

Н.Г. СУГЯН, к.м.н., И.Н. ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Детская городская поликлиника №133 Департамента здравоохранения г. Москвы

МУЛЬТИПРОБИОТИК БАК-СЕТ

РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ И ЗАРУБЕЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Микрофлора пищеварительного тракта – это динамично развивающаяся экосистема. Одним из эффективных способов воздействия на состав кишечной микробиоты и восстановление ее метаболической активности является применение пробиотиков. В последние годы все большую популярность приобретают мультиштаммовые и мультивидовые пробиотики. Российский и зарубежный опыт применения мультиштаммового и мультивидового синбиотика Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте подтверждают его эффективность в коррекции нарушений кишечной микробиоты при функциональных нарушениях ЖКТ, запорах, диарее у детей. Данные исследований у детей и взрослых пациентов позволяют рассматривать мультипробиотик Бак-Сет Форте в качестве вспомогательного средства при метаболическом синдроме, неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольном стеатогепатите.

Ключевые слова: микробиота, мультиштаммовый пробиотик.

N.G. SUGYAN, PhD in medicine, I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof.

Russian Medical Academy of the Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Children Municipal Polyclinic No.133 of the Moscow Healthcare Department

BAC-SET MULTIPROBIOTIC: RESULTS OF RUSSIAN AND FOREIGN CLINICAL RESEARCH

Gut microflora is a dynamically developing ecosystem. One of the most effective methods to influence to the composition of intestinal microbiota and to restore its metabolic activity is probiotics use. Lately, multi-strain and multi-species probiotics gain greater popularity. The Russian and foreign experience of multi-strain and multi-species sinbiotic Bac-Set Baby and Bac-Set Forte application proves their effectiveness in correction of intestinal microbiota misbalance in functional GIT disorders, constipation and diarrhea in children. The results of studies in children and adult patients allow concluding the fact that Bac-Set Forte multiprobiotic is an auxiliary remedy in the treatment of metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis.

Keywords: microbiota, multi-strain probiotic.

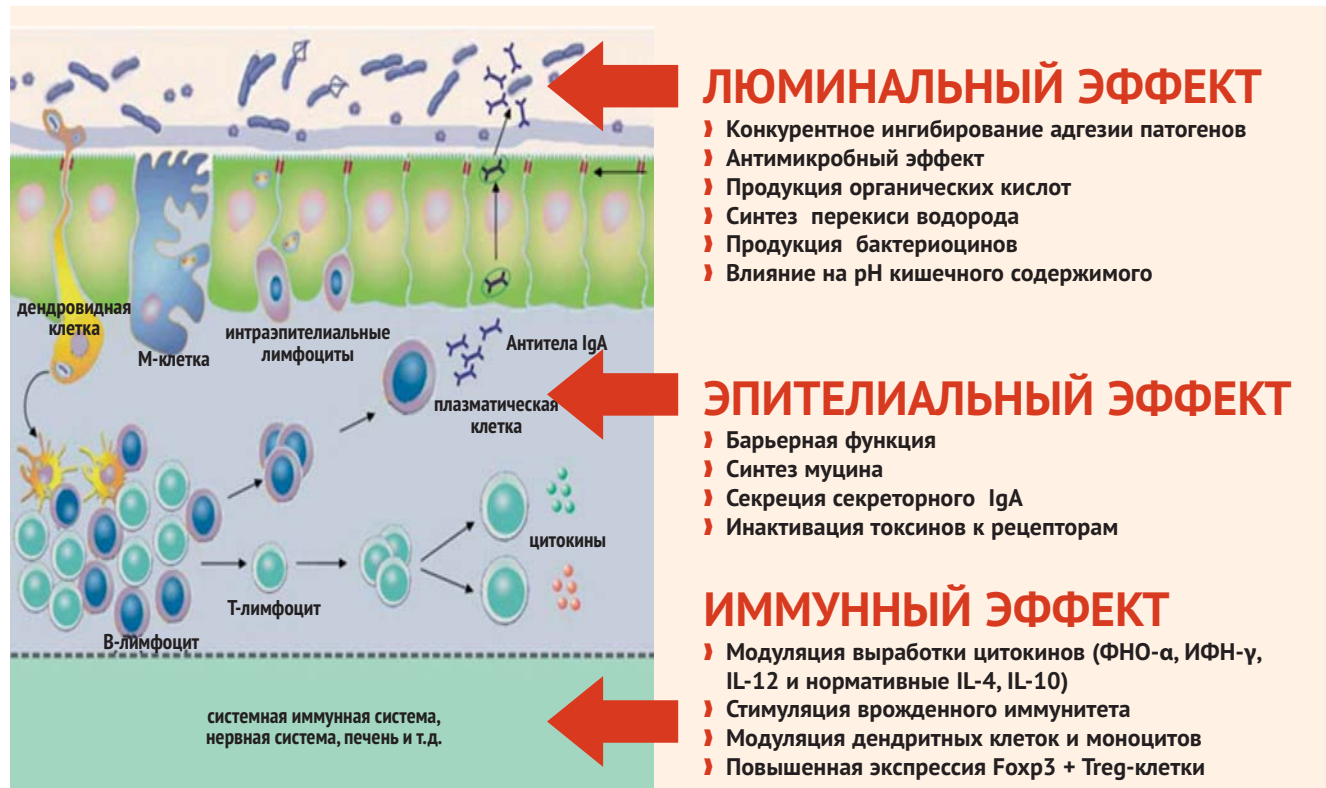
Микрофлора пищеварительного тракта – динамично развивающаяся экосистема. Опираясь на современные представления, микробиота желудочно-кишечного тракта рассматривается как отдельный орган человека, обладающий четко сбалансированными саморегулирующимися функциями, благодаря чему создается стабильное равновесие между макроорганизмом, микрофлорой и окружающей средой [1]. Одним из эффективных способов воздействия на состав кишечной микробиоты и восстановление ее метаболической активности является применение пробиотиков [2]. Последние оказывают воздействие на кишку опосредованно, через люминальный, эпителиальный и иммунный эффекты (рис. 1). В настоящее время разработка новых пробиотиков, и заявка об их благополучном влиянии на здоровье человека является очень актуальной проблемой [3]. Например, в США показанием для назначения пробиотиков является нарушение частоты опорожнения кишечника, но не восстановление кишечной микрофлоры, хотя этот вопрос до сих пор обсуждается [4]. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA), опираясь на научные исследования, отмечает, что прием пробиотиков должен оказывать доказанное положительное физиологическое воздействие на организм человека, например влияние на время транзита каловых масс по кишечнику, консистенцию стула, устранение желудочно-кишечного дискомфорта, защита от инфекции и др. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов не рекомендует назначе-

