

Перспективи використання синбіотика Біфітен у клінічній практиці акушера-гінеколога

В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті обговорюються перспективи застосування синбіотика Біфітен у комплексному лікуванні пацієнок з гінекологічною патологією та супутнім синдромом подразненого кишечника (СПК). Синбіотик Біфітен, який містить пребіотик олігофруктозу та дев'ять ліофілізованих штамів пробіотичних бактерій у кислотостійкій капсулі, що виготовлена за технологією MURE, за якісним та кількісним складом відповідає всім вимогам, які мають забезпечувати ефективність та безпеку комплексних препаратів. Біфітен продемонстрував ефективне доповнення до раціону у пацієнок з СПК. Установлено, що у пацієнок, які отримували Біфітен, спостерігалась швидка редукція проявів СПК та дисбіозу статевих органів.

Ключові слова: біоценоз, мікрофлора людини, синбіотики, пробіотики, пребіотики, Біфітен.

На даний час нормальний біоценоз розглядається як частина складної екосистеми «людина – мікрофлора – навколишнє середовище» або як окремий «метаболический орган», що виконує найрізноманітніші функції. Однак в умовах погіршення екологічної ситуації, зміни способу життя, медикаментозного пресингу відзначається тенденція до розширення спектра патологічних станів, що супроводжуються порушенням мікроекологічної рівноваги макроорганізму. Нормальна мікрофлора різних біотопів людини виконує надзвичайно складні функції – фізіологічну, імунологічну, антагоністичну тощо. Одна з найважливіших функцій нормальної мікрофлори – забезпечення колонізаційної резистентності макроорганізму, що перешкоджає заселенню слизових оболонок різних органів патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою. При нормальному фізіологічному стані людини взаємини організму і мікрофлори носять в цілому симбіотичний характер, який сформувався і закріпився в процесі еволюційного розвитку [2, 11].

Мікрофлора реагує на зміни стану здоров'я, психоемоційного стану зовнішні впливи і в свою чергу виробляє медіатори, що впливають на специфічну та неспецифічну резистентність організму [2]. За даними ВООЗ число людей зі зниженим функціональним станом імунної системи постійно збільшується, що зумовлює розвиток або загострення хронічних захворювань, у тому числі й спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами [8, 11].

У зв'язку з цим надзвичайно пильну увагу вчені різних країн світу на сьогодні приділяють пошуку безпечних та ефективних засобів підтримки та відновлення мікроекології та ендоекології макроорганізму, зокрема пробіотичній терапії [7, 11].

Згідно з визначенням ВООЗ пробіотики – це непатогенні для людини мікроорганізми, які в нормі є складниками мікробіот різних органів і систем людини та здатні пригнічувати патогенні й умовно-патогенні мікроорганізми і відновлювати нормальний мікробіоценоз органів (ВООЗ, 2002) [15]. Експерти Всесвітньої організації гастроентерологів (World Gastroenterology Organisation) систематизували дані з досліджень пробіотиків і пребіотиків у клінічних випробу-

ваннях і представили їх в якості практичного керівництва – Probiotics and prebiotics [15, 17].

Відповідно до нового керівництва, пробіотики визначаються як живі мікроорганізми, що при застосуванні в адекватних кількостях поліпшують здоров'я організму хазяїна, а пребіотики як речовини, що не перетравлюються і забезпечують досягнення корисного фізіологічного ефекту для організму хазяїна шляхом селективної стимуляції росту або життєдіяльності бактерій-коменсалів. Симбіотики – це лікарські препарати, до складу яких входить кілька видів мікроорганізмів-пробіотиків або декілька штамів одного і того самого типу бактерії. Наприклад, будь-який препарат, що містить 2–3 види лактобактерій або біфідобактерій та молочнокислих стрептококи, буде симбіотиком. Синбіотики – це лікарські препарати, які містять комбінацію з пробіотиків і пребіотиків [1, 3, 5, 6, 10, 21].

