

**РОЛЬ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Э.Б. Мурзабаева, А.З. Зурдинов

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К.Ахунбаева
Кафедра базисной и клинической фармакологии
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. В обзоре приводятся данные современной литературы о роли пробиотиков в клинической практике при рациональной терапии различных нарушений нормальной микробиоты кишечника человека, а также, такие актуальные и значимые вопросы, как безопасность и эффективность в применении пробиотиков.

Ключевые слова: пробиотики, дисбактериоз, эффективность, безопасность.

**ПРОБИОТИКТЕРДИН РОЛУ ЖАНА КОЛДОНУУСУ МЕДИЦИНАЛЫК ИШ ЖҮЗҮНДӨ
(АДАБИЯТТАР БОЮНЧА МААЛЫМАТ)**

Э.Б. Мурзабаева, А.З. Зурдинов

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
Базистик жана клиникалык фармакология кафедрасы
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду. Изилдөө азыркы учурдагы илимий булактарда пробиотиктерди пайдалануунун, ошондой эле, алардын коопсуздугун жана натыйжалуулугун баяндаган маанилүү маселелер талкууланып ар түрдүү ооруларды сарамжалдуу дарылоо үчүн заманбап клиникалык практикадагы ролун көрсөтөт.

Негизги сөздөр: пробиотиктер, дисбактериоз, натыйжалуулугу, коопсуздуулугу.

**ROLE AND APPLICATION OF PROBIOTICS IN MEDICAL PRACTICE
(LITERATURE REVIEW)**

E.B. Murzabaeva, A.Z. Zurdinov

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev
Department of Basic and Clinical Pharmacology
Bishkek, the Kyrgyz Republic

Resume. The review presents data of modern literature on the role of probiotics in clinical practice with rational therapy of various disorders of normal microbiota of the human intestine, and also such topical and significant issues as safety and effectiveness in the use of probiotics.

Keywords: probiotics, dysbacteriosis, efficacy, safety.

Введение. В настоящее время, в условиях неблагоприятной экологической обстановки, применения в клинической практике химио-, лучевой и антимикробной терапии, пробиотики нашли широкое применение в лечебных целях: для восстановления нормальной микрофлоры организма, при комплексной терапии различных заболеваний, а также в целях профилактики дисбиотических состояний [1, 2, 3]. Особенно актуальным является применение пробиотиков в педиатрии [4, 5, 6, 7].

Цель настоящей работы – проанализировать и обобщить роль и применение пробиотиков в медицинской практике.

И.И. Мечников является основоположником концепции пробиотиков, который в начале XX века предложил практическое использование

микробных культур антагонистов для укрепления здоровья и борьбы с различными патогенными бактериями [8]. В конце 90-х годов в США стали появляться публикации результатов рандомизированных контролируемых исследований, в которых эффективность пробиотиков оценивалась с позиций доказательной медицины. Ряд исследований посвящен применению пробиотиков для профилактики различных состояний, в первую очередь инфекций желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы, а также антибиотикассоциированной диареи и аллергических заболеваний [9, 10, 11]. Термин «пробиотики» впервые был использован в 1965 г. D.M. Lilly и R.H. Stilwell, для обозначения микробных субстратов, стимулирующих рост других микроорганизмов [12, 13]. Согласно определению

ВОЗ/FAO, пробиотики – это живые микроорганизмы, примененные в адекватных количествах и оказывающие оздоровительный эффект на организм человека.

У здорового человека состав кишечных бактерий остается достаточно стабильным. Однако ряд факторов, включая изменение характера питания, прием антибиотиков и ряда других лекарственных средств, стрессовые ситуации, перенесенные кишечные инфекции могут на короткое время изменять состав кишечной микрофлоры. Также длительное нарушение состава кишечной микробиоты наблюдается при хронических заболеваниях ЖКТ, а также других органов и систем, при которых имеет место нарушение секреторной функции пищеварительных желез и моторные расстройства кишечника [14, 15].

Нарушение микробного баланса кишечника (дисбиоз) вносит большой вклад в механизмы формирования кишечных симптомов (абдоминальные боли, метеоризм, нарушения стула и др.) при острых и хронических заболеваниях органов пищеварения, а также играет определенную роль в ослаблении иммунитета, развитии аллергии и метаболического синдрома, отягочащая их течение [16].

