



УДК 579.864.1:615.331

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ
НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОБИОТИКОВ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ)**

**SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF DEVELOPMENT OF NEW
MEDICINAL FORMS OF PROBIOTICS
(LITERATURE REVIEW AND RESULTS OF OUR OWN EXPERIMENTS)**

**П.А. Гордиенко¹, В.И. Чуешов¹, А.Д. Гордиенко², Е.В. Кудокотцева³
P.A. Gordiyenko¹, V.I. Chueshov¹, A.D. Gordiyenko², E.V. Kudokotseva³**

¹Национальный фармацевтический университет

Украина, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53

²Харьковская государственная зооветеринарная академия

Украина, 62341, Харьковская область, Дергачевский район,

с. Малая Даниловка, ул. Академическая

³Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

Украина, 61015, г. Харьков, ул. Переяславская, 23

¹National Pharmaceutical University

Ukraine, 61002, Kharkov, Pushkinskaya St., 53

²Kharkiv State Zooveterinary Academy

Ukraine, 62341, Kharkov area, Dergachevsky area,

page. Small Danilovka, Akademicheskaya St.

³Institute for problems of cryobiology and cryomedicine

Ukraine, 61015, Kharkov, Pereyaslavskaya St., 23

E-mail: gordeyad@mail.ru

Ключевые слова: пробиотики, профилактика и лечение дисбиоза, лекарственные формы, технология получения препаратов.

Key words: probiotics, prophylaxis and treatment of disbiosis, medicinal forms, drug, technology of drug production.

Аннотация. В статье дана оценка терапевтической эффективности пробиотиков, определяемой особенностями штаммов, на основе которых производится препарат и конечной формой его выпуска. Отмечено, что терапевтический эффект пробиотика тесно связан с научным обоснованием выбора производственных штаммов, определяющих безопасность, иммуномодулирующее действие, адгезию и сроки выживания микроорганизма в интродуцируемом организме. Приведены медико-биологические и технологические подходы создания новых лекарственных форм пробиотиков.

Resume. The assessment of therapeutic efficacy of probiotics has been described in the article. The efficacy was determined by the peculiarities of the strains on the basis of which the preparation is produced and by the final form of its output. It has been pointed out that the therapeutic efficacy of probiotics is closely connected with the scientific substantiation of the selection of the industrial strains that characterize their safety, immunity modulating action, adhesion and microorganism life span in the introduced body. The medical, biological and technological approaches of the development of new preparations – probiotics.

В практической медицине для нормализации нарушенного микробиоценоза широко применяются средства бактериальной терапии (пробиотики) [Бондаренко, 2007; Коваленко, 2007; Ардатская, 2008; Щекина, 2009; Ардатская, 2011].

Пробиотики – это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения [Бухарин, 2012; Парфенов, 2012], оказывающие при естественном способе введения позитивные эффекты на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры [Walker et.al., 2006; Ушкалова, 2007; Tennyson, Friedman, 2008; Preidis, 2009].

Назначение пробиотических препаратов (ПП) с профилактической или лечебной целью подразумевает непосредственную коррекцию нарушенной нормальной микрофлоры человека.

Высокая частота возникновения дисбиотических состояний различного генеза среди взрослого населения и детей определяет существенную потребность практической медицины в препаратах, корригирующих нарушенную нормальную микрофлору кишечника человека [Андреева, 2006; Няньковский и др., 2006; Chermesh, Eliakim, 2006; Кафарская, и др., 2011].

Наиболее важным свойством пробиотических бактерий является обеспечение колонизационной резистентности, т. е. защиты кишечной стенки от проникновения во внутреннюю среду организма как бактерий, так и токсинов и токсических продуктов различного происхождения. В механизме



колониционной резистентности важную роль играет антагонистическая активность пробиотиков, их способность колонизировать слизистую оболочку, которая складывается из адгезии микроорганизмов к эпителиальным клеткам кишечника, конкуренции за рецепторы связывания и блокады адгезии и колонизации слизистой оболочки патогенными микробами и условно-патогенными микроорганизмами с участием гуморальных и клеточных факторов защиты макроорганизма [Lebeer, 2008; Бондаренко, 2010].

Получение новых, более эффективных препаратов пробиотиков является актуальной задачей, поскольку нарушения внутренней микробной экологии наблюдаются у большей части населения многих стран мира [Коваленко, 2007; Ардатская, 2008].