Згідно з сучасними уявленнями до пробіотиків відносять лактобактерії (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. lactis*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. jonsonii*, *L. gassed*); біфідобактерії (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescents*); непатогенні різновиди *E. coli*; непатогенні різновиди *Bacillus* (*B. subtilis*); непатогенні різновиди *Enterococcus* (*E. faecium*, *E. salivarius*); молочнокислий стрептокок (*Str. thermophilus*) та дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii* [4, 13, 20].

Здебільшого пробіотичні препарати містять різні штами біфідобактерій та лактобацил. Ці пробіотики є класичними, оскільки вони засновані на штамів, що домінують в кишечнику людини з перших днів життя. Біфідо- та лактобактерії посідають провідне місце, підтримуючи баланс та стабілізуючи гомеостаз за рахунок надійної адгезії до слизової оболонки кишечника, визначаючи основні локуси існування для інших мікроорганізмів [20].

Найважливішими симбіонтами травного тракту людини є біфідобактерії. За сучасними даними, рід *Bifidobacterium* включає 32 види. Майже третина видів роду *Bifidobacterium* є мешканцями травного тракту людини [13]. Біфідобактерії продукують біологічно активні сполуки, виконують імуногенну й антимутогенну функції, беруть участь у детоксикації екзо- та ендогенних токсичних агентів [13]. Антагоністична активність біфідобактерій пов'язана з продукцією органічних кислот (ацетату і лактату), бактерицидна – з широким спектром антимікробної дії (проти багатьох видів ентробактерій, вібріонів, стрептококів та стафілококів) і блокуванням рецепторів на слизовій оболонці кишечника, що запобігає фіксації на ній потенційно патогенних мікроорганізмів [18, 19, 20].

Біфідобактерії продукують бактериоцини проти потенційно патогенних штамів, відповідають за теплове забезпечення організму та енергозабезпечення епітелію; регулюють морфологічний стан слизової оболонки кишечника, його моторно-евакуаторну функцію, перешкоджають проникненню мікробів у верхні відділи та інші внутрішні органи (за рахунок колонізаційної резистентності, підтримують іонний гомеостаз; виводять екзогенні та ендогенні суб-

страсти з організму; стимулюють імунну систему та місцевий імунітет; підтримують фізико-хімічні параметри гомеостазу приєпітеліальної зони; беруть участь у протипухлинному нагляді та синтезі вітамінів, ферментів, антибіотиків, гормоноподібних субстанцій, незамінних амінокислот, низькомолекулярних жирних кислот, пептидів, сигнальних молекул, у тому числі нейротрансмітерів [3, 4]. Лактобактерії беруть участь у гідролізі вуглеводів, продукують лізоцим, лактоцидин, ацидофілін, перекиси, антибіотики та бактеріоцини [7]; пригнічують розвиток синьогнійної палички, стафілококів, ешерихій, протею, деяких видів шигел, сераций, сальмонел, стрептококів; перетворюють холестерин на копростанол [8].

Біфідо- та лактобактеріям притаманна висока здатність до колонізації епітелію травного тракту, що служить захисним бар'єром на шляху проникнення патогенної мікрофлори і у свою чергу забезпечує стабілізацію нормального складу мікробіоценозу кишечника за рахунок синтезу антибіотичних речовин і закиснення середовища, а кисле середовище сприяє кращому всмоктуванню жирів, вітамінів, іонів заліза і кальцію, затримує розмноження патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів [12, 21].

Власне до пребіотиків належать різні органічні сполуки і компоненти їжі, такі, як олігофруктоза; інулін; галакто-олігосахариди; пантотенат кальцію; лактулоза; олігосахариди грудного молока; харчові волокна (клітковина); ксиліт; сорбіт; пектини; аргінін; глутамінова кислота; глутатіон; убіхінон; вітаміни А, Е і С; селен; ейкозапентаєнова кислота; лектини [3, 7, 10, 17].