ние пробиотиков с целью нормализации кишечной микробиоты, так как до сих пор не существует понятия стандартного нормального ее профиля.

В человеческом организме резидентная часть микробиоты представлена более чем 1000 видами; общее ее количество составляет порядка 10^{14} микробных клеток. Исследования последних лет показали, что микробное разнообразие крайне важно для обеспечения здоровья человека, адекватного иммунного ответа, предотвращения развития аллергических реакций, профилактики ожирения. Известно, что нарушения микробной колонизации кишечника могут провоцировать развитие существенных изменений в иммунной системе человека и повышать риск развития аллергической патологии [5]. В настоящее время, благодаря современным исследованиям, открываются новые области применения пробиотиков. Кроме того, с учетом полученных знаний, в XXI веке пробиотики рекомендуется назначать с учетом их штаммоспецифичности. То есть эффективность каждого пробиотического штамма должна быть доказана результатами клинических исследований и в большей части случаев опосредована через иммунитет (рис. 2, 3, 4).

В последние годы все большую популярность приобретают мультиштаммовые и мультивидовые пробиотики. Биотехнологи стремятся подобрать оптимальное сообщество отдельных штаммов для пробиотических препаратов, сбалансированное по видовому составу и функциональному распределению его членов, благодаря чему возможно

Рисунок 1. Способы воздействия пробиотиков на состав кишечной микробиоты



ожидать появление конкретного клинического эффекта (например, усиление антагонистического эффекта пробиотиков в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, ускорение колонизации биотопов ЖКТ, влияние на его моторику, уменьшение кишечной проницаемости и др.) [6]. Мультивидовые пробиотики обладают рядом преимуществ над одноштабными и даже над мультиштабными, так как способны воспроизводить сложную экосистему и оказывать действие на всех уровнях в различных биотопах желудочно-кишечного тракта. Одними из современных мультиштабных пробиотиков являются Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте, созданные в Великобритании. В состав Бак-Сет Беби включены *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, 3 вида бифидобактерий – *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, а также термофильный стрептококк (*Streptococcus thermophilus*), способствующий усвоению лактозы. В качестве стимулятора роста собственной полезной микрофлоры кишечника добавлены пребиотики – фруктоолигосахариды. В Бак-Сет Форте входят 14 штаммов пробиотических культур: *L. Casei*, *L. Plantarum*, *L. Rhamnosus*, *B. Bifidum*, *B. Breve*,

B. Longum, *L. Acidophilus*, *Lactococcus lactis ssp. lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *B. Infantis*, *L. delbrueckii ssp. bulgaricus*, *L. Helveticus*, *L. Salivarius*, *L. Fermentum*, не менее 2 млрд пробиотических микроорганизмов (2×10^9) КОЕ в одной капсуле. Необходимо подчеркнуть тот факт, что все штаммы, входящие в состав препарата, имеют оригинальное происхождение и включены в перечень европейского качества, что доказывает высокий уровень безопасности.

