(106). P.6982. doi 10.15574/SP.2020.106.69
23. Kouhounde Sonagnon, Adéoti Kifouli, Mounir Majid et al. Applications of Probiotic-Based Multi-Components to Human, Animal and Ecosystem Health: Concepts, Methodologies, and Action Mechanisms. *Microorganisms*. 2022. №10(9). P. 1700. doi: 10.3390/microorganisms10091700.
24. Macias-Paz Ignacio Uriel, Pérez-Hernández Salvador, Tavera-Tapia Alejandra et al. *Candida albicans* the main opportunistic pathogenic fungus in humans. *Revista Argentina de Microbiología*. 2023. № 55. P. 189-198 doi: 10.1016/j.ram.2022.08.003.
25. Maia L.A., de Souza J.R., da Silva L.F.R., Magnani M., de Souza E.L, de Brito Alves J.L. Effects of Probiotics on Inflammatory Biomarkers and Its

Associations With Cardiac Autonomic Function in Women With Arterial Hypertension: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2024. 6. doi: 10.1007/s12602-024-10303-6.

26. Martins F.S., Silva A.A., Vieira A. T. et al. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Archives of Microbiology*. 2009. №191(8). P. 623–30 doi: 10.1007/s00203-009-0491-x.

27. Mundula T., Ricci F. et al. Effect of Probiotics on Oral Candidiasis. A Systematic Review and Meta-Analysis Nutrients. 2019. Vol. 11(10). P. 2449. doi: 10.3390/nu11102449

28. Nirmala M., Smitha S.G., Kamath G.J. A Study to Assess The Efficacy of Local Application of Oral Probiotic in Treating Recurrent Aphthous Ulcer and Oral Candidiasis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019. №71(Suppl 1). P. 113-117. doi: 10.1007/s12070-017-1139-9.

29. Oliva A., Giuseppe De Rosa F., Mikulska M. et al. Invasive *Candida* infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin. *Expert review of anti-infective therapy* 2023. Vol.21. №9. 957-975. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2240956>

30. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D. R. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016. №62(4). P. e1–e50. doi: 10.1093/cid/civ933

31. Ribeiro F.C., Rossoni R. D., de Barros P.P., et al. Action mechanisms of probiotics on *Candida* spp. and candidiasis prevention: an update *Appl Microbiol*. 2020. №129(2). P.175-185. doi: 10.1111/jam.14511.

32. Sanders M., Merenstein D. J. et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc*. 2016. №56(6). P. 680-686. doi: 10.1016/j.japh.2016.07.001

33. Wang F., Yang Y., Li Z. et al. Mannan-Binding Lectin Regulates the Th17/Treg Axis Through JAK/STAT and TGF- $\beta$ /SMAD Signaling Against *Candida albicans* Infection. *J. of Inflammation Research*. 2022. №15. P.1797 – 1810. doi: 10.2147/JIR.S344489

34. Zhao, C., et al. In vitro inhibitory activity of probiotic products against oral *Candida* species. *Journal of Applied Microbiology*. 2016. №121.1 254-262. <https://doi.org/10.1111/jam.13138>

### References:

1. Bjelousova, O.Ju. (2022). Probiotyky *Bacillus clausii*: s'ogodennja ta perspektyvy zastosuvannja v klinichnij praktyci [Probiotic *Bacillus clausii*: present and prospects of use in clinical practice]. *Gastroenterologija – Gastroenterology*, 12(529), 2-3. [in Ukrainian].

2. Fesenko, V.I., & Glazunov, O.A. (2023). *Kandydoz porozhnyny rota: diagnostyka i likuvannja: navchal'nyj posibnyk [Oral candidiasis: diagnosis and treatment: a textbook]*. Dnipro. L'viv: vydavnytvo PP «Novyj svit – 2000 [in Ukrainian].

3. Samojlenko, A. V. & ta in. (2017). *Likars'ki zasoby, jaki vykorystovujut'sja v parodontologii' . Posibnyk [Medicines used in periodontology: a guide]*. Dnipropetrovs'k. [in Ukrainian].

4. Mangusheva V. Ju. (2021). Patogenetychne znachennja porushen' biocenozy shkiry ta i'h korekcija u hvoryh na alergodermatozy (eksperymental'no-klinichni doslidzhennja) [Pathogenetic significance of skin biocenosis disorders and their correction in patients with allergodermatitis (experimental and clinical studies)]. Harkiv : HNNU. [in Ukrainian].