Найбільш поширеними з пребіотиків є олігофруктоза, інулін, галактоолігосахариди, лактулоза, олігосахариди грудного молока. Ферментація олігофруктози в товстій кишці супроводжується збільшенням кількості біфідобактерій, підвищенням абсорбції кальцію, зниженням рівня ліпідів у плазмі крові, зменшенням часу фекального транзиту і збільшенням обсягу фекальних мас. Зростання кількості біфідобактерій призводить до інгібування функціональної активності потенційних патогенів, а також супроводжується зменшенням концентрації аміаку в сироватці крові, збільшенням синтезу вітамінів і травних ферментів [5, 10, 21].

За механізмом дії препарати пробіотиків є багатофакторними лікувальними засобами. Вони мають антагоністичну активність щодо широкого спектра патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, здійснюють коригувальний вплив на біоценоз та стимулюють репаративні процеси в кишечнику [15].

Пребіотики впливають на кишкову мікрофлору шляхом стимуляції імунних механізмів слизової оболонки тонкої кишки та активізації неімунних механізмів внаслідок антагонізму/конкуренції з потенційними патогенними мікроорганізмами. Пребіотики впливають на склад кишкової мікрофлори шляхом збільшення вмісту анаеробної мікрофлори і зменшення популяції патогенних мікроорганізмів [10, 12].

Механізми дії пробіотиків різноманітні: вони активізують локальні макрофаги для подальшої презентації антигену В-лімфоцитам; збільшують синтез секреторного імуноглобуліну А; модулюють вміст цитокинів; змінюють місцеve рН, створюючи несприятливі умови для розвитку патогенних мікроорганізмів; продукують бактеріоцини, інгібуючі зростання патогенної мікрофлори; видаляють вільні радикали; стимулюють продукцію муцину слизовою оболонкою кишечника; конкурують за адгезію з патогенами; модифікують патогенні бактеріальні ендотоксини [10, 15, 18]. У низці досліджень показана антибактеріальна активність пробіотичних бактерій як *in vitro*, так і *in vivo*, що пояснюється здатністю пробіотиків самостійно продукувати антибактеріальні речовини. Наприклад, антибактеріальна активність пробіотичних штамів *Lactobacillus* базується на продукованні в процесі життєдіяльності перекису водню, різних бак-

теріоцинів. Пробиотичні штами *Bacillus clausii* продукують субстанції, що володіють антимікробними властивостями відносно деяких грампозитивних бактерій (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* і *Clostridium difficile*) [17, 21].

Як і пробіотики, пребіотики збільшують продукцію секреторного імуноглобуліну А; модулюють вміст цитокинів; прискорюють метаболізм ліпідів; впливають на всмоктування іонів (кальцій, залізо, магній). Пребіотики сприяють 10-кратному збільшенню кількості представників нормальної мікрофлори (біфідо-, лактобактерій, кишкової палички) при одночасному скороченні числа умовно-патогенних мікроорганізмів [21].

Пребіотики не тільки запобігають колонізації слизової оболонки кишечника патогенами, а й сприяють стабілізації епітеліального бар'єра, запобігаючи транслокації бактерій у внутрішнє середовище. Механізм дії пробіотиків зумовлений також конкуренцією за нутрієнти (навіть короткочасне позбавлення тільки одного поживного субстрату, необхідного для життєдіяльності певного виду кишкової мікрофлори, призводить до пригнічення його зростання). Результати низки досліджень свідчать, що максимальний позитивний ефект виявляють препарати, що містять біфідобактерії в кількості не менше 10^8 КУО/мл [1, 10, 18].

Серед сухих комплексних препаратів, присутніх сьогодні на українському фармацевтичному ринку, заслуговує на особливу увагу синбіотик з торговою назвою Біфітен (Максилак, Мультилак в інших країнах), який містить пребіотик олігофруктозу та дев'ять ліофілізованих штамів бактерій, що вважаються безпечними та рекомендовані до використання Європейською Агенцією безпеки харчових продуктів (EFSA).

