



Науковий вісник Львівського національного університету
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького

Scientific Messenger of Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.15421/nvlvet8723
<http://nvlvet.com.ua/>

UDC 619:577.4:636.084.087

Value and feasibility of probiotic use

R.P. Paraniak, B.M. Kalyn, T.B. Nahirniak

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine

Article info

Received 28.02.2018
Received in revised form
29.03.2018
Accepted 02.04.2018

Stepan Gzhytskyi National
University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv,
Pekarska str., 50, Lviv,
79010, Ukraine.
Tel.: +38-067-258-75-30
E-mail: tnagir@meta.ua

Paraniak, R.P., Kalyn, B.M., & Nahirniak, T.B. (2018). Value and feasibility of probiotic use. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. 20(87), 116–121. doi: 10.15421/nvlvet8723

The article substantiates the importance, the principle of the action of probiotics, the purpose of their application, the mechanisms of therapeutic and prophylactic action, the effectiveness of the use of probiotic drugs and the feasibility of their application. It is known that the ideal probiotic should be of the origin of the body for which it will be used, be resistant to acids and bile, capable of adhesion and colonization in the intestinal tract or other ecosystems, to produce antibiotic substances, to prevent the development of cariogenic and pathogenic microorganisms, to be safe for use in products and clinics and have a well-defined and validated clinical trial with a positive effect on human or animal health. Positive effects of probiotics are manifested in reducing the duration of toxic effects or increasing the resistance to action of pathogens. The components of probiotics are representatives of normal microflora, and therefore the main mechanisms that determine their degree and direction of healing effect on the host organism are colonization resistance and immunomodulatory ability, regulation of metabolic processes and detoxification action, anti-carcinogenic activity. These functions are implemented through enzymatic, vitamin-synthesizing, antagonistic and adhesive activity. Strains of bacteria of probiotics produce a wide range of digestive enzymes - amylase, lipase, protease, pectinase, endoglucanase and phytase. Important impetus for the use of probiotics was the recommendations and requirements for limiting the use of antibiotics in livestock used for therapeutic purposes. The adverse effect of fodder antibiotics is the appearance of diarrhea in animals, as well as the risk of the formation and rapid reproduction of antibiotic-resistant bacteria such as *Salmonella spec.* Probiotic drugs are most often used in the treatment of a number of pathological conditions occurring against the background of disturbed normal microflora of the human body. Probiotic drugs can also be used for the prevention and treatment of major dental diseases: caries, chronic generalized periodontitis of catarrhal gingivitis, aphthous stomatitis. In experimental studies, it has been shown that intestinal microbiota, interacting with the host organism, can increase the number of osteoclasts, for example, in the femoral bones, and, consequently, decrease their density, which confirms the growth of catabolic activity of bones under conditions of intestinal microbiota dysbiosis. Recently, for the normalization of metabolic processes in the organism of farm animals and poultry began to use probiotic drugs, which, in essence, are a living microbial supplement to the feed and have a positive effect on the body through improving its intestinal microbial balance. Probiotics, as environmentally safe drugs, help to reduce the man-caused and microbial stress on the animals organism in conditions of intensive production of livestock products, which prevents the development of many pathologies in animals, and, consequently, in humans. Probiotic products should be characterized by a pronounced antagonistic activity to a wide range of pathogenic and opportunistic microorganisms, to be strong immunomodulators and to produce bacteriocin and enzymes. The bacteria that are part of the probiotics should remain viable when passing through the gastrointestinal tract of animals and poultry, as well as in the production of feed (for example, in granulation). At present, the effectiveness of the use of probiotics for stimulation of growth intensity and prevention of diseases of young animals, increase of productivity and quality of received products, prevention of gynecological diseases in cows, prevention of viral diseases of bees and increase of their productivity, reduction of parasitic diseases in fish and increase of efficiency of fish farming is substantiated. A promising direction for improving probiotics is the development of complex drugs, which include different types of bacterial cultures that complement each other by specific activity and the effect on opportunistic microorganisms.