5. Martyshyn O. (2019). Ne vsi probiotyky dijut': i'h efektyvnist' i bezpeka u dzerkali dokazovoi' medycyny [Not all probiotics work: their effectiveness and safety are reflected in evidence-based medicine]. *Ukrai'ns'kyj medychnyj chasopys – Ukrainian medical journal*, 1, 1, 5–7. [in Ukrainian].

6. Myloslavs'kyj, D.K., & Koval', S.M. (2022). Perspektyvy vykorystannja probiotykyv jak moduljatoriv kyshkovoji mikroflory pry ozhyrinni (ogljad literatury [Prospects for the use of probiotics as modulators of intestinal microflora in obesity (literature review)]. *Miznarodnij endocrinologichnij zurnal – International Journal of Endocrinology*, 18(6), 358-364. doi: <https://doi.org/10.22141/224-0721.18.6.2022.1207>. [in Ukrainian].

7. Njan'kovs'kyj S.L., Jankovs'ka O. S., & ta in (2019). Osoblyvosti vedennja ditej iz persystujuchoju diarejeju j nadmirnym rostom *Candida albicans*. [Features of management of children with persistent diarrhea and excessive growth of *Candida albicans*]. *Zdorov'ja dytyny – Child's health*, 14, 58-63. [in Ukrainian].

8. Probiolog: vysnovok DNDC z gigijeny problem harchuvannja MOZ Ukrai'ny № 3/28-A-426-68529E vid 27.03.2020; Probiolog Forte: vysnovok DNDC z gigijeny problem harchuvannja MOZ Ukrai'ny № 043 vid 27.07.2020 [Probiologist: conclusion of the SSTC on hygiene of nutrition problems of the Ministry of health of Ukraine No. 3/28-a-426-68529E dated 27.03.2020; Probiologist Forte: conclusion of the SSTC on hygiene of nutrition problems of the Ministry of health of Ukraine No. 043 dated 27.07.2020] [in Ukrainian].

9. Pylypenko S.V. (2021). *Pryrodne navkolyshnje seredovyshhe ta zdorov'ja ljudyny : navchal'nyj posibnyk [Natural environment and human health: a textbook]*. Poltava. [in Ukrainian].

10. Skrypnik I.M. (2020). Suchasni mozhlyvosti zastosuvannja probiotykyv: Probiolog i Probiolog Forte u klinichnij gastroenterologii' [Modern possibilities of using probiotics: Probiologist and Probiologist Forte in Clinical Gastroenterology]. *Gastroenterologija – Gastroenterology*, 54, 4, 51-59, <http://gastro.zaslavsky.com.ua/> [in Ukrainian].

11. Alok Abhijeet, & et al. (2017). Probiotics: A new era of biotherapy. *Advanced biomedical research*, 6, 31. doi: 10.4103/2277-9175.192625

12. Beketova, G., Savinova, E., & Bolshakova G. (2019). Microbiome and Probiotics: What Is New? Antimicrobial Activity of Multicomponent Synbiotic (Results