Рисунок 2. Штаммоспецифичность пробиотиков

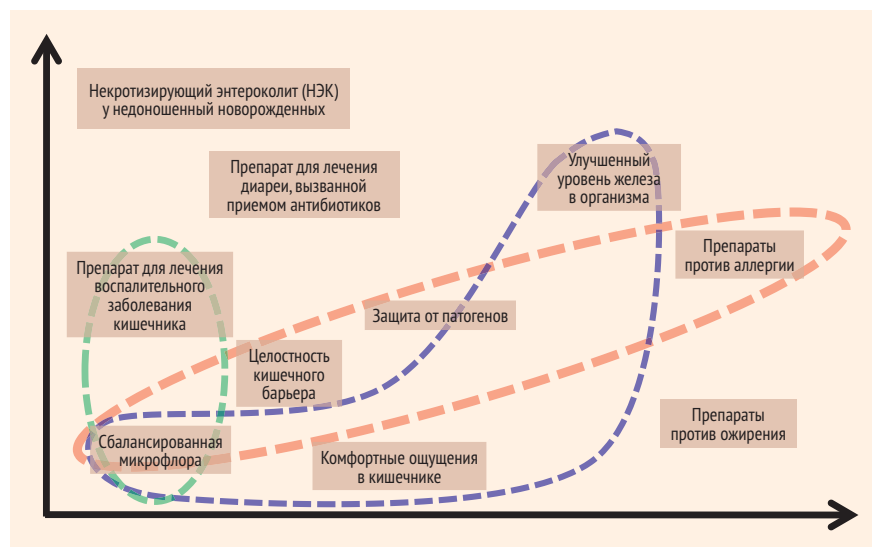
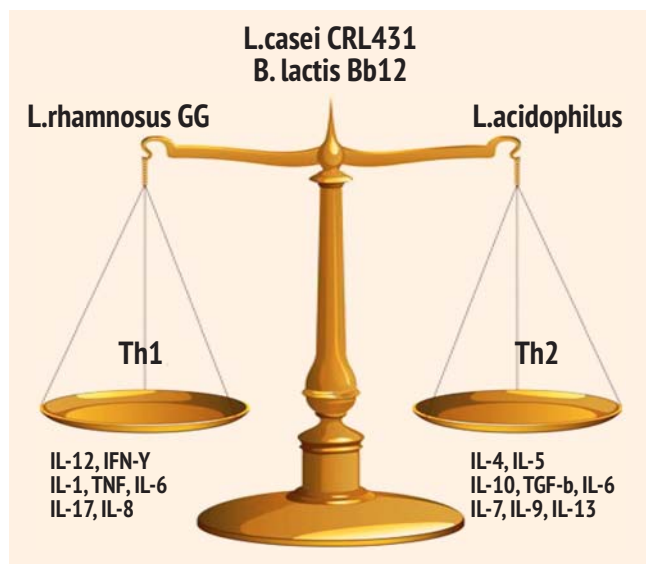


Рисунок 3. Доказанная эффективность пробиотических штаммов



В пилотном исследовании N. Bekkali (2007) была выдвинута гипотеза о том, что смесь бифидобактерий и лактобацилл способствует продукции лактата, ацетата и других короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в результате чего снижается pH толстой кишки, что влияет на кишечную моторику [7]. Таким образом, авторами было показано, что смесь разных пробиотических штаммов бифидобактерий и лактобацилл способствует увеличению частоты опорожнения кишечника у детей с хроническим запором, также снижает вероятность эпизодов недержания кала.

В плацебо-контролируемом исследовании *Sadeghzadeh M. с соавт. (2014)* показана клиническая эффективность пробиотика Бак-Сет Форте у детей в возрасте от 4 до 12 лет с функциональным запором [8]. В исследование были включены 56 детей в возрасте 4–12 лет с установленным диагнозом функционального запора на основании Римских

критериев III. Дети **основной группы** получали Бак-Сет Форте в сочетании с лактулозой. Дети **контрольной группы** – плацебо с лактулозой. Через 4 недели курса лечения статистически достоверная разница зарегистрирована по частоте опорожнения кишечника ($p = 0,042$), консистенции стула ($p = 0,049$) в группе, где принимали Бак-Сет Форте, по сравнению с группой плацебо (табл.). В группе, принимающей Бак-Сет Форте, было также зарегистрировано уменьшение болей в животе ($p = 0,017$) и эпизодов недержания кала ($p = 0,03$).