Ведущая роль в нормализации состава и функций кишечной микрофлоры принадлежит пробиотикам – препаратам, состоящих из живых микроорганизмов или их структурных компонентов, метаболитов, проявляющие лечебный эффект через регуляцию нормальной индигенной микрофлоры кишечника. Ожившие в кишечнике бактерии продуцируют уксусную и молочную кислоты, создавая кислую среду, угнетающую гнилостные и газообразующие микроорганизмы (кlostридии, протей, бактероиды и пр.). С этих позиций широко использовавшийся ранее термин "эубиотики" должен быть отнесен к узкой группе биопрепаратов, имеющих своим действующим началом живые культуры симбиотической микрофлоры. Пробиотики также определяют, как препараты на основе кишечных комменсалов, способные осуществлять биологический контроль в организме и обладающие регуляторными и триггерными свойствами.

По составу выделяют следующие группы пробиотиков [17]:

- монопробиотики – препараты, содержащие микроорганизмы одного вида и штамма. В свою очередь они подразделяются на бифидосодержащие, колисодержащие, лактосодержащие, бациллярные и сахаромитетосодержащие препараты;

- полипробиотики содержат бактерии одного вида, но разных штаммов. По составу они могут быть бифидосодержащими, лактосодержащими и бациллярными;

- комбинированные пробиотики содержат микроорганизмы разных видов. Они представляют собой сочетания бифидо- и лактобактерий, бифидобактерий и апатогенных штаммов *E. coli*, бифидобактерий, лактобактерий и апатогенных энтерококков.

По поколениям выделяют следующие группы пробиотиков [17]:

- первое поколение – лекарственные средства, содержащие в своём составе только один вид микроорганизмов, чаще всего или бифидо- или лактобактерий (Лактобактерин, Бифидобактерин, Наринэ, Биобактон, Колибактерин, Примадофилус);

- второе поколение – антагонисты, способные к полному самоэлиминированию, то есть бактерии, которые в нормальном состоянии не являются жителями желудочно-кишечного тракта, однако за время пребывания во внутренней среде человека они способны существенно повысить иммунитет и помочь с восстановлением защитной системы (Споробактерин, Бактистагин, Энтерол, Бактисубтил, Биоспорин);

- третье поколение – многокомпонентные средства, содержащие в составе несколько штаммов бактерий, нормальных для внутренней среды кишечника (Бифиформ, Линекс, Аципол, Ацилакт, Бифилиз);

- четвертое поколение – было выделено отдельно из-за сложной технологии производства. Эти монокомпонентные лекарственные препараты способны оказывать самое долгое действие на организм, их структура гарантирует максимальное высвобождение микроорганизмов непосредственно в среде кишечника и сохранение их выживаемости (Флорин Форте, Бифидумбактерин Форте, Пробифор).

Требования к биопрепаратам (производственным штаммам микроорганизмов) [18]:

- наличие полезного воздействия на организм хозяина, подтвержденным лабораторными исследованиями и клиническими наблюдениями;

- штаммы должны быть идентифицированы с учетом генетических признаков;

- при длительном использовании они не должны вызывать побочных эффектов;

- штаммы должны быть непатогенными и нетоксичными;

- наличие колонизационного потенциала, то есть сохранение в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного действия (должны быть устойчивыми к низким значениям pH, желчным кислотам, антимикробным субстанциям, продуцируемым индигенной микрофлорой с адгезией к эпителию соответствующих слизистых оболочек);
- наличие выраженной антагонистической активности по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам;
- наличие высокой скорости роста и размножения в условиях, близких к таковым в кишечном тракте;
- накопление биомассы с высоким количеством жизнеспособных клеток не менее $1 \cdot 10^8$ - $1 \cdot 10^9$ КОЕ в 1 см^3 ;
- штаммы молочнокислых палочек должны продуцировать преимущественно L (+) -изомер молочной кислоты;
- при введении в больших количествах они должны обладать минимальной способностью к транслокации из просвета пищеварительного тракта во внутреннюю среду макроорганизма;
- наличие четкой физиолого-биохимической и генетической маркировки как для исключения фальсификации, так и для периодического контроля идентичности свойств исходных и производственных культур.