Теоретические представления микробной медицинской экологии о процессах формирования и изменениях микробиоценозов, а также механизмах лекарственного действия пробиотиков позволяют целенаправленно осуществлять разработки новых лекарственных препаратов [Ардатская, 2008; Щекина, 2009; Бондаренко, 2010].

Успешное использование средств бактериальной терапии для нормализации микробиоценоза возможно в случае применения рациональной лекарственной формы, обеспечивающей жизнеспособность микроорганизмов в процессе применения и хранения.

Целью настоящей работы явилось изучение медико-биологических и технологических подходов в создании новых лекарственных форм пробиотиков.

В соответствии с современными представлениями пробиотики представляют собой моно- или сложные культуры живых микроорганизмов, действие которых направлено на восстановление или формирование естественных биотопов микроорганизмов [Бондаренко, 2007; Зрячкин, 2007].

Основными показаниями к применению пробиотиков являются дисбиозы, в том числе связанные с интенсивной антибиотикотерапией и радиационным облучением, диареи, колиты и энтероколиты различной этиологии, кишечные расстройства и т.д. [Ушкалова, 2007; Ардатская, 2008; Щекина, 2009]. При этом биологическое действие пробиотиков определяется видом бактерий, входящих в состав пробиотика, что не всегда учитывается при назначении препаратов при бактериотерапии.

В настоящее время пробиотики выпускаются в следующих лекарственных формах:

- лиофильно высушенная биомасса во флаконах или ампулах;
- лиофильно высушенная биомасса в желатиновых капсулах;
- суппозитории ректальные, вагинальные с лиофильно высушенной биомассой;
- лиофильно высушенная биомасса, прессованная в таблетки;
- сублингвальные таблетки, рассасываемые под языком;
- жидкая суспензия живых пробиотических бактерий.

Кроме бифиформ капсул кишечнорастворимых, практически не выпускаются лекарственные формы пробиотиков покрытых кишечнорастворимой оболочкой [Зрячкин, 2007].

Следует отметить, что пробиотики, содержащие лиофильно высушенную биомассу, сохраняют лечебные свойства при значительно большем сроке хранения, чем жидкие пробиотики. Главное же достоинство жидких пробиотиков заключается в том, что бактерии в них находятся в живой биологически активной форме. Свое благотворное влияние они оказывают незамедлительно – сразу после приема препарата, что выгодно отличает их от аналогичных сухих препаратов.

В сухих формах пробиотиков бактерии находятся в глубоком анабиозе, и им требуется порядка 8-10 часов для перехода к активному физиологическому состоянию, однако к этому времени большая их часть уже может естественным образом элиминироваться из кишечника.

В настоящее время производственные бактерии, входящие в состав ПП, предложено характеризовать по наличию факторов адаптации и пробиотической активности, дополненным степенью выраженности иммуномодулирующих свойств и спектром восстанавливаемых регуляторных метаболических функций макроорганизма, включая нормализацию процессов электролитного обмена, окислительного фосфорилирования и регенерацию поврежденных клеток [Lebeer, et al., 2008; Macfarlane S., 2008]. Применение пробиотиков базируется на индивидуальном подходе к каждой возрастной категории страдающих дисбиозом пациентов. Иными словами, действующее вещество - штаммы бактерий нормальной микрофлоры должны максимально соответствовать возрастным физиологическим нормам [Няньковський и др., 2006; Ушкалова, 2007]. Следует отметить, что эффект пробиотикотерапии зависит от того, какой штамм и какой вид микроорганизмов положен в основу пробиотика, какова форма применяемого препарата и метод его введения в организм пациента, насколько пробиотический штамм соответствует возрастным физиологическим нормам. Кроме того, эффект пробиотикотерапии определяется иммунным статусом пациента, нозологией заболевания, остротой течения процесса.

Большинство пробиотиков на фармацевтическом рынке представлены моно-, поликомпонентными, комбинированными и сорбированными формами [Бондаренко, 2007; Зрячкин, 2007].

К монокомпонентным ПП, содержащих живые бактерии, относятся представители нормальных симбионтов бифидобактерии, лактобациллы, эшерихии, энтерококки и др.), или самоэлиминирующие антагонисты (*B. subtilis*, *B. licheniformis*, *Saccharomyces boulardii*). К числу указанных ПП от-



носятся бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин, бификол, энтерол, бактисубтил, споробактерин. К комбинированным ПП относится кипацид, содержащий *L. acidophilus* и комплексный иммуноглобулин; бифилиз, включающий *B. bifidum* 1 и лизоцим; нутролин – В, содержащий *L. sporogenes*, а также тиамин мононитрат, рибофлавин, пиридоксин гидрохлорид и никотинамид [Бондаренко, 2007; Зрячкин, 2007].