- of Comparative Experimental Research) Pediatrics. *Eastern Europe*, 7, 2, 242-252.
13. Cabral, D.J., Penumutchu, S., & et al. (2018). Microbial competition between *Escherichia coli* and *Candida albicans* reveals a soluble fungicidal factor. *Microb Cell*, 5(5), 249-255. doi: 10.15698/mic2018.05.631.
14. Chew, S.Y., Cheah, Y.K. & et al. (2015). Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis-causing *Candida glabrata* isolates. *Journal of Applied Microbiology*, 118, 5, 1180–1190, <https://doi.org/10.1111/jam.12772>
15. Guarner, F., Sanders, M. E., Eliakim, R., Fedorak, R., Gangl, A., Garisch, J., & Salminen S. (2023). Probióticos y prebióticos. Guías mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología [en línea][consultado el 25/04/2018]. Disponible en [www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish](http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish).
16. Halloran, K., & Underwood, M.A. (2019). Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*, 135, 58-65. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010
17. Hu L. & et al. (2019). In vivo effectiveness and safety of probiotics on prophylaxis and treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 19, 140. doi: 10.1186/s12903-019-0841-2
18. Hu, L., He, Ch., Zhao Ch., & et al. (2019). Characterization of oral candidiasis and the *Candida* species profile in patients with oral mucosal diseases. *Microb Pathog*, 134, 103575. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103575.
19. Ianiro, G., Rizzatti, G., Plomer, M., Lopetuso, L., Scaldaferri, F., Franceschi, F., Cammarota, G., & Gasbarrini, A. (2018). *Bacillus clausii* for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 12, 10(8),1074. doi: 10.3390/nu10081074.
20. Jørgensen Mette Ros, Kragelund Camilla, Jensen Peter Østrup & et all. (2017). Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species *in vitro*/ *Journal of oral microbiology*, 9, 1 <https://doi.org/10.1080/20002297.2016.1274582>
21. Khablenko, S.G. Danylenko, O.I. Yalovenko, O.M. & et all. (2022). Recombinant probiotic preparations: current state, development and application prospects. *Innov Biosyst Bioeng*, 6, 3-4, 119–147. doi: 10.20535/ibb.2022.6.3-4.268349.
22. Kitam, V.O., Yankovsky, D.S., Shirobokov, V.P., Dyment, G.S., & et al. (2020). Using realtime polymerase chain reaction for taxonomic and quantitative analysis of multicomponent probiotics that are used in pediatrics. *Modern Pediatrics.Ukraine*, 2(106), 6982. doi 10.15574/SP.2020.106.69
23. Kouhounde Sonagnon, Adéoti Kifouli, Mounir Majid & et all. (2022). Applications of Probiotic-Based Multi-Components to Human, Animal and Ecosystem Health: Concepts, Methodologies, and Action Mechanisms. *Microorganisms*, 10(9), 1700. doi: 10.3390/microorganisms10091700.
24. Macias-Paz Ignacio Uriel, Pérez-Hernández Salvador, Tavera-Tapia Alejandra & et al. (2023). *Candida albicans* the main opportunistic pathogenic fungus in humans. *Revista Argentina de Microbiología*, 55, 189-198 doi: 10.1016/j.ram.2022.08.003.
25. Maia, L.A., de Souza, J.R., da Silva, L.F.R., Mag-nani, M., de Souza, E.L, de Brito, & Alves, J.L. (2024). Effects of Probiotics on Inflammatory Biomarkers and Its Associations With Cardiac Autonomic Function in Women With Arterial Hypertension: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 6. doi: 10.1007/s12602-024-10303-6.
26. Martins, F.S., Silva, A.A., Vieira A.T & et al. (2009). Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Archives of Microbiology*, 191(8), 623–30 doi: 10.1007/s00203-009-0491-x.
27. Mundula, T., Ricci, F. & et al. (2019). Effect of Probiotics on Oral Candidiasis. A Systematic Review and Meta-Analysis Nutrients, 11(10), 2449. doi: 10.3390/nu11102449
28. Nirmala, M., Smitha, S.G., & Kamath, G.J. (2019). A Study to Assess The Efficacy of Local Application of Oral Probiotic in Treating Recurrent Aphthous Ulcer and Oral Candidiasis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 71(1), 113-117. doi: 10.1007/s12070-017-1139-9.
29. Oliva, A., Giuseppe, De Rosa, F., Mikulska, M. & et al. (2023). Invasive *Candida* infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin. *Expert review of anti-infective therapy*, 21, 9, 957-975. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2240956>
30. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R. & et al. (2016). Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 62(4). e1–e50. doi: 10.1093/cid/civ933
31. Ribeiro, F.C., Rossoni, R. D., de Barros, P.P., & et al. (2020). Action mechanisms of probiotics on *Candida* spp. and candidiasis prevention: an update *Appl Microbiol*, 129(2),175-185. doi: 10.1111/jam.14511.
32. Sanders, M., Merenstein, D. J. & et all. (2016). Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc*, 56(6), 680-686. doi: 10.1016/j.japh.2016.07.001
33. Wang F., Yang Y., Li Z. et al. (2022). Mannan-Binding Lectin Regulates the Th17/Treg Axis Through JAK/STAT and TGF- $\beta$ /SMAD Signaling Against *Candida albicans* Infection. *J. of Inflammation Research*, 15, 1797-1810. doi: 10.2147/JIR.S344489
34. Zhao, C., & et al. (2016). In vitro inhibitory activity of probiotic products against oral *Candida* species. *Journal of Applied Microbiology*, 121(1), 254-262. <https://doi.org/10.1111/jam.13138>