Одна кислотостійка капсула Біфітену, яка виготовлена за інноваційною технологією MURE (Multi Resistant Encapsulation), містить унікальну комбінацію 9 штамів пробіотичних бактерій підвищеної ефективності (сумарно не менше 4,5 млрд бактерій $4,50 \times 10^9$ КУО):

Bifidobacterium bifidum $2,25 \times 10^8$ КУО/1,0 мг;
Lactobacillus plantarum $2,25 \times 10^8$ КУО/0,9 мг;
Lactobacillus casei $2,25 \times 10^8$ КУО/4,0 мг;
Bifidobacterium breve $4,50 \times 10^8$ КУО/5,0 мг;
Lactococcus lactis $9,00 \times 10^8$ КУО/4,5 мг;
Lactobacillus rhamnosus $4,50 \times 10^8$ КУО/2,0 мг;
Streptococcus thermophilus $4,50 \times 10^8$ КУО/5,0 мг;
Lactobacillus helveticus $9,00 \times 10^8$ КУО/7,8 мг;
Bifidobacterium longum $6,75 \times 10^8$ КУО/5,0 мг та **63 мг** олігофруктози у якості пребіотичного компонента [16].

Однією з причин недостатньої ефективності пробіотичних препаратів може бути вплив кислого вмісту шлунка. В оптимальних умовах живі мікроорганізми, які містяться в пробіотиках, мають проходити через шлунок непошкодженими, щоб зберегти здатність до утворення колоній, для чого пробіотиків використовують різноманітні захисні капсули проти деструктивної дії соляної кислоти та інших агентів процесу травлення. Проведені на даний час дослідження засвідчили, що тільки деякі наявні на ринку продукти є стабільними і стійкими до дії соляної кислоти протягом експозиції 60 хв [4, 17, 21].

Кислотостійка капсула Біфітену, яка виготовлена за інноваційною технологією MURE (Multi Resistant Encapsulation), захищає вміст капсули (пробиотичні бактерії) від впливу низького рН шлункового соку, руйнівного впливу травних ферментів та солей жовчних кислот, тим самим забезпечує надходження безпосередньо у кишечник живих бактерій, здатних адаптуватися та зберігати високу біологічну активність саме в кишечнику протягом тривалого часу. Живі пробіотичні бактерії, що потрапляють у кишечник, через 1–3 год виходять з анабіозу, проявляють здатність до адгезії та протидії патогенним мікроорганізмам.

У Karol Marcinkowski Medical University (Poznan, Poland) було проведено дослідження життєздатності пробіотичних мікроорганізмів в умовах модельованого шлункового середовища відповідно до рекомендацій і стандартів Європейської Фармакопеї. З цією метою штами *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, які входять у п'ять пробіотичних продуктів, інкубували в розчині з рН 1,2 протягом однієї години, після чого оцінювали результати – кількість живих бактерій з використанням методології «Підрахунок пробіотичних мікроорганізмів, підданих умовам кислотного середовища». Результати досліджень *in vitro* засвідчили, що капсули за технологією MURE, були найбільш ефективними щодо захисту бактерій від деструктивної дії низького рівня рН [16].

У практичному керівництві Probiotics and prebiotics зазначається, що дані щодо специфічності, унікальності, ефективності та безпеки одного пробіотика не можуть бути екстрапольовані на інші штами або види бактерій, що застосовуються в якості інших пробіотиків, тому що навіть зміна складу додаткових речовин, що містяться в препараті (наповнювачі, баластні речовини, склад оболонки), може істотно змінити фармакологічні властивості лікарського засобу і знизити його ефективність [17].

На даний час не існує єдиної однаково ефективної добової дози для всіх пробіотиків, разова і добова дози кожного пробіотичного агента підбирається на основі результатів рандомізованих клінічних випробувань. На відміну від багатьох інших лікарських засобів пробіотичні препарати є безрецептурними, тому до цієї групи медикаментів висувують високі вимоги щодо безпеки. Слід урахувувати відсутність даних про безпеку тривалого застосування пробіотичних препаратів, оскільки більшість пробіотиків використовують короткочасно (за винятком вітамінів і мінералів) [10, 17].