К сорбированным ПП относятся бифидумбактерин форте и пробифор, содержащие иммобилизованные на активированном угле жизнеспособные бактерии *B. bifidum* 1; флорин форте, представляющий собой иммобилизованные на активированном угле жизнеспособные бактерии *B. bifidum* 1 и *L. plantarum* 8РА-3); бифиформ капсулы кишечнорастворимые (*B. longum*, *E. faecium* и питательная пребиотическая среда), бифиформ Малыш (*L. rhamnosus* GG, *B. lactis* BB-12, витамины В₁, В₆ и фруктоолигосахарид). Поликомпонентными ПП являются бификол (*B. bifidum* 1 и кишечная палочка *E. coli* М 17), ацилакт (*L. acidophilus* – 3 разных штамма), бифиформ (бифидобактерии и энтерококки), аципол (*L. acidophilus* и полисахарид кефирных грибков), линекс (*L. acidophilus*, *B. infantis* и стрептококки) [Бондаренко, 2007; Зрячкин, 2007].

Постоянное присутствие в конкретном биотопе (ротовая полость, кишечник, вагинальный канал и др.) достаточного количества клеток пробиотика, прикрепившегося к его стенке, предотвращает проникновение патогенных микроорганизмов в эпителиальные клетки. Кроме того, пробиотические микроорганизмы создают неблагоприятный для патогенов рН среды, "забивая" данную микроэкобиоту. Тем самым нивелируется дисбаланс микрофлоры, который был нарушен при дисбиозах [Коваленко, 2007].

При создании новых высокоэффективных пробиотиков промышленные пробиотические штаммы должны обладать устойчивостью к литическим ферментам слюны (лизоцим) и пищеварительным ферментам (пепсин, липаза), устойчивостью к желчи. Они должны быть испытаны на симбиотичность и устойчивость к выживанию в неблагоприятных условиях, продуцировать биологически активные вещества – витамины, аминокислоты, антитоксины [Коваленко, 2007; Ардатская, 2011], интенсивно развиваться на различных питательных средах, проявлять широкий спектр антагонистической активности к патогенным и условно-патогенным для человека микроорганизмам, обладать адгезивностью к слизистой кишечника, устойчивостью к максимально широкому кругу антибиотиков в терапевтических дозах, к технологическим стадиям получения готовой лекарственной формы, особенно, к высушиванию [Гордиенко и др., 2006]. Это необходимо, т.к. препарат должен сохранять жизнеспособность бактериальных клеток и основные перечисленные выше свойства на протяжении не менее 1,5–2 лет, а это достижимо при высушивании препарата до относительной влажности не выше 5%; не содержать в среде культивирования экстраклеточных ДНКазы и РНКазы. Наличие последних может быть связано с цитотоксичностью бактериальной культуры, кроме этого пробиотик должен быть безвредным для организма человека. Очень важно, чтобы пробиотические культуры дополняли друг друга по биологической активности, проявляя эффект синергизма в препарате при проведении микробиотерапии [Петров, 2003; Ардатская, 2008; Бухарин, 2012]. Так использование механических смесей нескольких штаммов микроорганизмов в одном препарате (например, бификол – смесь *B. bifidum* и *E. coli* М 17) не оправдал ожидания в отношении суммирования свойств отдельных компонентов. Вероятно, это происходит в результате того, что при регидратации сухой смеси нескольких штаммов (во время приема лекарства) в зависимости от состава питательной среды и ее физико-химических параметров один из штаммов получает преимущественное развитие, а другие микроорганизмы погибают. В результате терапевтическая активность в этом случае будет не выше, чем при использовании пробиотика на основе одного из штаммов композиции [Петров, 2003]. Таким образом, механическая смесь бактериальных штаммов, предварительно выращенных и высушенных по отдельности, не позволяет получить пробиотик с повышенными терапевтическими свойствами. Вероятно, необходимо использовать системы микроорганизмов, в которых каждый штамм благоприятно влияет на метаболическую активность других штаммов. Такие системы называются симбиотическими. Они интересны также тем, что свойства отдельных симбионтов могут значительно трансформироваться. И если они будут меняться в нужном направлении то можно достичь желаемого эффекта – получить препарат пробиотика с улучшенными характеристиками [Коваленко, 2007].