Фармакологические свойства пробиотиков.

В последние годы появилось достаточное количество работ, подтверждающих положительное влияние приема пробиотиков на течение синдрома раздраженного кишечника.

Синдром раздраженной толстой кишки (IBS) возникает вследствие острой, предположительно инфекционной этиологии, диареи примерно у 15% пациентов. При этом наблюдается стойкое, воспалительное состояние с изменениями функции или структуры слизистой оболочки. Так же наблюдается изменение в бактериальной флоре кишечника. Бактерии толстой кишки обычно метаболизуют питательные вещества с образованием газа и короткоцепочечных жирных кислот. Последний может вызвать пропульсивные сокращения и ускорить транзит толстой кишки, или они могут усилить абсорбцию жидкости и натрия в толстой кишке. Механизмы, на которые влияют пробиотики, включают иммунную функцию, подвижность и внутрипросветную среду. Пробиотики могут подавлять воспаление или восстанавливать нормальную локальную иммунную функцию. Подвиды *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* спо-

собны деконъюгировать и абсорбировать желчные кислоты, потенциально уменьшая секрецию слизистой оболочки кишечника муцином и жидкостями, которые могут способствовать функциональной диарее. Терапевтические исследования показывают потенциальное преимущество видов *Bifidobacteria* или *Lactobacilli* самостоятельно или в конкретной комбинации пробиотиков. Колонный транзит был задержан у пациентов с синдромом раздраженной кишки, получавших комбинации пробиотиков без значительных изменений функции кишечника. Таким образом, терапия пробиотиками является многообещающей, потенциально уменьшая секрецию слизистой оболочкой кишечника муцина и жидкости, которые могут способствовать функциональной диарее [19].

Многочисленные результаты исследований свидетельствуют, что назначение пробиотиков, содержащих *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus delbrueckii* подвид *bulgaricus*, улучшают перевариваемость лактозы и уменьшают симптомы, связанные с ее непереносимостью. Системный обзор рандомизированных клинических исследований показал снижение риска смерти от некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных в группах, получавших пробиотики. В то же время доказательств эффективности пробиотиков в терапии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в профилактике системных инфекций у тяжелых больных, находящихся в реанимационных отделениях, в настоящий момент недостаточно. Таким образом, наиболее убедительные доказательства эффективности пробиотиков связаны с их использованием для улучшения функционирования кишечника и влияния на иммунную систему [20].

В последнее время была доказана способность нормальных микроорганизмов, в том числе и входящих в состав пробиотиков, взаимодействовать с эпителиальными клетками слизистой оболочки ЖКТ. Известно, что кишечные эпителиальные клетки также выполняют ряд важных иммунологических функций, в частности, презентацию антигена с помощью молекул главного комплекса гистосовместимости, участвуют в синтезе ряда провоспалительных и регуляторных цитокинов. Цитокины, синтезируемые эпителиальными клетками, стимулируют развитие клеток иммунной системы и поддерживают иммунный гомеостаз в кишечнике. Так, при контакте с патогенными бактериями кишечные эпителиальные

клетки увеличивают продукцию провоспалительных и хемотаксических цитокинов, в том числе – интерлейкина-8 (ИЛ-8), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и туморнекротизирующего фактора альфа (ТНФ-альфа), стимулируя миграцию нейтрофилов и макрофагов к зонам адгезии патогенов и последующую активацию Т-клеток и В-клеток, что в общей сложности обеспечивает выведение их из тканей хозяина. В приведенных ранее работах указывалось, что нормальная микрофлора кишечника, в том числе и входящая в состав пробиотиков, не взаимодействует с Toll-подобными рецепторами кишечного эпителия и, следовательно, не оказывает существенного влияния на иммунную систему ЖКТ. Однако результаты исследований последнего десятилетия доказали, что иммунная система кишечника распознает и реагирует также и на антигены нормальной микрофлоры и бактерий, входящих в пробиотические средства, что обеспечивает защиту от инфекции и поддержание тканевого гомеостаза [21, 22, 23].