Key words: probiotics, mechanism of action, environmentally safe drugs, efficiency of use.

Значення та доцільність застосування пробіотиків

Р.П. Параняк, Б.М. Калин, Т.Б. Нагірняк

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, м. Львів, Україна

У статті обґрунтовано значення, принцип дії пробіотиків, мету їх застосування, механізми лікувально-профілактичної дії, ефективність використання пробіотичних препаратів і доцільність їх застосування. Відомо, що ідеальний пробіотик має бути за походженням із організму, для якого він буде застосовуватися, бути стійким до кислот та жовчі, здатним до адгезії та колонізації в кишковому тракту або в інших еконішах, продукувати антибіотичні субстанції, запобігати розвитку каріогенних та патогенних мікроорганізмів, бути безпечним за використання в продуктах та клініці і мати чітко визначену і підтверджену клінічними дослідженнями позитивну дію на здоров'я людини або тварин. Позитивний вплив пробіотиків проявляється в скороченні тривалості токсичного впливу або підвищення стійкості до дії патогенних агентів. Пробіотики як екологічно безпечні препарати сприяють зниженню техногенного та мікробіологічного навантаження на організм тварини в умовах інтенсивного виробництва тваринницької продукції, що попереджає розвиток багатьох патологій у тварин, а, отже, і у людей. Перспективний напрям удосконалення пробіотиків – розробка комплексних препаратів, до складу яких входять різні види бактеріальних культур, які взаємодоповнюють один одного за специфічною активністю та впливом на умовно-патогенні мікроорганізми.

Ключові слова: пробіотики, механізм дії, еколого безпечні препарати, ефективність використання.

В останні роки пробіотичні препарати все частіше стали застосовуватися при комплексній терапії ряду патологічних станів, що відбуваються на тлі порушеної нормальної мікрофлори організму людини.

Термін «пробіотики» вперше запропонували використовувати в медичній літературі Lilly і Stillwell в 1965 році (Lilley and Stillwell, 1965). Як відомо, він був введений як антонім антибіотиків. Терміном «пробіотик» називали речовини, синтезовані мікроорганізмами, які позитивно впливають на ріст інших мікроорганізмів. На даний час під терміном «пробіотики» (ВООЗ, 2002) розуміють препарати, що містять живі мікроорганізми, які відносяться до нормальної, фізіологічно і еволюційно обґрунтованої мікрофлори кишечника і позитивно впливають на організм господаря (тварини чи людини). Отже, пробіотики – це непатогенні живі мікроорганізми, які надають позитивний вплив на здоров'я організму господаря при вживанні в адекватних кількостях (Guarner and Schaafsma, 1998; Report of a Joint FAO/WHO).

Сьогодні загально визнано, що ідеальний пробіотик має бути за походженням із організму, для якого він буде застосовуватися, бути стійким до кислот та жовчі, здатним до адгезії та колонізації в кишковому тракту або в інших еконішах, продукувати антибіотичні субстанції, запобігати розвитку каріогенних та патогенних мікроорганізмів, бути безпечним за використання в продуктах та клініці і мати чітко визначену і підтверджену клінічними дослідженнями позитивну дію на здоров'я людини або тварин (Kigel, 2000; Kozlovska et al., 2011).

З цією метою найчастіше використовується пробіотичний ефект бактерій родів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Ecsherichia*, *Enterococcus* і *Bacillus*, а також дріжджів (*Saccharomyces*).

Пробіотики представлені п'ятьма поколіннями:

I покоління – монокомпонентні препарати. Містять один штам бактерій (біфідобактерій, лактобактерій та ін.);

II покоління – антагоністи, що самостійно елімінуються з організму. Складаються зі спорових бацил та дріжджеподібних грибів;

III покоління – комбіновані препарати, що містять кілька штамів бактерій. Бактерії, що входять до їх складу можуть відноситись до одного або різних видів та посилюють дію один одного;

IV покоління – синбіотики – комбінація пробіотичного і пребіотичного компоненту;

V покоління – рекомбінантні або генно-інженерні пробіотики створені на основі генно-інженерних штамів мікроорганізмів, їх структурних компонентів та метаболітів, мають задані характеристики.