Перечисленным требованиям к бактериальной основе пробиотиков при использовании симбиотической композиции отвечает препарат пробиотик – витафлор [Петров, 2003]. Штаммы симбиотической композиции витафлор относятся к грамположительным палочкам, не образующих спор рода *Lactobacillus*, вида *acidophilus*, штаммам ДН⁰75 и ДН⁰76. Витафлор как современный бактериальный препарат нового поколения, нормализующий микробиоценозы, используется не только в лечебных но и в профилактических целях. Для профилактики дисбиозов витафлор в виде сухой лиофилизированной симбиотической ацидофильной закваски рекомендуется использовать путем употребления сквашенного им молока. В настоящее время разработаны новые лекарственные формы витафлора в виде желатиновых капсул, суппозиторий и сублингвальных таблеток [Петров, 2003].

Для того, чтобы пробиотики могли успешно выполнять свое назначение и обеспечивать эффективный рост колоний в кишечнике, необходимо сочетание целого ряда благоприятных факторов и условий, которые необходимо учитывать при разработке и производстве препаратов на их основе



[Гордиенко и др., 2005]. Однако, невозможно кардинально повлиять на все причины и предпосылки имеющие отношение к такой сложной и полиэтиологичной проблеме, как дисбиоз, но учитывая различные медико-биологические аспекты и, решая их с помощью новейших технологий представляется возможность создавать высокоэффективные лекарственные препараты с большим потребительским потенциалом.

Перспективным способом сохранения высокой биологической активности пробиотиков в течении гарантированного срока хранения является их микрокапсулирование [Гордиенко и др., 2005]. Микрокапсулирование позволяет повысить устойчивость пробиотиков к негативному воздействию кислой среды желудочного сока, увеличить метаболическую активность, иммобилизовав их на матрице из пребиотиков и факторов роста, но при этом легко растворимых в водной среде с нейтральной или слабощелочной реакцией [Гордиенко и др., 2005]. Процесс микрокапсулирования заключается в том, что пробиотики заключают в оболочку из олигосахаридов [Gibson et.al., 1996.] которые служат наполнителем и одновременно питательной средой для них, а также способствуют получению стабильной суспензии бактерий и создают устойчивую к кислой среде оболочку микрокапсулы. Олигосахариды не усваиваются верхними отделами ЖКТ человека и полностью ферментируются бактериями толстого кишечника, в результате чего продукты ферментации подавляют размножение гнилостных и патогенных бактерий. Сушку микрокапсулированных пробиотиков ведут методом распыления, а не лиофилизацией, что позволяет во много раз ускорить процесс сушки, удешевить производство и повысить качество конечного продукта. Выживаемость микроорганизмов защищенных оболочкой во время процесса сушки высока и может приближаться к 100% [Коваленко, 2007].

Важным представляется разработка сорбированных форм пробиотиков. Такие препараты представляют собой колонии бактерий, сорбированных на специально подобранном микроносителе (косточковый активированный уголь, энтеросорбент типа СУМС, модифицированный углеродом, энтеросорбент типа СИАЛ, модифицированный кремнийорганическим полимером, аэросил, цеолит и др.) [Григорьев и др., 1997; Молокеев и др., 1998]. Макропористая структура носителя-сорбента, ячейки которого заполнены микробными клетками, способствуют защите иммобилизованных клеток от инактивирующих факторов внешней среды. Неоднородность свойств клеток по десорбционным способностям, находящихся в порах носителя – сорбента и клеток находящихся близко к внешней поверхности носителя-сорбента обеспечивает пролонгированное действие препарата и способствует колонизации как верхних так и нижних отделов кишечника [Григорьев и др., 1997; Гордиенко, 2006]. Сорбированные формы пробиотиков позволяют обеспечить плотную локальную колонизацию слизистых оболочек и тем самым быстрее восстанавливают микрофлору и ускоряют репаративный процесс слизистой кишечника [Григорьев и др., 1997; Молокеев и др., 1998].