Применение пробиотиков в качестве средств профилактики аллергических заболеваний находится в фокусе внимания ученых уже на протяжении долгого времени. В 2015 г. Zuccotti et al. опубликовали мета-анализ, в котором суммировали данные 4755 детей (2381 – в группе пробиотиков и 2374 – в контрольной группе). Исследования отличались по своему дизайну: пробиотики давали как женщинам во время беременности (и иногда лактации), так и их детям на протяжении определенного времени (от 6 мес. до 2-х лет). Штаммы пробиотиков, которые применялись в исследованиях, включенных в мета-анализ, также зачастую отличались: в четырех работах были использованы комбинации пробиотиков, содержащие лакто- и бифидобактерии; в трех исследованиях отдельно применялись единичные штаммы лакто- и бифидобактерий; в остальных десяти использовались разные штаммы лактобактерий. Эти различия подчеркивают гетерогенность проанализированных данных. Несмотря на различия в дизайне исследований и разницу в применяемых штаммах пробиотиков, авторы сделали уверенный вывод, что применение пробиотиков во время беременности и/или в течение первых месяцев жизни детей привело к статистически значимому снижению риска развития атопического дерматита RR 0,78 [95% CI: 0,69-0,89]. Особенно выраженный эффект отмечался в тех случаях, когда использовалась комбинация нескольких штаммов пробиотиков RR 0,54 [95% CI: 0,43-0,68].

Как видно из результатов данного мета-анализа, пробиотики представляют собой средство профилактики развития атопического дерматита и потенциально могут быть показаны к применению во время беременности и лактации [24, 25].

В 2013 г. в журнале *Gastroenterology* были опубликованы результаты первого рандомизированного исследования влияния пробиотического кисломолочного продукта на активность мозга здоровых женщин без гастроинтестинальной или психиатрической патологии [26]. В результате исследования с использованием магнитно-резонансной томографии у женщин, ежедневно употреблявших в течение 4 недель по 2 порции кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium animalis subsp Lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Lactococcus lactis subsp Lactis*, было выявлено достоверное снижение активности отделов головного мозга, которые управляют обработкой эмоций и чувств. В группах сравнения, употреблявших плацебо-продукт без пробиотиков и не употреблявших исследуемых продуктов, уровень мозговой активности в ответ на эмоциональные раздражители был достоверно выше ($p < 0,004$). На основании полученных данных авторы предполагают возможность положительного влияния пробиотиков на взаимодействие висцеральной и соматосенсорной зон головного мозга и нервной системы кишечника, что в дальнейшем позволит совершенствовать подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника.

Имеются данные о влиянии пробиотиков на массу тела, у пациентов с избыточным весом. Были проанализированы материалы опубликованные в MEDLINE, EMBASE и Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний на период с 1946 года по сентябрь 2016 года. Проведен метаанализ с использованием модели случайных эффектов для расчета взвешенной средней разницы между группой вмешательства и контроля. Из 800 исследований, выявленных в ходе поиска литературы, наконец, были включены 15. Исследования включали в общей сложности 957 пациентов (63% женщин). Введение пробиотиков приводило к значительному снижению массы тела и процентное содержание жира по сравнению с плацебо [27].

Важным достижением в терапии сахарного диабета 1-го типа (СД1) является открытие нового лечения, которое позволяет избежать и даже заменить абсолютное требование для инъекционного инсулина. Результаты экспериментов *in vivo* подтвердили положительные эффекты

гликлазида в лечении сахарного диабета 1 типа, которые еще более выражены в сочетании с другими гипогликемическими агентами, такими как пробиотики и желчные кислоты. Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия на молекулярном уровне до сих пор неизвестен, существует явный синергетический эффект между гликлазидом, желчными кислотами и пробиотиками, иллюстрируемым снижением уровня глюкозы в крови и улучшением диабетических осложнений. Поэтому манипулирование пулом желчных кислот и составом микробиоты кишечника в сочетании с гликлазидом может быть новым терапевтическим подходом для пациентов с СД 1 типа [28].