Таблица. Динамика клинических симптомов в группах

		Основная группа	Группа плацебо	p
Частота стула	7-й день терапии	1,67 $\pm$ 0,82	0,79 $\pm$ 0,83	0,042
	28-й день терапии	2,08 $\pm$ 0,65	1,54 $\pm$ 0,98	
Консистенция стула*	7-й день терапии	0,42 $\pm$ 0,50	0,21 $\pm$ 0,41	0,049
	28-й день терапии	0,88 $\pm$ 0,45	0,63 $\pm$ 0,50	

*1 – плотная, 2 – нормальная, 3 – мягкая.

В другом плацебо-контролируемом исследовании сравнивали эффективность Бак-Сет Беби и плацебо при младенческих кишечных коликах. Согласно полученным данным, эффективность лечения в группе Бак-Сет Беби на седьмой день терапии была значительно выше, чем в группе плацебо: 82,6 и 35,7% соответственно ($p < 0,005$) (рис. 5).

Авторы показали, что разница в эффективности лечения между исследуемыми группами сохранялась в течение месяца. К 30-му дню терапии кишечные колики купировались у 87% детей в группе Бак-Сет Беби, в то время как в группе плацебо только у 46% детей.

Иранскими исследователями *Ahmad K. с соавт. (2013)* проведено исследование, посвященное возможности применения английского мультипробиотика Бак-Сет Форте у детей в дополнение к стандартной терапии инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* [9]. Авторы показали, что эрадикация *H. pylori* была достоверно выше ($p = 0,04$) в группе пациентов, получавших антихеликобактерную терапию с дополнительным применением мультипробиотика (90 против 69%). Кроме того, у детей, получавших вместе со стандартной терапией Бак-Сет Форте, реже регистрировался диспептический синдром (тошнота, рвота) ($p = 0,02$), а также диарея ($p = 0,039$) при отсутствии серьезных нежелательных явлений.

В турецком исследовании *Fallahi G. с соавт. (2013)* изучалось влияние Бак-Сет Беби на уровень фекального каль-

Рисунок 4. Свойства пробиотических штаммов

1. *Lactobacillus casei* – стимуляция синтеза IL-12, TGF β
2. *Lactobacillus rhamnosus GG* – стимуляция синтеза IL 10
3. *Lactobacillus rhamnosus GG* – снижение концентрации TNF α в кале у больных АД и АБКМ
4. *Bifidobacterium longum* – снижение синтеза IgE

Жгутиковая бактерия увеличивает экспрессию Th17-клеток в ЖКТ

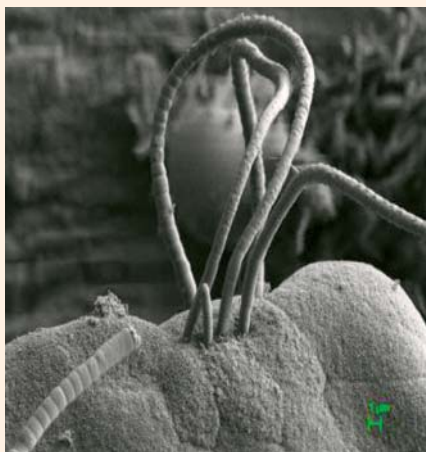
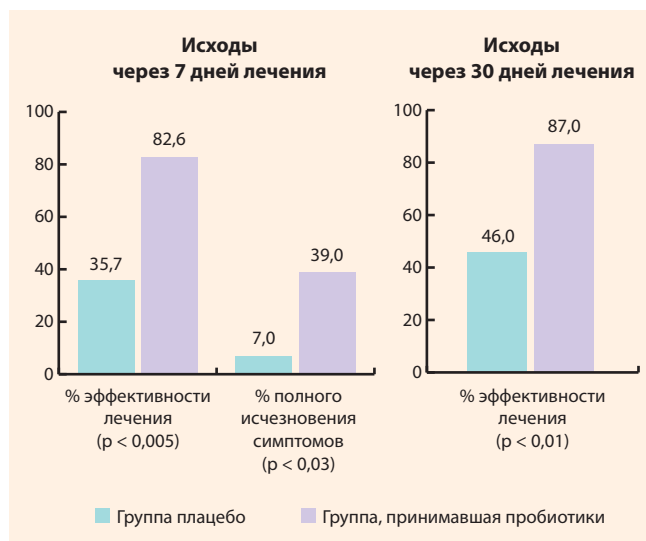