Известно, что в большинстве случаев лекарственная субстанция пробиотика представляет собой лиофильно высушенную бактериальную массу производственного штамма, которую при пероральном применении необходимо защитить от инактивирующего действия желудочного сока (низкого значения pH, наличия гидролитических ферментов и т.д.). Именно поэтому современные готовые лекарственные формы пробиотиков должны представлять собой либо желатиновые капсулы с порошком сухой бактериальной биомассы, либо таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой [Бондаренко, 2007; Зрячкин, 2007]. Использование в качестве пленкообразователей, веществ, которые растворяются в кишечном соке при определенном значении pH, также может обеспечить пролонгированное действие препарата в ЖКТ. Кроме этого, кишечнорастворимые покрытия обладают более выраженными, чем другие покрытия влагозащитным эффектом, что является одним из основных факторов в стабилизации пробиотических препаратов [Кобець и др., 2007]. Такой препарат с кишечнорастворимым покрытием имеет более длительный срок хранения и более эффективное пролонгированное лечебно-профилактическое действие на всех участках ЖКТ за счет более высокой его колонизационной активности.

Создание пробиотиков в виде таблеток и капсул с кишечнорастворимым покрытием позволит не только улучшить потребительские качества препаратов (в сравнении с флаконными и ампульными препаратами), повысить их устойчивость при хранении, предохранить пробиотики от деградирующего действия ферментов и pH желудка, но и увеличить биодоступность и пролонгированность действия, и как следствие усилить профилактический и терапевтический эффект препарата [Григорьев и др., 1997; Кобець и др., 2007].

Нами разработан состав и технология таблетированного комбинированного синбиотика с использованием живых лиофилизированных бифидо- и лактобактерий и пребиотиков инутан и лактулакс под условным названием “бифилак-форм”, покрытого кишечнорастворимой оболочкой [Гордиенко и др., 2008; Гордиенко и др., 2009]. Полученный таблетированный препарат с кишечнорастворимым покрытием, на основе композиции SeleCoat™, пленкообразователем в составе которой является сополимер метакриловой кислоты типа C-Kollicoat® MAE 100P, имеет преимущества в сравнении с препаратами без покрытия. Показано, что кишечнорастворимое покрытие защищает таблетки от действия кислой среды и поглощения влаги [Гордиенко и др., 2008; Гордиенко и др., 2009]. В 0,1M HCl таблетки не распадались на протяжении 2 часов, а в фосфатном



буферном растворе с pH 6.8 распадались менее, чем за 1 час, что удовлетворяет требованиям ГФУ [Гордієнко др., 2009]. Таким образом можно предположить, что таблетки, являясь кислотоустойчивыми, не будут растворяться в среде с соляной кислотой (в желудке), а будут хорошо растворяться в среде кишечника, что обеспечит высвобождение бифидо- и лактобактерий с препарата, практически без их инактивации. Лактулак, который содержит лактулозу как субстрат питания в 1.44 раза увеличивал количество бифидо- и в 1.65 раза количество лактобактерий, а инутан в 1.6 раза увеличивал количество бифидо- и в 1.55 раза - количество лактобактерий в культуральной среде [Гордієнко и др., 2009]. Инутан, как пребиотическая питательная среда, которая содержит комплекс инулинов и клетчатку, позволит не только стимулировать рост пробиотиков, но и колонизировать их, благодаря слизи (фактору адгезии). Витамины, которые содержатся в инутане, микро- и макроэлементы являются необходимыми компонентами для нормального роста организма и дополнительным фактором, который обеспечивает баланс нормальной микрофлоры кишечника [Ардатская, 2011]. Композиция с 25 мг инутана и 30 мг лактулакса проявляла наибольший стимулирующий эффект, которая в 2.0 раза увеличивала рост и накопление как бифидо- так и лактобактерий [Гордієнко и др., 2009]. Инутан и лактулак удачно дополняют один другого и таким образом взаимно усиливают рост и накопление биомассы. Таким образом терапевтический эффект таблеток обусловлен стимулирующим совместным усиливающим действием инутана и лактулакса на указанные микроорганизмы [Гордієнко и др., 2009]. Полученные таблетки, покрытые оболочкой, при выдерживании их на протяжении 1 суток при комнатной температуре не меняли массу, в то время как таблетки без покрытия на 3.5 % поглощали влагу.

Экспериментально доказано, что “бифилак-форм” (таблетки по 0.430 г) остаются стабильными с жизнеспособными пробиотиками в течении одного года при хранении их в контурной ячеистой упаковке с фольги алюминиевой при температуре 4 ± 2 С [Гордієнко и др., 2009; Гордиенко, Чуешов, 2009].