У зв'язку з цим одним з актуальних питань сучасної науки є вивчення клінічних, генетичних, токсикологічних, імунологічних, мікробіологічних аспектів застосування пробіотичних препаратів з метою остаточного уточнення всіх можливих побічних ефектів пробіотикотерапії.

Мета дослідження: вивчення ефективності та переносимості Біфітену у пацієнок з дисбіотичними процесами репродуктивних органів та травного тракту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебувало 47 пацієнок репродуктивного віку (від 26 до 35 років), які неодноразово отримували лікування з приводу запальних захворювань органів малого таза.

На момент включення в дослідження пацієнтки висловлювали скарги на біль або дискомфорт у нижній частині живота, переважно спастичного характеру; періодично часте сечовипускання або імперативні позиви до сечовипускання; здуття живота; біль під час статевому акту; печіння, свербіж у ділянці зовнішніх статевих органів; патологічні виділення з піхви; помірні закрепи або, навпаки, проноси; серцебиття тощо. Подібну симптоматику хворі відзначали після вживання їжі, при стресових ситуаціях, під час або після менструації, що і було причиною звернення на консультацію до гінеколога.

Аналіз скарг засвідчив, що дискомфорт або біль в області живота, інші симптоми турбують переважну більшість пацієнок не менше 3 днів щомісяця протягом останніх шести місяців, однак вони пов'язували біль тільки з перенесеним раніше запаленням внутрішніх статевих органів.

У результаті комплексного обстеження, яке передбачало гінекологічне дослідження, УЗД (абдомінальне та трансвагінальне) органів малого таза, дослідження біоценозу піхви за системою Флороценоз, консультацію гастроентеролога, фіброгастро- та колоноскопію за показаннями у

32 (68,1%) пацієнок з урахуванням Римських критеріїв III було діагностовано синдром подразненого кишечника (СПК) [14].

Серед 32 пацієнок з верифікованим діагнозом СПК співвідношення концентрацій ДНК мікроорганізмів за системою Флороценоз у 22 (68,75%) хворих відповідало змішаному дисбіозу піхви, у 6 (18,75%) – бактеріальному вагінозу, у 4 (12,5%) концентрація *Candida albicans* перевищувала 10^4 ГЕ/мл, що відповідало клініці рецидивного вульвовагінального кандидозу.

Останнім часом накопичилася значна кількість даних, що свідчать про роль порушення кишкової мікрофлори у формуванні СПК і СПК-подібних порушень. Установлено, що зміна складу кишкової мікрофлори супроводжується порушеннями рухової активності і сенсорної чутливості кишечника, що лежить в основі формування симптоматики кишкової диспепсії, яка включає абдомінальний біль, розлади випорожнень, метеоризм [9, 14].

Взаємозв'язок бактеріальної флори і СПК підтверджений кількома положеннями, які в даний час продовжують інтенсивно вивчатися: епідеміологічні, клінічні та експериментальні докази існування постінфекційного СПК; докази, як експериментальні, так і клінічні, щодо наявності низького ступеня активності запалення при СПК, яке запускається внутрішньоопосередкованою мікрофлорою; припущення, що СПК може бути асоційований з наявністю синдрому надлишкового бактеріального росту або з іншими змінами кишкової мікрофлори; позитивний ефект використання при лікуванні СПК антибактеріальних препаратів, пре- та пробіотиків [9].

У разі призначення терапії хворим з СПК дотримувалися рекомендованих принципів: нормалізація моторних порушень кишечника; відновлення складу кишкової мікрофлори; зменшення агресивності кишкового вмісту і захист слизової оболонки товстої кишки; зниження активності місцевого запалення і зменшення кишкової проникності; зниження висхідної чутливості; нормалізація функції центральної нервової системи.

24 хворих, які виявили згоду на участь у дослідженні, були розділені на дві групи по 12 чоловік. Усім хворим надані рекомендації з дієтичного харчування, що базувались на виключенні з харчування продуктів, які провокують метеоризм та розлади випорожнення.