Позитивний вплив пробіотиків проявляється в скороченні тривалості токсичного впливу або підвищення стійкості до дії патогенних агентів. Механізми, завдяки яким пробіотичні препарати сприяють досягненню ряду метаболічних ефектів в організмі господаря, дуже різноманітні.

Складові пробіотиків є представниками нормальної мікрофлори, а тому основними механізмами, що визначають їх ступінь та напрям оздоровчого впливу на організм хазяїна, є колонізаційна резистентність та імуномодуюча здатність, регуляція метаболічних процесів та детоксикаційна дія, антиканцерогенна активність. Ці функції реалізуються через ферментативну, вітамінсинтезуючу, антагоністичну та адгезивну активності. Штами бактерій пробіотиків продукують широкий спектр травних ферментів – амілазу, ліпазу, протеазу, пектиназу, ендоглюконазу і фітазу (Markin and Nesterov, 2018).

Антагоністична активність є надзвичайно важливою для пробіотичних штамів. Здатність молочнокислих та біфідобактерій пригнічувати розвиток мікроорганізмів інших таксономічних груп є однією з найважливіших біологічних властивостей цих мікроорганізмів (Lytvyn et al., 2000; Duggan et al., 2002).

Механізм конкурентної боротьби з патогенами включає як продукування бацилами бактеріоцинів і молочної кислоти, так і створення збідненого субстратного середовища. Все це сприяє пригніченню росту патогенної мікрофлори. Крім того, бацили стимулюють імунну систему господаря, збільшуючи вироблення імуноглобулінів (Markin and Nesterov, 2018).

Відомо, що пробіотичним препаратам властиві імунологічні і неімунологічні аспекти дії. Пробіотичні препарати впливають на кишкову мікрофлору шляхом стимуляції імунних механізмів слизової оболонки тонкої кишки і активізації імунних механізмів внаслідок антагонізму / конкуренції з потенційними патогенними мікроорганізмами. Імунні механізми позитивного впливу пробіотиків на організм господаря такі: активізують локальні мікрофаги для подальшої презентації антигену В-лімфоцитів, збільшують синтез секреторного імуноглобуліну А, модулюють вміст цитокінів, а також індукують розвиток гіпореактивності до харчових алергенів. Серед неімунних ефектів найбільше значення мають наступні дії: змінюють місцеве рН, створюючи несприятливі умови для розвитку патогенних мікроорганізмів, продукують бак-

теріоцини, які інгібують зростання патогенної мікрофлори, видаляють вільні радикали, стимулюють продукцію муцину слизової оболонки кишечника, покращують функціонування інтестинального бар'єра, конкурують за адгезію зі слизом та епітелієм з патогенами і модифікують патогенні бактеріальні ендотоксини (Majdannik, 2002).

Принцип дії пробіотиків і їх вплив на окремі фізіологічні й зоотехнічні показники показано на рис. 1.

Сьогодні пробіотичні культури важливий компонент для приготування комбікормів, адже їх позитивний вплив був неодноразово доведений. Пробіотики позитивно впливають на кишкову флору тварин, зменшують небезпеку виникнення у них шлунково-кишкових захворювань і таким чином підвищують їх продуктивність.



Рис. 1. Принцип дії пробіотиків

Важливим поштовхом для застосування пробіотиків стали рекомендації та вимоги щодо обмеження використання антибіотиків у тваринництві, які використовують з терапевтичною метою. Негативний вплив кормових антибіотиків полягає у виникненні діарей у тварин, а також у ризикові утворення та швидкого розмноження резистентних до антибіотиків бактерій, таких як *Salmonella* sp.