Рисунок 5. Эффективность Бак-Сет Беби при лечении младенческих кишечных колик



протектина у детей с кистозным фиброзом поджелудочной железы (муковисцидозом). Авторы показали, что уровень фекального кальпротектина был повышен у 65,9% пациентов, что свидетельствовало о наличии воспаления в кишке [10]. Согласно полученным данным, в динамике уровень кальпротектина существенно снизился (<50 мг/г) у 29 детей: у 21 пациента из группы мультипробиотика и только у 8 пациентов из группы плацебо. Таким образом, авторы сделали вывод, что прием пробиотика Бак-Сет Беби снижает интестинальное воспаление у детей с муковисцидозом.

В настоящее время возрос интерес исследователей к проблеме влияния кишечной микробиоты на формирование метаболических нарушений в организме, и главным образом ожирения. Отдельные виды микроорганизмов, составляющие микробиоту кишки, через специальные сигнальные пути оказывают влияние на метаболизм человеческого организма, провоцируя развитие хронического воспаления, инсулинорезистентности, а также накопление энергии в виде отложения жира. Восстановление нормального состава кишечной микробиоты существенно ограничивает условия для развития ожирения, нормализует метаболизм человеческого организма и способствует снижению избыточной массы тела. В настоящее время, исключая эффекты, связанные с перевариванием пищи и усвоением энергии, информации о метаболических сигнальных путях, которые регулируются микробиотой кишечника, недостаточно. Последние исследования, посвященные патофизиологии ожирения и метаболических нарушений в организме, позволили выдвинуть совершенно новую гипотезу, которая предполагает, что кишечная микробиота играет ключевую роль в развитии этих состояний [11, 12]. В ряде исследований последних лет высказано предположение, что состояние кишечной микробиоты является определяющим фактором в развитии ожирения и наборе избыточного веса [13]. В клинических испытаниях показано, что субъекты, страдающие ожирением, имеют значительные отклонения в составе

микробиоты толстой кишки. Выявленные изменения характеризуются значительным снижением количества бактерий группы *Bacteroidetes* в микробиоте тучных индивидуумов по сравнению с людьми, имеющими нормальный вес [14]. Вместе с тем показано, что потеря избыточного веса увеличивает количество *Bacteroidetes* в толстой кишке похудевших индивидуумов [15]. Учитывая потенциальную роль кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений, уместно предположить, что восстановление или восполнение определенных микробных популяций оказывает позитивный эффект.

Оценке влияния мультиштаммового и мультивидового пробиотика Бак-Сет на инсулинорезистентность и липидный профиль крови в составе комплексной терапии у лиц с метаболическим синдромом было посвящено несколько рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. В работу были включены 38 детей с метаболическим синдромом. Дети основной группы получали мультипробиотик Бак-Сет Форте в дополнение к базовой терапии метаболического синдрома – диетотерапии и физической активности. Пациенты контрольной группы получали только базовую терапию в течение 7 недель. Длительность наблюдения составила 28 недель. Статистически значимые различия между группами через 28 недель были выявлены на основании анализа показателей углеводного и липидного обмена, а именно сахара крови ($p < 0,001$), триглицеридов ($p < 0,001$), липопротеидов высокой оптической плотности (ЛПВП) ($p < 0,001$) и общего холестерина ($p = 0,010$) (рис. 6). Как показали результаты проведенного исследования, длительный прием Бак-Сет Форте совместно со стандартными рекомендациями по модификации образа жизни в лечении метаболического синдрома увеличивает эффективность терапии частично через ослабление инсулинорезистентности и нормализацию уровня сывороточных липидов [16].

В другом исследовании *Eslamparast T.* с соавт. (2014) изучали возможности мультипробиотика Бак-сет Форте в качестве вспомогательного средства при лечении неалкогольной жировой дистрофии печени (НЖБП) [17]. В работу были включены 52 пациента с НЖБП. Пациенты основной группы в дополнение к модификации образа жизни и питания получали мультипробиотик Бак-Сет Форте 2 раза в день на протяжении 28 недель. Первичным критерием эффективности была активность печеночных