Таким образом получение высокоэффективных пробиотиков требует проведения глубоких клинических исследований, подтверждающих безвредность препарата, его иммунобиологических свойств, антагонистической активности а также совершенствования технологических процессов получения микробной биомассы, методов ее стандартизации, разработки новых технологий и методов оценки качества новых лекарственных форм, обеспечивающих более эффективное и целенаправленное их действие.

Выводы

1. Терапевтическая эффективность разрабатываемого пробиотика определяется выбором производственных штаммов (микроорганизмов), определяющих их безопасность, иммуномодулирующее действие, адгезию, колонизационную резистентность, сроки выживания микроорганизмов в организме и конечной формой его выпуска.
2. Перспективными являются сорбированные, микрокапсулированные, капсулированные и таблетированные с кишечнорастворимым покрытием лекарственные формы пробиотиков, обеспечивающие устойчивость пробиотиков к воздействию кислой среды желудка и пролонгированное действие.
3. Разработанный таблетированный комбинированный пробиотик “Бифилак-форм” с кишечнорастворимым покрытием устойчив в кислой среде и не поглощает влагу. Препарат стабильный с жизнеспособными бифидо- и лактобактериями в течении одного года при хранении его в контурной ячеистой упаковке с фольги алюминиевой при температуре 4 ± 2 °С.

Список литературы References

- Андреева И.В. 2006. Доказательства обоснованности профилактического применения пробиотиков. Фарматека. (6) : 56 – 62.
- Andreeva I.V. 2006. Dokazatel'stva obosnovannosti profilakticheskogo primeneniya probiotikov. Farmateka. (6) : 56 – 62 (in Russian).
- Ардатская М.Д. 2008. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции. Consilium medicum. (8): 86–92.
- Ardatskaja M.D. 2008. Disbakterioz kishhechnika: ponjatie, diagnostika, principy lechebnoj korrekcii. Consilium medicum. (8): 86–92 (in Russian).
- Ардатская М.Д. 2011. Пре- и пробиотики в коррекции микрoэкологических нарушений кишечника. Фарматека. (12): 62–69.
- Ardatskaja M.D. 2011. Pre- i probiotiki v korrekcii mikroekologicheskikh narushenij kishhechnika. Farmateka. (12): 62–69 (in Russian).
- Бондаренко В.М. 2007. Характеристика и терапевтический потенциал пробиотиков по данным клинических испытаний. Биопрепараты. (1): 11–15.