Основна мета застосування пробіотиків - утворення метаболічно-активної популяції пробіотичних бактерій у травному тракті, що сприяє якійсь зміні складу кишкової флори та витісненню патогенних мікроорганізмів, зміні складу протеїну корму на користь тварини-господаря, а також збільшенню бактеріального синтезу ферментів та пропускну здатності слизової оболонки.

Вплив пробіотиків різний:

- синтезують органічні кислоти, перекис водню й антибіотичні субстанції;
- синтезують ферменти й інші біологічно активні субстанції, які інактивують токсичні речовини;
- розмножуються у ШКТ та витісняють патогенні мікроорганізми;
- запобігають прикріпленню патогенних мікроорганізмів до стінки кишечника та їх розмноженню;
- сприяють розмноженню домінуючої флори методом «конкурентного витіснення»;
- стабілізують склад мікрофлори;

- знижують бактеріальне перетворення завдяки встановленню оптимальної рівноваги між домінуючою та субдомінуючою флорою;

- сприяють мотильності кишечника, утворенню кишкових клітин;
- стимулюють імунну реакцію;
- сприяють засвоєнню поживних речовин, адже вони сприяють подовженню ворсинок та поглибленню крипти кишечника, а також зменшенню товщини слизової оболонки.

Однак не кожен штам здатний виконувати всі ці функції. Крім того, для позитивного ефекту необхідно, щоб достатня кількість пробіотичних бактерій досягла певного відділу травного тракту.

Протеолітичні, пектинолітичні, ліполітичні і целюлозолітичні властивості бактерій роду *Bacillus*, впливаючи на процеси травлення, можуть призводити до нормалізації внутрішніх процесів і функцій макроорганізму – руйнувати тромби і гепарин, токсичні продукти і алергени, зменшувати утворення холестеринових міцел.

За різних гострих і хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту людини і тварин пробіотичні ефекти спороутворюючих бактерій в одних випадках можуть досягатися переважно за рахунок їх антагоністичних властивостей – дії дипіколінової кислоти спор, продукції вегетативними клітинами антибіотиків, ферментів, в інших – за раху-

нок стимуляції імуннокомпетентних клітин, активації вироблення інтерферонів, по-третє, – в одночасному поєднанні вищеназваних та інших факторів (у тому числі транслокації), збільшуючи захисні реакції організму загалом (табл. 1).

Водночас деякі питання потребують більшого розуміння. Залишаються невідомими, зокрема, віддалені наслідки відповіді імунної системи на випадкові мікроорганізми, якими для людини є спороутворюючі бактерії, особливо при лікуванні хворих з ослабленим імунітетом.

Пробіотичні препарати найчастіше застосовують при комплексній терапії ряду патологічних станів, що протікають на тлі порушеної нормальної мікрофлори

організму людини (Kigel', 2000; Kozlovska et al., 2011). Вже доведено можливості та ефективності використання пробіотиків в запобіганні та лікуванні шлунково-кишкових захворювань: гострий інфекційний гастроентерит, антибіотик-асоційована діарея, діарея мандрівників, запальні захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, некротичний ентероколіт, запори; в алергології – алергія і atopічний дерматит.

Пробіотичні препарати можна використовувати і для профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань: карієсу, хронічного генералізованого пародонтиту катарального гінгівіту, афтозного стоматиту (Hodovanets et al., 2017).