Пацієнтки I групи отримували селективний спазмолітик, дія якого обмежується травним трактом (мебеверину гідрохлорид), кишковий антисептик (ніфуросазид), препарат на основі рослинних харчових волокон (Мукофальк) згідно з дозуванням, рекомендованим виробником.

Пацієнтки II групи отримували селективний спазмолітик, дія якого обмежується травним трактом (мебеверину гідрохлорид) та синбіотик Біфітен по 1 капсулі на добу протягом 10 днів.

Підставою до призначення Біфітену як першої лінії терапії СПК у пацієнок з обтяженим запальними захворюваннями статевих органів анамнезом були визначені виробником показання – порушення балансу мікрофлори кишечника (дисбіоз) внаслідок кишкових інфекцій бактеріального та вірусного походження, під час або після антибіотикотерапії; функціональних розладів кишечника (діарея, запор); пригнічення імунітету; погіршення якості харчових продуктів та питної води, незбалансованого харчування, стресу, зміни кліматичних поясів.

Попереднє оцінювання клінічного ефекту терапії засвідчила виражену редукцію симптоматики в обох досліджуваних групах, водночас комплаєнс пацієнок був вищим у II групі при значно вищому фармако-економічному навантаженні у I клінічній групі. Водночас було відзначено, що у пацієнок II клінічної групи змінився характер та інтен-

сивність піхвових виділень, зникли подразнення та печіння у ділянці зовнішніх статевих органів. Пацієнткам II групи було рекомендовано повторити зазначений курс лікування двічі протягом наступних місяців з дослідженням стану біоценозу піхви після третього курсу лікування.

ВИСНОВКИ

1. Синбіотик Біфітен, який містить пребіотик олігофруктозу та дев'ять ліофілізованих штамів пробіотичних бактерій у кислотостійкій капсулі, яка виготовлена за інноваційною технологією MURE (Multi Resistant Encapsulation), за якісним та кількісним складом відповідає всім вимогам, що мають забезпечувати ефективність та безпеку комплексних препаратів.

Перспективы использования синбиотика Бифитен в клинической практике акушера-гинеколога В.И. Пирогова, С.А. Шурпяк

В статье обсуждаются перспективы применения синбиотика Бифитен в комплексном лечении пациенток с гинекологической патологией и сопутствующим синдромом раздраженного кишечника (СРК). Синбиотик Бифитен, содержащий пребиотик олигофруктозу и девять лиофилизированных штаммов пробиотических бактерий в кислотостойкой капсуле, изготовленной по технологии MURE, по качественному и количественному составу соответствует всем требованиям, которые обеспечивают эффективность и безопасность комплексных препаратов. Бифитен продемонстрировал эффективное дополнение к рациону у пациенток с СРК. У пациенток, получавших Бифитен, наблюдалась быстрая редукция симптоматики СРК и дисбиоза половых органов.

Ключевые слова: биоценоз, микрофлора человека, синбиотики, пробиотики, пребиотики, Бифитен.

2. Біфітен демонструє ефективне доповнення до раціону у пациенток з СРК.

3. У пацієнток, які отримували Біфітен, спостерігається швидка редукція вираженості дискомфорту, здуття живота, нормалізація характеру випорожнень, аналогічно застосуванню комплексу терапії з більш дорогих вартісними препаратами.

Перспективы дальнейших исследований. Ураховуючи спектр показань синбіотика Біфітену і виявлене клінічне покращання дисбіотичних процесів генітального тракту у жінок з обтяженим гінекологічним анамнезом та СРК, актуальним є дослідження ефективності застосування синбіотика в разі низки гінекологічної патології.

The prospect of using synbiotics Bifiten in clinical practice obstetricians and gynecologists V.I. Pyrohova, S.A. Shurpyak

The article discusses the prospects for the use of synbiotic Bifiten in complex treatment of patients with gynecological diseases and concomitant irritable bowel syndrome (IBS). Bifiten synbiotic containing prebiotic oligofructose and nine lyophilized strains of probiotic bacteria in the acid-capsule technology with MURE, on the qualitative and quantitative composition complies with all the requirements that ensure the effectiveness and safety of complex products. Bifiten demonstrated effective addition to diet in patients with the IBS. Patients receiving Bifiten, there was a rapid reduction of symptoms and manifestations of IBS and genital dysbiosis.