Рисунок 6. Изменения уровня сахара в крови натощак между двумя группами

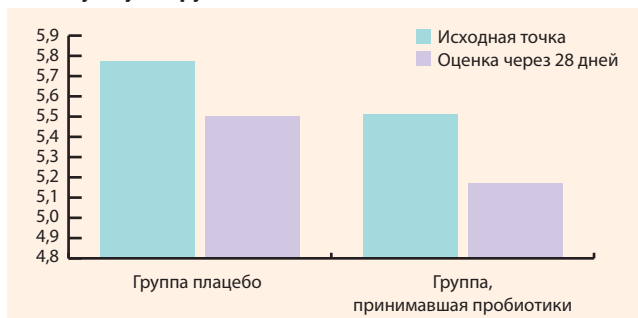
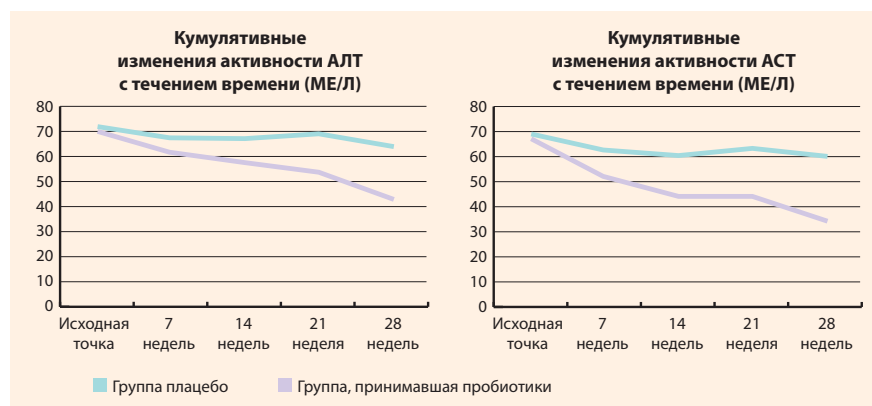


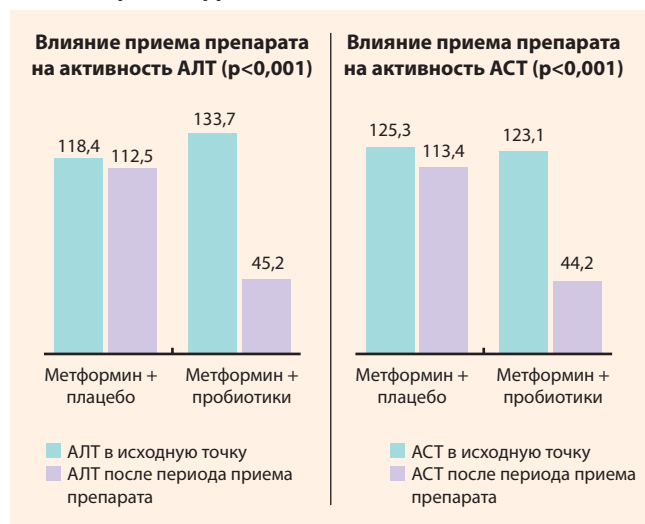
Рисунок 7. Динамика активности АЛТ и АСТ в исследуемых группах



ферментов аланинаминотрансферазы и аспартатамино-трансферазы (АЛТ и АСТ), которые определялись каждые 7 недель на протяжении 28 недель наблюдения. По истечении 28 недель у пациентов обеих групп отмечалась нормализация активности АЛТ, но в группе, получавшей Бак-Сет Форте, среднее снижение активности АЛТ было более значимым, чем в группе плацебо. Различия между группами были статистически значимы ($p < 0,001$). Аналогичные результаты получены и в отношении снижения активности АСТ (рис. 7). Обнаруженные изменения регистрировались уже на 1–2 визитах (через 7 или 14 недель), и эта тенденция сохранялась до конца 28-недельного периода наблюдения. При этом изменения индекса массы тела (BMI) и соотношения талия/бедро в обеих группах не были статистически значимыми ($p = 0,13$).

Полученные данные продемонстрировали, что использование пробиотических добавок в дополнение к изменению образа жизни и диеты при НЖБП способствует более существенному улучшению некоторых функциональных параметров печени, по всей вероятности, за счет ослабления воспаления.

Рисунок 8. Влияние на активность АСТ и АЛТ в исследуемых группах



Shavakhi A. с соавт. (2013) оценили эффективность пробиотика Бак-Сет Форте в сочетании с метформинном при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). В исследование были включены 64 пациента от 18 до 72 лет с НЖБП (подтвержденной на основании биопсии печени) [18]. Авторами продемонстрировано преимущество комплексного лечения НАСГ метформинном с мультипробиотиком перед монотерапией метформинном в отношении снижения активности АЛТ, АСТ, а также динамики эхо-признаков стеатоза печени (рис. 8, 9). Исследователи сделали вывод, что мультиштаммовый и мультивидовой

пробиотик Бак-Сет Форте позволяет повысить эффективность терапии НАСГ, в том числе благодаря влиянию на потерю веса и индекс массы тела.