Таблиця 1

Механізми лікувально-профілактичної дії пробіотиків

Стадії транслокації бацил	Дії бацил та їх метаболітів		Наслідки для макроорганізму
	адаптивні	антагоністичні	
Проходження шлунку і кишечника із частковою фіксацією на їх слизовій	Активация та проростання частини спор із виживанням вегетативних форм у кишечнику.	Уповільнення розвитку хвороботворних мікробів за рахунок дипіколинової кислоти спор, продукування вегетативними клітинами лізоциму, антибіотиків, бактеріоцинів та інших метаболітів	Поліпшення травлення, попередження накопичення продуктів метаболізму патогенних мікробів
Перманентна транслокація у кров, лімфу та внутрішні органи	Участь у травленні за рахунок продукування ферментів, а також синтезу вітамінів та амінокислот		Захист та зміцнення мікробіоцинозу, індукція синтезу інтерферону, імуноглобулінів, стимуляція імуннокомпетентних клітин
Виведення з організму			Розщеплення алергенів, очищення вогнищ запалення, видалення токсинів, важких металів

Пробіотики ефективні і в умовах порушеної імунної функції. Так, наприклад, на експериментальних моделях гострого відторгнення трансплантатів перорального введення *Lactobacillus rhamnosus* GG (з йогуртом) до і після трансплантації знизило реакцію відторгнення і поліпшило виживання лабораторних тварин. Хоча для встановлення безпеки пробіотиків при підвищеній реактивності імунної системи вкрай необхідні подальші дослідження (McCabe et al., 2015).

В медицині підтверджена роль пробіотиків і для регуляції щільності та міцності кісток.

В експериментальних дослідженнях показано, що кишкова мікробіота, взаємодіючи з організмом господаря, може збільшувати кількість остеокластів, наприклад, в стегнових кістках, і, отже, зменшувати їх щільність, що підтверджує наростання катаболічної активності кісток в умовах дисбіозу кишкової мікробіоти (Sjögren et al., 2012). Пробіотики позитивно діють на стан кісток і при спонтанній гіпертензії, яка призводить до втрати кісткової маси. На експериментальній моделі було встановлено, що харчова добавка у вигляді ферментованого *Lactobacillus helveticus* соєвого молока викликає значне збільшення мінеральної щільності кісток і вмісту в них мінералів. *Bifidobacterium longo* також модулює структуру кісток, але без суттєвого підвищення їх міцності (Bykov and Maljarenko, 2018).

Разом з тим, в останні роки при застосуванні пробіотиків досить часто спостерігаються негативні реакції, що виражаються в зниженні терапевтичної активності при лікуванні хворих, нестабільності результатів лікування, зростанні числа побічних ефектів, осо-

бливо в сенсibilізованому організмі, оскільки гетерогенна мікробна маса може надавати значне антигенне навантаження на організм так само, як речовини, що входять до препаратів (Walker and Buckley, 2006). Тому доцільність застосування пробіотиків в медичній практиці все частіше ставлять під сумнів багато вчених та лікарів. Не дивлячись на масштабні дослідження у цій сфері спірним залишається питання наскільки обґрунтованим є широке їх використання у різних сферах медицини.

Порівняно недавно для нормалізації метаболічних процесів в організмі сільськогосподарських тварин і птиці стали використовувати пробіотичні препарати, які, по суті, є живою мікробною добавкою до корму і здійснюють свій позитивний вплив на організм за рахунок поліпшення його кишкового мікробного балансу. Підвищення продуктивних якостей сільськогосподарських тварин і птиці можливе тільки при детальному вивченні фізіолого-біохімічних процесів в їх організмі. Дані препарати здатні активно впливати на метаболізм живого організму, забезпечуючи високу продуктивність тварин за умов збереження якісної продукції (Biernasiak and Slizewska, 2009; Bankovska et al., 2011; Moshkutelo et al., 2012).

Екологічна безпека і якість продукції тваринництва нерозривно пов'язані. Зниження якості харчування в останні роки зумовлено як недостатнім споживанням поживних речовин, в першу чергу повноцінних білків тваринного походження і вітамінів, так і контамінацією тваринницької продукції ксенобіотиками техногенного та біологічного походження.

Пробіотики як екологічно безпечні препарати сприяють зниженню техногенного та мікробіологічного навантаження на організм тварини в умовах інтенсивного виробництва тваринницької продукції, що попереджає розвиток багатьох патологій у тварин, а, отже, і у людей.