- Bondarenko V.M. 2007. Harakteristika i terapevticheskij potencial probiotikov po dannym klinicheskikh ispytanij. *Bioreparaty*. (1): 11–15 (in Russian).
- Бондаренко В.М. 2007. По поводу нового подхода к классификации фармакопейных лекарственных пробиотических препаратов, биологически активных добавок к пище и продуктов функционального питания. *Фарматека*. (2): 62–64.
- Bondarenko V.M. 2007. Po povodu novogo podhoda k klassifikacii farmakopejnyh lekarstvennyh probioticheskikh preparatov, biologicheski aktivnyh dobavok k pishhe i produktov funkcional'nogo pitaniya. *Farmateka*. (2): 62–64 (in Russian).
- Бондаренко В.М. 2010. Молекулярно–клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов. *Фарматека*. (2): 26–32.
- Bondarenko V.M. 2010. Molekuljarno–kletochnye mehanizmy terapevticheskogo dejstvija probioticheskikh preparatov. *Farmateka*. (2): 26–32 (in Russian).
- Бухарин О.В. 2012. От персистенции к симбиозу микроорганизмов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии*. (4) : 4–9.
- Buharin O.V. 2012. Ot persistencii k simbiozu mikroorganizmov. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii, immunobiologii*. (4) : 4–9 (in Russian).
- Гордиенко А.Д. и др. 2005. Медико-биологические и технологические аспекты создания новых пробиотиков на основе новейших биотехнологий: тези VI Національного з'їзду фармацевтів України, Харків, 2005: 393–395.
- Gordienko A.D. i dr. 2005. Mediko-biologicheskie i tehnologicheskie aspekty sozdaniya novyh probiotikov na osnove novejsih biotehnologij: tezi VI Nacional'nogo. z'їzdu farmacevtiv Ukraїni, Harkiv, 2005: 393–395 (in Russian).
- Гордиенко А.Д. и др. 2006. Методология разработки расчетных режимных параметров сублимационной сушки культур пробиотиков. тезисы III Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием "Биотехнология. Образование. Наука. Практика", Харків, 2006: 122.
- Gordienko A.D. i dr. 2006. Metodologija razrobotki raschetnyh rezhimnyh parametrov sublimacionnoj sushki kultur probiotikov. tezisy III Vseukrainskoj nauchno-prakticheskoi konferencii s mezhdunarodnym uchastiem "Biotehnologija. Obrazovanie. Nauka. Praktika", Harkiv, 2006: 122 (in Russian).
- Гордиенко П.А. 2006. Технологические аспекты создания эффективного комплексного препарата-пробиотика на основе современных биотехнологий: тезисы III Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием "Биотехнология. Образование. Наука. Практика", Харків, 2006: 121.
- Gordienko P.A. 2006. Tehnologicheskie aspekty sozdaniya jeffektivnogo kompleksnogo preparata-probiotika na osnove sovremennyh biotehnologij: tezisy III Vseukrainskoj nauchno-prakticheskoi konfe-rencii s mezhdunarodnym uchastiem "Bio-tehnologija. Obrazovanie. Nauka. Praktika", Harkiv, 2006: 121 (in Russian).
- Гордиенко П.А., Чуешов В.И. 2009. Разработка таблетированного синбиотика с кишечнорастворимым покрытием. Тезисы 2-го Международного конгресса по пробиотикам, Санкт-Петербург, 2009: 10–11.
- Gordienko P.A., Chueshov V.I. 2009. Razrobotka tabletirovannogo sinbiotika s kishechnorastvorimym pokryti-em. Tezisy 2-go Mezhdunarodnogo kongressa po probiotikam, Sankt-Peterburg, 2009: 10–11.
- Григорьев А.В. и др. 1997. Разработка и клиническая оценка пробиотика "Бифидумбактерин форте". *Журнал микробиологии*. (3): 92–96.
- Grigor'ev A.V. i dr. 1997. Razrobotka i klinicheskaja ocenka probiotika "Bifidumbakterin forte". *Zhurnal mikrobiologii*. (3): 92–96 (in Russian).
- Зрячкин Н.И. 2007. Новый подход к классификации пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков. *Фарматека*. (2): 58 – 61.
- Zrjachkin N.I. 2007. Novyj podhod k klassifikacii prebiotikov, probiotikov i sinbiotikov. *Farma-teka*. (2): 58 – 61 (in Russian).
- Кафарская Л.И. и др. 2011. Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути его коррекции с помощью пробиотиков. *Педиатрическая фармакология*. (2) : 94–98.
- Kafarskaja L.I. i dr. 2011. Osobennosti formirovaniya mikroflory u detej rannego vozrasta i puti ego korekcii s pomoshh'ju probiotikov. *Pediatricheskaja farmakologija*. (2) : 94–98 (in Russian).
- Коваленко Н.К. 2007. Научное обоснование и практическое использование пробиотических препаратов. *Вісник фармакології та фармації*. (6) : 10–15.
- Kovalenko N.K. 2007. Nauchnoe obosnovanie i prakticheskoe ispol'zovanie probioticheskikh preparatov. *Visnik farmakologii ta farmacii*. (6) : 10–15 (in Russian).
- Молокеев А.В. и др. 1998. Пат. 2118535, Россия, А 61 К 35/74. "Препарат-пробиотик в сухой иммобилизованной форме". опубл. 10.09.98г. – Бюл. №13.
- Molokeev A.V. i dr. 1998. Pat. 2118535, Rossija, A 61 K 35/74. "Preparat-probiotik v suhoj immobilizovanoj forme". opubl. 10.09.98g. – Bjul. №13 (in Russian).
- Парфенов А.И. 2012. Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры. *Архив патологии*. (2) : 21–25.
- Parfenov A.I. 2012. Chto nam dal vekovoj opyt poznaniya simbiontnoj kishečnoj mikroflory. *Arhiv patologii*. (2) : 21–25 (in Russian).
- Петров Л.Н. 2003. Витафлор. Бактериальный препарат нового поколения для лечения и профилактики дисбактериозов. Санкт-Петербург., 69.
- Petrov L.N. 2003. Vitaflor. Bakterial'nyj preparat novogo pokolenija dlja lechenija i profilaktiki disbakteriozov. Sankt-Peterburg., 69 (in Russian).
- Ушкалова Е.А. 2007. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии. *Фарматека*. (6):16–23.
- Ushkalova E.A. 2007. Rol' probiotikov v gastrojenterologii. *Farmateka*. (6):16–23 (in Russian).
- Щекина М.И. 2009. Роль пробиотиков в коррекции дисбиотических нарушений. *Consilium medicum. гастроэнтерология*. (2) : 36– 42.
- Shhekina M.I. 2009. Rol' probiotikov v korekcii disbioticheskikh narushenij. *Consilium medicum. gastrojenterologija*. (2) : 36– 42 (in Russian).