Key words: biocenose, human microflora, synbiotics, probiotics, prebiotics, Bifiten.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 581-94-48. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Шурпяк Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биотехнологические аспекты создания препаратов на основе пробиотиков / Хижняк О.С., Краснопольский Ю.М. // Вестник НТУ «ХПИ». Серия «Новые решения в современных технологиях». – Харьков: НТУ «ХПИ». – 2012. – № 44 (950). – С. 72–78.
2. Богадельников И.В. Дисбактериоз – желаемое и действительное / И.В. Богадельников // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 6. – С. 2–3.
3. Бондаренко В.М. Пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева // Фармака. – 2003. – № 7. – С. 56–60.
4. Гордієнко П.А. Розробка складу та технології таблеток-ядер комбінованого пробіотика / П.А. Гордієнко, В.І. Чуєшов // Фармаком. – 2009. – № 3. – С. 19–23.
5. Зайченко О.Е. Пребиотики, пробиотики и синбиотики в профилактике остеопороза / О.Е. Зайченко // Украинский терапевтический журнал. – 2014. – № 1. – С. 85–94.
6. Левицкий А.П. Пребиотики и пробиотика дисбактериоза / А.П. Левицкий, Ю.Л. Волянский, К.В. Скидан // Харьков: ЭДЭНА, 2008. – 100 с.
7. Можина Т.Л. Роль и место пробиотических препаратов в современной медицине (по материалам руководства Probiotics and prebiotics, 2008) / Т.Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 5–13.
8. Охотникова Е.Н. Микробиоценоз кишечника: Основные понятия, нарушения и их коррекция / Е.Н. Охотникова // Фах. педіатрія. – 2010. – № 7. – С. 28–36.
9. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: пособие для врачей / Н.А. Агафонова. – М.: Форте принт, 2013. – 52 с.
10. Сучасний стан розробки та застосування пробіотичних, пребіотичних та синбіотичних препаратів (огляд літератури) / С.В. Калініченко, Є.М. Бабич, Т.А. Рижкова [та ін.] // Annals of Mechnikov Institute. – 2013. – № 3. – С. 5–12.
11. Янковский Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с.
12. Bengmark S. Synbiotic treatment in Clinical Praxis [Text] / S. Bengmark // In: Host Microflora Crosstalk. Old Herborn University Seminar. – 2003. – № 16. – P. 69–82.
13. Bifidobacteria: history, ecology, physiology and applications / B. Biavati, M. Vescovo, S. Torriani [et al.] // Am. Microbiol. – 2000. – Vol. 50. – P. 117–131.
14. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process / D.A. Drossman // Gastroenterology. – 2006. – V. 130 (5).
15. Holzapfel W.H. Introduction to pre- and probiotics [Text] / W.H. Holzapfel, U. Shillinger // Food Research International. – 2002. – V. 35. – P. 109–116.
16. PiNetek J. In-vitro comparative study of stability and disintegration of capsules produced with the use of the MURE (Multi Resistant Encapsulation) / Karol Marcinkowski Medical University, Poznac, Poland. – 2010.
17. Probiotics and prebiotics / F. Guarner, A.G. Khan, J. Garisch [et al.] // World Gastroenterol. Organisation Practice Guideline. – 2008. – http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf
18. Reid G. Potential uses of probiotics in clinical practice / G. Reid, J. Jass, M.T. Sebulski // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol. 16, № 4. – P. 658–672.
19. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics // FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. – 2001. – P. 1–34.
20. Roberfroid M.B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? / M.B. Roberfroid // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71, № 6. – P. 1682–1687.
21. Shenderov B.A. Probiotics, prebiotics and synbiotics. General and selected fields of problem [Text] / B.A. Shenderov // Food ingredients. Raw materials and additives. – 2005. – № 2. – P. 23–26.

Статья поступила в редакцию 23.11.2015