Пробіотичні продукти повинні характеризуватися чітко вираженою антагоністичною активністю до широкого спектру патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів, бути сильними імуномодуляторами і продукувати бактеріоцини та ферменти. Бактерії, що входять до складу пробіотиків, повинні зберігати життєздатність при проходженні через шлунково-кишковий тракт тварин і птиці, а також при виробництві комбікормів (наприклад, при гранулюванні) (Markin and Nesterov, 2018).

Перші спроби використовувати пробіотики були пов'язані з пошуком шляхів профілактики сальмонельозу та колібактеріозу в промисловому птахівництві без застосування антибіотиків. Це завдання залишається актуальним і в даний час, оскільки в міжнародному науковому співтоваристві існує чітке розуміння того факту, що м'ясо птиці є не тільки дієтним продуктом, але і найбільш дешевим, доступним джерелом білка тваринного походження (Panin and Malik, 2006).

На даний час обґрунтовано ефективність застосування пробіотиків для стимуляції інтенсивності росту і профілактики захворювань молодняка, збільшення продуктивності і якості отримуваної продукції, профілактики гінекологічних захворювань у корів, профілактики вірусних захворювань бджіл і збільшення їх продуктивності, зниження паразитарних захворювань у риб і збільшення ефективності рибиництва (Ivanova et al., 2012).

Вакцинація тварин та птиці, санація проти різних інфекцій, застосування антигельмінтиків, кокцидиостатиків щоразу порушує нормобіоз в шлунково-кишковому тракті. Тому кожна лікувальна обробка повинна супроводжуватися заходами, що відновлюють нормальний мікробіоценоз кишечника (Lemishvskyi, 2011).

Так, дослідженнями доведено ефективність застосування пробіотика «Бациніл», що містить антимікробні метаболіти бактерій *Vacillus subtilis*, на фоні імунізації худоби проти трихофітії. Застосування пробіотика спільно з сухою живою вакциною проти трихофітії великої рогатої худоби в умовах тваринницьких господарств дозволяє знизити захворювання телят трихофітією на 8,3% в порівнянні з тваринами, імунізованих лише однією вакциною. Крім того, застосування даного пробіотичного препарату одночасно при 1-й і 2-й вакцинації телят проти трихофітії і наступні два дні після них в обсязі 10,0 мл з розрахунку на тварину підвищує рівень імунітету: збільшує бактеріцидну і лізоцимну активність сироватки крові телят на 23–24,5% і 3,2–3,9%, фагоцитарну активність лейкоцитів крові на 6,8–8,6% відповідно, сприяє збільшенню вмісту гемоглобіну на 20,4 г/л, еритроцитів – на $5,9 \times 10^{12}/л$ і лейкоцитів в крові – на $3,9 \times 10^9/л$, підвищує титр специфічних антитіл у 2 рази, в порівнянні з такими ж показниками у тварин, імунізованих

без застосування даного препарату (Aleshkevich et al., 2017).

Мікробіоценоз кожного регіону специфічний. Виробники часто підкреслюють, що використовуваний ними пробіотик виділений в екологічно чистих зонах конкретного регіону. Ефективність біологічних препаратів в одному регіоні, в порівнянні з іншими – інша, в зв'язку зі сформованим мутуалізмом (Kolesova et al., 2017).

Сьогодні розроблено чимало пробіотиків для застосування у ветеринарній практиці та тваринництві: «SL-бактерин», «Імунобактерин», «Біоспорин», «Лактин-К», «Лактобід», «Лактоферон», «Пробіон», «Емпробіо», «Моноспорин-ПК», «Зооспорин», «Біфидобактерин ветеринарний», «Бактонорм», «Бацелл», «Актисаф» (Stehni and Huzhvyńska, 2005; Huzhvyńska, 2014; Smolynets et al., 2016; Gajduk et al., 2016). Перспективним напрямком удосконалення пробіотиків є розробка комплексних препаратів, до складу яких входять різні види бактеріальних культур, які взаємодоповнюють один одного за специфічною активністю та впливом на умовно-патогенні мікроорганізми.