В группе пациентов, принимавших мультипробиотик Бак-Сет Форте в сочетании с метформинном по окончании 6 месяцев терапии, 38,7% пациентов имели нормальную ультразвуковую картину печени, а 61,3% – 1-ю степень стеатоза. Пациентов со 2-й или 3-й степенью в основной группе пациентов не было. Различия с контрольной группой были статистически значимы ($p = 0,01$).

На кафедре педиатрии РМАНПО проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с целью оценить клиническую эффективность мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Беби на проявления функциональных нарушений ЖКТ, а также метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей раннего возраста [19]. В исследование были включены 45 детей в возрасте от рождения до 6 месяцев, у которых было выявлено нарушение характера стула на фоне введения прикорма или перехода на искусственное вскармливание. 30 детей были включены в основную группу, они получали пробиотик Бак-Сет Беби по одному саше один раз в день за 15 минут до еды в течение 14 дней.

Группу плацебо составили 15 детей, которые получали мальтодекстрин по одному саше один раз в день, за 15 минут до еды также в течение 14 дней.

Прием мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Беби в течение 14 дней у детей первого года жизни с ФН ЖКТ позволял купировать нарушения характера и частоты стула в 80% случаев ($p < 0,05$ по сравнению с показателем до и после коррекции), проявления кишечных колик у 85,7% детей, срыгивания у 70% и метеоризма у 78% детей (рис. 10).

Кроме того, оценена метаболическая активность кишечной микрофлоры на основании изменений уровня короткоцепочечных жирных кислот до и после коррекции. На фоне приема отмечена тенденция к восстановлению активности облигатной толстокишечной микрофлоры, в частности бифидо- и лактобактерий, за счет изменения качественного состава микроорганизмов, характеризующегося снижением активности факультативных и остаточных анаэробных (при анаэро-

Бак-сет®

Английский мульти-пробиотик
нового поколения для взрослых
и детей **с рождения**



Награда Королевы Великобритании
Елизаветы II в 2011 и 2016 гг.

НЕ СОДЕРЖИТ ЛАКТОЗУ



- ▼ Мультивидовый состав обеспечивает микробное разнообразие кишечника
- ▼ Повышение биологической активности за счет синергии разных видов бактерий
- ▼ Возможность выбора для заселения наиболее адекватным видом микроорганизмов



www.bac-set.ru,
www.pharmamed.ru

Консультация специалиста: (495) 744-06-27

РЕКЛАМА
БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

бизации внутрикишечной среды) и аэробных (при аэробизации внутрикишечной среды) популяций микрофлоры, и восстановления внутрипросветной среды обитания. Кроме этого, отмечена тенденция к нормализации процессов протеолиза и элиминация остаточных (условно-патогенных) микроорганизмов под воздействием лечения.

Таким образом, расширение представлений о функциях микробиоты кишечника способствует развитию новых возможностей клинического применения мультипробиотиков, состав и биологические свойства которых приближены к таковым облигатной микрофлоры человеческого организма.

Рисунок 9. Динамика эхо-признаков стеатогепатита в исследуемых группах

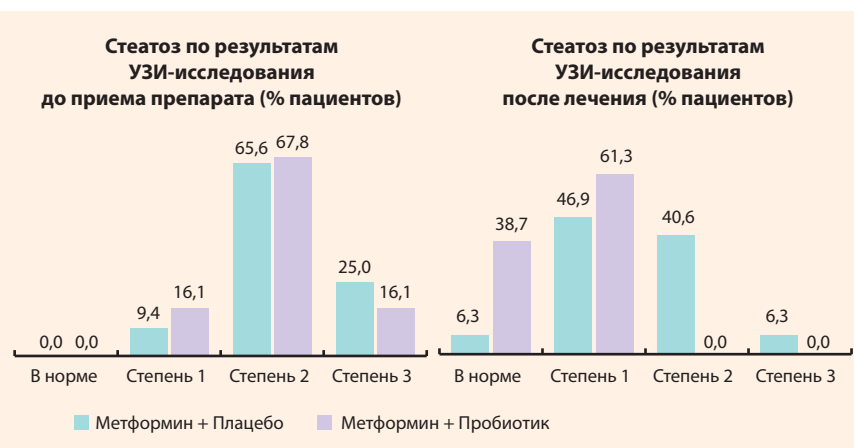
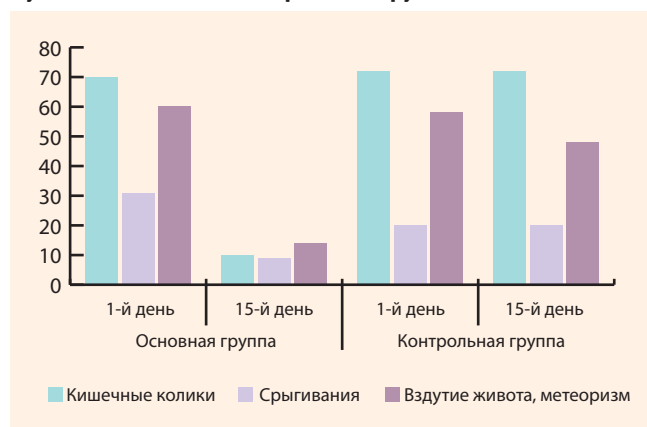