- Кобець М.М. та інші. 2007. Розробка складу таблетованої кинкворозчинної форми синбіотика для лікування дисбіозів та її дослідження. Фармаком. (3): 89–93.
- Kobec' M.M. ta inshi. 2007. Rozrobka skladu tabletovanoi kishkovorozchinnoi formi sinbiotika dlja likuvannja disbioziv ta ii doslidzhennja. Farmakom. (3): 89–93 (in Ukrainian).
- Гордієнко П.А. та інші. 2008. Створення таблетованих комбінованих синбіотиків для лікування дисбіозу та їх дослідження. Запорозький медичний журнал. (6): 67–69.
- Gordienko P.A. ta inshi. 2008. Stvorennja tabletovanih kombinovanih sinbiotikiv dlja likuvannja disbiozu ta ih doslidzhennja. Zaporozhskij medicinskij zhurnal. (6): 67–69 (in Ukrainian).
- Гордієнко П.А., та інші. 2009. Покриття таблетованих пробіотичних препаратів з кишковорозчинною оболонкою та їх дослідження. Фармацевтичний часопис. (1),9: 24–27.
- Gordienko P.A., ta inshi. 2009. Pokrittja tabletovanih probiotichnih preparativ z kishkovorozchinnoju obolonkoju ta ih doslidzhennja. Farmaceutichnij chasopis. (1),9: 24–27 (in Ukrainian).
- Гордієнко П.А., та інші. 2009. Мікробіологічне обґрунтування та створення нового таблетованого комбінованого синбіотика з кинкворозчинним покриттям. Запорозький медичний журнал. (3), 11: 77–80.
- Gordienko P.A., ta inshi. 2009. Mikrobiologichne obgruntuvannja ta stvorennja novogo tabletovanogo kombinovanogo sinbiotika z kishkovorozchinnim pokrittjam. Zaporozhskij medicinskij zhurnal. (3), 11: 77–80 (in Ukrainian).
- Гордієнко П.А., та інші. 2009. Пат. 46404, Україна, А61К 35/74 (2009.01), А61К 9/20. Комбінований синбіотичний лікарський засіб; заявл. 25.05.2009; опубл. 25.12.2009. – Бюл. №12.
- Gordienko P.A., ta inshi. 2009. Pat. 46404, Ukraïna, A61K 35/74 (2009.01), A61K 9/20. Kombinovanij sinbiotichnij likars'kij zasib.; zajavl. 25.05.2009; opubl. 25.12.2009. – Bjul. №12 (in Ukrainian).
- Няньковський С.Л., та інші. 2006. Роль пробіотиків у вигодовуванні дітей, профілактиці і лікуванні захворювань у дітей та дорослих (огляд). Сучасна гастроентерологія. (5):85 – 92.
- Njan'kovs'kij S.L., ta inshi. 2006. Rol' probiotikiv u vigodovuvanni ditej, profilaktici i likuvanni za-hvorjuvan' u ditej ta doroslih (ogljad). Suchasna gastroenterologija. (5):85 – 92 (in Ukrainian).
- Chermesh I., Eliakim. R. 2006. Probiotics and the gastrointestinal tract: Where are we in 2005?. World Journal Gastroenterol ogy. (12): 853–857.
- Gibson G.R. 1996. Oligosaccharides and prebiotics. Petfood Forum'96, Chicago, USA, 1996:15–18.
- Lebeer S., Vanderleydes G., De Keersmaecker S.C. 2008. Genes and molecules of lactobacillus supporting probiotic action. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 72:728–64.
- Macfarlane S. 2008. Microbial biofilm communities in the gastrointestinal tract. Journal Clinical Gastroenterology. 242(3): 142–143.
- Preidis G.A. 2009. Targeting the human microbiome with antibiotic, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomic era. Gastroenterology. 136: 2015–2031.
- Tennyson C.A., Friedman G. 2008. Microecology, obesity and probiotics. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 15(5):422–427.
- Walker W.A., Goulet O., Morelli I. 2006. Progress in the science of probiotics: from cellular microbiology and applied immunology to clinical nutrition. European Journal of Nutrition. 45: 1–18.