Висновки

Сучасна мікробіологія запропонувала в лікувальний арсенал медицини у вигляді пробіотиків унікальні за своїми властивостями препарати, позбавлені багатьох недоліків антибіотиків, що володіють протибактеріальною, протівірусною, імуномодулюючою дією, чинять корегуючий вплив на стан мікрофлори, і можуть бути використані в лікуванні та профілактиці цілої низки захворювань.

Розробка пробіотичних препаратів робить необхідним ретельне вивчення безпечності застосовуваних культур. Крім того, також потребують удосконалення методи і критерії оцінки біологічних властивостей штамів, які забезпечують лікувально-профілактичну ефективність препаратів.

За дотримання вимог до розробки препаратів пробіотиків, доведення безпечності штамів та ефективності їх застосування, пробіотики стають надійним інструментом для вирішення проблем, пов'язаних з регуляцією мікробіологічних процесів у кишечнику, стимуляції продуктивності, поліпшення здоров'я та якості продукції тваринництва.

References

- Lilley, D.M., & Stillwell, R.H. (1965). Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 147(3659), 747–748. doi: 10.1126/science.147.3659.747.
- Guarner, F., & Schaafsma, G.J. (1998). Probiotics. *International Journal of Food Microbiology*. 39(3), 237–238. doi: 10.1016/S0168-1605(97)00136-0.
- Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. American Cordoba Park Hotel, Cordoba, Argentina, 1–4 October 2001. Access mode: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>.