Безопасность пробиотиков у разных категорий пациентов (взрослые, дети, беременные женщины, пациенты с иммунодефицитом) изучалась в ряде клинических исследований и систематических обзоров.

Представляют интерес результаты исследования безопасности пробиотиков и синбиотиков у детей первых 2 лет жизни. В данной работе проводился анализ 57 клинических исследований и 8 исследований последующего наблюдения, в которых приняли участие 10056 детей, из них 5643 получали пробиотики (наиболее часто *L. Rhamnosus GG*), остальные 4413 – плацебо. Средняя доза пробиотика составляла от 2×10^7 до 2×10^{12} КОЕ/сутки. Было установлено, что применение пробиотиков не вызывало неблагоприятных эффектов у детей до 2 лет, в том числе у недоношенных [29]. В работе с аналогичным дизайном был выполнен анализ 74 клинических исследований с участием 15885 детей в возрасте с первых дней жизни до 18 лет, из которых 8472 получали пробиотики/синбиотики (наиболее часто лактобактерии), остальные 7413 – плацебо.

Наиболее частыми нежелательными явлениями были нарушения со стороны ЖКТ, причём в контрольной группе они регистрировались более часто, чем в группе применения пробиотиков. Таким образом, было установлено, что применение пробиотиков/синбиотиков не приводит к повышению риска для здоровья детей в возрасте от 0 до 18 лет [30]. Высокий профиль безопасности пробиотиков у такой сложной категории пациентов, как лица с иммунодефицитом, был подтверждён в анализе 57 клинических исследований, включавших 4914 пациентов, из них 2563 получали пробиотики, а 2351 человек – плацебо. Средняя длительность лечения пробиотиками составила 28 дней, в большинстве случаев пробиотики применялись менее 3 месяцев. В исследованиях, включенных в анализ, принимали участие пациенты с

ВИЧ-инфекцией, пациенты в критическом состоянии, госпитализированные больные, пациенты с тяжёлой травмой, заболеваниями печени и почек, аутоиммунной патологией и т.д. Общее число зафиксированных нежелательных явлений составило 1997, при этом, в группе пациентов, получавших пробиотики, было выявлено 831 нежелательных явления, а в контрольной группе – 1166. Полученные данные свидетельствуют о безопасности пробиотиков у взрослых иммунокомпрометированных пациентов [31].

Большинство из известных в настоящий момент пробиотических штаммов микроорганизмов является частью нормальной микрофлоры организма или присутствуют в пищевых продуктах, потребляемых уже несколькими поколениями людей по всему миру. Поэтому ВОЗ, Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO) заключают, что пробиотики в целом считаются безопасными и имеют GRAS статус (Generally Regarded As Safe).

На сегодняшний день пробиотики не только являются предметом всесторонних научных изысканий, но и представляют на мировом рынке серьёзный коммерческий товар. В пятилетней перспективе промышленное производство и сбыт, особенно в Азиатско-Тихоокеанском регионе, пробиотических препаратов будет увеличиваться ежегодно на 6,8%. Прогноз роста рынка пробиотиков в европейском регионе (6,7%) лишь незначительно ниже, чем глобальный прогноз. По итогам продаж за июль 2017 года объём рынка пробиотиков составил 1,94 млн. долларов США. В сравнении с июлем 2016 года емкость рынка увеличилась на 14% в долларах. При рассмотрении структуры рынка пробиотиков по составу в стоимостном выражении за июль 2017 года, то можно выделить преобладание на рынке комбинированных и метаболических пробиотиков, с 50% и 21% долей рынка соответственно [32].

Заключение. В настоящее время пробиотики широко применяются для лечения и профилактики различных заболеваний инфекционного и неинфекционного характера как у взрослых, так и у детей, за счет их положительного влияния на естественные барьерные функции организма. Продолжающиеся клинические исследования могут стать основанием для расширения показаний к применению. Пробиотики оказывают не только терапевтический, но и профилактический эффект в отношении заболеваний ЖКТ, улучшают качество жизни здоровых людей.