Рисунок 10. Динамика клинической симптоматики у детей основной и контрольной групп



Представителем мультипробиотиков нового поколения с доказанной клинической эффективностью является препарат Бак-Сет. Бак-Сет Беби – единственный мультивидовой синбиотик, одобренный к применению у детей с рождения. Бак-Сет Форте – единственный мультипробиотик, содержащий 14 видов пробиотических микроорганизмов. Российский и зарубежный опыт применения мультиштаммового и мультивидового синбиотика Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте подтверждает его эффективность в коррекции нарушений кишечной микробиоты при функциональных нарушениях ЖКТ, запорах, диарее у детей. Данные исследований у детей и взрослых пациентов позволяют рассматривать мультипробиотик Бак-Сет Форте в качестве вспомогательного средства при метаболическом синдроме, неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольном стеатогепатите. Мультипробиотик Бак-Сет характеризуется высоким профилем безопасности: на фоне его применения не зарегистрировано нежелательных явлений или признаков непереносимости.

ЛИТЕРАТУРА

- Ho JT, Chan GC, Li JC. Systemic effects of gut microbiota and its relationship with disease and modulation. *BMC Immunol*, 2015 March, 16(1).
- Underwood MA, German JB, Lebrilla CB. Bifidobacterium longum subspecies infants: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Research*, 2015, 77(0): 229-235.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46: 468-81.
- United States Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Dietary Supplements Guidance Documents and Regulatory Information. 2008. <http://www.fda.gov/food/guidanceregulation/guidancedocumentsregulatoryinformation/dietarysupplements/default.htm>
- Patterns of Early Gut Colonization Shape Future Immune Responses of the Host (Camilla Hartmann Friis Hansen et al; <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0034043>).
- Захарова И.Н. Микробиота кишечника ребенка и здоровье: есть ли связь? *Медицинский совет*, 2015, 6: 47-51.
- Bekkali N, Bongers M, vanden Berg M, Liem O, Benninga M. The role of probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. *Nutrition Journal*, 2007, 4(6): 17.
- Sadeghzadeh M, Rabieefar A, Khoshnevisasl P et al. The effect of probiotics on childhood constipation: a randomized controlled double blind clinical trial. *Int. J. Pediatr.*, 2014.
- Ahmad K, Fatemeh F, Mehri N, Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric helicobacter pylori infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J. Pediatr.*, 2013, 23(1): 79-84.
- Fallahi G, Motamed F, Yousefi A et al. The effect of probiotics on fecal calprotectin in patients with cystic fibrosis. *Turk. J. Pediatr.*, 2013, 55(5): 475-478.
- Power ML, Schulkin J. The evolution of obesity. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 2009.
- Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*, 2011, 121(6): 2126-32.
- Backhed F et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2004, 101: 15718-15723.
- Furet JP et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*, 2010, 59: 3049-3057.
- Di Baise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its relationship with obesity. *Mayo Clin. Proc.*, 2008, 83(4): 460-469.
- Eslamiparast T, Zamani F, Hekmatdoost A et al. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Br. J. Nutr.*, 2014, 112(3): 438-445.
- Poustchi H, Zamani F et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2014, 99(3): 535-542.
- Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H et al. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int. J. Prev. Med.*, 2013, 4(5): 531-537.
- Захарова И.Н., Ардастская М.Д., Сугян Н.Г. Влияние мультиштаммового пробиотика на метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей грудного возраста с функциональным нарушением желудочно-кишечного тракта: результаты плацебоконтролируемого исследования. *Вопросы современной педиатрии*, 2016, 15(1): 68-73.