- Kigel', N.F. (2000). Novyj bakterial'nyj preparat «AF» na osnove molochnokislykh bakterij i ego biolo-gicheskie svojstva. *Mikrobiologichnyi zhurnal*. 3, 49–55 (in Russian).
- Kozlovska, H.V., Danylenko, S.H., & Skybitskyi, V.H. (2011). Antahonistychni ta adhezyvni vlastyvyosti bifidobakterii, vydilenykh vid teliat. *Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterynarnoi medytsyny im. S.Z. Hzhyskoho*. 13(4), 177–181 (in Ukrainian).
- Markin, Ju., & Nesterov, N. (2018). Razumnaja al'ternativa antibiotikam. *Zhivotnovodstvo Rossii*. 2, 8–11. Rezhim dostupa: <http://www.zzr.ru/node/5671> (in Russian).
- Lytvyn, V.P., Polishchuk, V.V., Liapunov, M.V., & Amrosh, S.S. (2000). Efektyvni biolohichni preparaty pry dysbakteriozi ta esherykhozii u tvaryn i ptytsi. *Naukovyi visnyk Natsionalnoho ahrarnoho universytetu*. 28, 129–133 (in Ukrainian).
- Duggan, C., Gannon, J., & Walker, W.A. (2002). Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 75(5), 789–808. doi: 10.1093/ajcn/75.5.789.
- Majdannik, V.G. (2002). *Pediatrica*. Har'kov: Folio (in Russian).
- Hodovanets, O.I., Moroz, A.V., Popesku, D.H. (2017). Zastosuvannia probiotyktiv u stomatolohii. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*. XVI, 1(59), 164–167 (in Ukrainian).
- McCabe, L., Britton, R., & Parameswaran, N. (2015). Prebiotic and probiotic regulation of bone health: role of intestine and its microbiome. *Current Osteoporosis Reports*. 13(6), 363–371. doi: 10.1007/s11914-015-0292-x.
- Sjögren, K., Endhal C., Henning, P., Lerner, U.H., Tremaroli, V., Lagerquist, M.K., Bäckhed, F., Ohlsson, C. (2012). The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J. Bone Miner. Res.* 27(6), 1357–1367. doi: 10.1002/jbmr.1588.
- Bykov, A.T., & Maljarenko, T.N. (2018). Vlijanie kishechnoj mikrobioty, prebiotikov i probiotikov na funkcional'nuju aktivnost' kostnoj tkani. *Medicinskij zhurnal*. 1, 4–8. Rezhim dostupa: <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/18529/1..pdf?sequence=1&isAllowed=y> (in Russian).
- Walker, R., & Buckley, M. (2006). Probiotic microbes: the scientific basis. A report from the American Academy of Microbiology, 2148–2156. Access mode: <https://www.asm.org/index.php/colloquium-reports/item/4509-probiotic-microbes-the-scientific-basis>.
- Bankovska, I.B., Bindiuh, O.A., & Zinovliev, S.H. (2011). Yakist miasa svynei za umov vykorystannia fermento-vanykh kormovykh dobavok. *Mizhvidom-chy tematychnyi naukovyi zbirnyk «Svynarstro»*. 56, 43–48 (in Ukrainian).
- Moshkutelo, I.I., Aleksandrov, P.V., Severin, V.P., Ryn-dina, D.F., & Artem"eva, O.A. (2012). Proprebioticheskie preparaty PDK, «Biotek» v sisteme vyrashhivaniya i otkorma molodnjaka svinej. *Svinovodstvo*. 2, 64–67. Rezhim dostupa: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17349595> (in Russian).
- Biernasiak, J., & Slizewska, K. (2009). The effect of a new probiotic preparation on the performance and faecal microflora of broiler chickens. *Veterinarni Medicina*. 54(11), 525–531. Access mode: <https://www.agriculturejournals.cz/publicFiles/13627.pdf>.
- Panin, A.N., & Malik, N.I. (2006). Probiotiki – neotemlemyj komponent racional'nogo kormlenija zhivotnyh. *Veterinarija*. 7, 3–6 (in Russian).
- Ivanova, A.B., Sariiev, B.T., & Nozdryn, G.A. (2012). Perspektivy primenenija bakterial'nyh preparatov i probiotikov v rybovodstve. *Vestnik NGAU*. 2(23), 58–66 (in Russian).
- Lemishevskiy, V.M. (2011). Probiotyky v suchasni veterynarnii medytsyni. *Naukovi pratsi Poltavskoi derzhavnoi ahrarnoi akademii. Seriya: Veterynarna medytsyna*. 2, 65–72 (in Ukrainian).
- Aleshkevich, V.N., Toni, M.B., & Krasochko, P.A. (2017). Probiotiki dlja povysheniya jeffektivnosti specificheskoy profilaktiki trihofitii krupnogo rogatogo skota. *Veterinarnyj zhurnal Belarusi*. 2(7), 23–26. Rezhim dostupa: <http://repo.vsavm.by/handle/123456789/3487> (in Russian).
- Kolesova, E.A., Teraevich, A.S., & Lajons, D.A. (2017). Probiotiki dlja krupnogo rogatogo skota. *Materialy Mezhdunarodnoj (zaочноj) nauchno-prakticheskoy konferencii*, 106–111 (in Russian).
- Stehni, B.T., & Huzhvynska, S.O. (2005). Probiotyky u tvarynnystvii. *Visnyk ahrarnoi nauky*. 2, 26–29 (in Ukrainian).
- Huzhvynska, S.O. (2014). Vidbir molochnokyslykh bakterii dlja vyhotovlennia probiotychnykh preparativ. *Veterynarna medytsyna*. 99, 196–201.
- Gajduk, M.B., Gutyj, B.V., & Gufrij, D.F. (2016). Therapeutic effectiveness of the drug RBS – DOG as immune modulating means in the treatment of dogs with wounds at hypo ergic type of inflammation. *Scientific Messenger LNUVMBT named after S.Z. Gzhyskyj*. 18, 2(66), 35–39. doi: 10.15421/nvlvet6608.
- Smolynets, I., Gutyj, B., KharivI., Petryshak, O., & Lytvyn, R. (2016). Pharmaceutical marketing: objectives and types. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*. 18, 2(69), 151–154. doi: 10.15421/nvlvet6929.