Литература

1. Amara A.A., A. Shibl Role of Probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management// Saudi Pharmaceutical Journal. - 2013. - V.21, №3. - P.1-8.
2. Парфенов А.И., Усенко Д.В., Прилепская С.И. Использование пробиотических продуктов в коррекции умеренных нарушений пищеварения // Фарматека. 2009. №2. - С. 76-79.
3. Ушкалова Е.А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии // Фарматека. - 2007, -№ 6, -С. 18-25.
4. Усенко Д.В. Острые кишечные инфекции у детей с атопическим дерматитом: клиничко - иммунологические особенности, тактика терапии и реабилитации (Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук) / Москва, 2013. - С. 44.
5. Плоскирева А.А., Усенко Д.В. Роль пробиотиков и пробиотических продуктов в лечении и профилактике инфекционных болезней // Инфекционные болезни. 2010. Т. 8. №3. - С. 58-64.
6. Мазанкова Л., Чеботарева Т., Майкова И., Бегуаивили Л. Возможности использования лактосодержащих пробиотиков в детской практике // Вопросы современной педиатрии. 2007. №6(4). - С. 88-90.
7. Усенко Д.В., Горелов А.В., Погорелова О.А. Новые горизонты применения пробиотиков // Инфекционные болезни. 2006. Т. 4. №4. - С. 57-61.
8. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Valerius N.H. et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis // J. Pediatr. - 2004. - V. 145. - №5. - P. 612-616.
9. Андреева И.В. Доказательства обоснованности профилактического применения пробиотиков // Фарматека. -2006. - №6. - С. 56-62.
10. Johnston B.C. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // CMAJ. 2006; 175 (4). - P. 377-383.
11. Goldenberg J.Z., Ma S.Y., Saxton J.D., Martzen M.R. et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD006095. Doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.
12. Lilly D. M., Stilwell R. H. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms // Science. 1965. 147: - P. 747-748
13. FAO/WAO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Argentina, 2001. - P. 345-356.
14. Isolauri E., Salminen S., Ouwehand A. C. Probiotics. Best practice & research // Clin Gastroenterol. 2004. - P. 299-313.
15. Edlund C., Nord C. E. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections // J Antimicrob Chemother. 2000. 46 (Suppl 1): 41-48.
16. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии. Методическое пособие. М., 2000. - С. 15.
17. Классификация пробиотиков по Г.Г. Онищенко, 2002
18. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group. London, Ontario, Canada: 2002.
19. Camilleri M. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanisms, and evidence of clinical efficacy // J Clin Gastroenterol. 2006; 40: - P. 264-269.
20. Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация. Практические рекомендации. Пробиотики и пребиотики. 2008. -С. 58-64.
21. Бондаренко В.М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов // Фарматека. 2010. 2 (196): - С. 26-32.
22. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Esmali-Varzaeh F. et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors for intestinal homeostasis // Cell. 2004. 118 (2): - P. 229-241.
23. Abrea M.T., Fukata M., Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease // J Immunol. 2005. 74 (8): -P. 4453-4460.
24. Мунблит Д.Б., Корсунский И.А. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний // РМЖ. 2016. №6. -С. 354-357.
25. Michail S.K., Stolfi A., Johnson T., Onady G.M. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 101(5): - P. 508-16.
27. Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L., P. Jiang Z., Stains J. et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity // Gastroenterology. 2 13; 144 (7): -P. 1394-401.
28. US National Library of Medicine National Institutes of Health / Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2017. Access mode: www.pubmed.gov, free
29. US National Library of Medicine National Institutes of Health / Potential Applications of Gliclazide in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: Formulation with Bile Acids and Probiotics. 2017. Access mode: www.pubmed.gov, free
30. Van den Nieuwboer M., Claassen E., Morelli L. Probiotic and synbiotic safety in infants under two years of age // Benef Microbes 2014. №5. - P. 45-60.
31. Van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F. Safety of probiotics and synbiotics in children under 18 years of age // Benef Microbes 2015 №6. - P. 615-30.
32. Van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: is it safe? // Benef Microbes 2015 №6. - P. 3-17.
33. Viortis Group Consulting” [Электронный ресурс] ред. Батыров Данияр /Рынок препаратов для восстановления нормальной микрофлоры кишечника (пробиотики). 2017. Режим доступа: <https://www.viortis.kz>, свободный.