

4-бөлім  
**АДАМ ЖӘНЕ ЖАНУАРЛАР  
ФИЗИОЛОГИЯСЫ МЕН БИОХИМИЯСЫ**

---

Раздел 4  
**ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ  
ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ**

---

Section 4  
**HUMAN AND ANIMAL  
PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY**

**Закарья К.<sup>1</sup>, Сармурзина З.<sup>2</sup>, Доспаева Р.<sup>3</sup>,  
Бисенова Г.<sup>4</sup>, Шульгау З.<sup>5</sup>, Гуляев А.<sup>6</sup>, Жетписбаев Б.<sup>7</sup>**

<sup>1</sup>доктор биологических наук, e-mail: rkm\_kz@mail.ru

<sup>2</sup>кандидат биологических наук, e-mail: sarmurzina@list.ru

<sup>3</sup>магистрант, e-mail: raihana\_1990@mail.ru

<sup>4</sup>кандидат сельскохозяйственных наук, e-mail: bisenova84@mail.ru

<sup>5</sup>кандидат медицинских наук, e-mail: shulgau@biocenter.kz

<sup>6</sup>доктор медицинских наук, профессор, e-mail: akin@mail.ru

Республиканская коллекция микроорганизмов, Казахстан, г. Астана

<sup>7</sup>зав. патологоанатомическим отделением, Национальный центр нейрохирургии,

Казахстан, г. Астана, e-mail: zhetpisbaev@list.ru

**ВЛИЯНИЕ БИОПРЕПАРАТА «МИКРОФИТ»  
НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Внедрение новых препаратов в клиническую практику осуществимо лишь при условии детального изучения их специфической фармакологической активности и безопасности на этапе экспериментальных (доклинических) исследований. Доклинические исследования безопасности лекарственного препарата направлены на выявление возможного повреждающего действия на организм экспериментальных животных и оценке их безопасности. Исследования позволяют выявить наиболее чувствительные к веществам испытуемого биопрепарата физиологические системы организма, а также оценить переносимость применения изучаемого препарата лабораторными животными. Поэтому разработка новых лекарственных средств, а также подтверждение их эффективности и безопасности для человека остается весьма актуальной задачей в медицине. В данной статье представлены экспериментальные данные доклинических испытаний комбинированного биопрепарата «Микрофит», предназначенного для профилактики и коррекции микрофлоры кишечника. Препарат состоит из молочнокислых бактерий рода *Lactobacillus*, экстракта тополя бальзамического и адсорбирующего вещества. Целью данного исследования являлось изучение хронической токсичности биопрепарата «Микрофит» на биохимические показатели лабораторных животных при курсовом внутрижелудочном введении.

При изучении хронической токсичности биопрепарата «Микрофит» были применены биохимические и фармакологические методы исследования. По результатам исследований в течении одного месяца введения биопрепарата и через один месяц (30 дней) после окончания введения было установлено, что биопрепарат «Микрофит» при курсовом внутрижелудочном введении белым аутбредным крысам в условно-терапевтической дозе (30 мг/кг) и дозе, в 10 раз, превышающей условно-терапевтическую дозу (300 мг/кг) не оказывает токсического действия на основные биохимические показатели. Установлена его безвредность при курсовом внутрижелудочном введении и хорошая переносимость лабораторными животными. Полученные результаты изучения хронической токсичности биохимических показателей позволяют утверждать о безопасности исследуемого биопрепарата «Микрофит» с последующим применением в медицине.

**Ключевые слова:** хроническая токсичность, биопрепарат, биохимические показатели.

Zakar'ja K.<sup>1</sup>, Sarmurzina Z.<sup>2</sup>, Dospaeva R.<sup>3</sup>,  
Bisenova G.<sup>4</sup>, Shul'gau Z.<sup>5</sup>, Guljaev A.<sup>6</sup>, Zhetpisbaev B.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>doctor of biological sciences, e-mail: rkm\_kz@mail.ru

<sup>2</sup>candidate of biological sciences, e-mail: sarmurzina@list.ru

<sup>3</sup>master student, e-mail: raihana\_1990@mail.ru

<sup>4</sup>candidate of agricultural sciences, e-mail: bissonova84@mail.ru

<sup>5</sup>candidate of medical sciences, e-mail: shulgau@biocenter.kz

<sup>6</sup>doctor of medical sciences, professor, e-mail: akin@mail.ru

Republican Collection of Microorganisms, Kazakhstan, Astana

<sup>7</sup>head of the pathologoanatomical department, National Center of Neurosurgery,  
Kazakhstan, Astana, e-mail: zhetpisbaev@list.ru

### **Influence of the biopreparation «Microfit» on biochemical indices of laboratory animals**

The introduction of new drugs into clinical practice is feasible only on condition of a detailed study of their specific pharmacological activity and safety at the stage of experimental (preclinical) studies. Pre-clinical studies of the safety of the medicinal product are aimed at identifying possible damaging effects on the organism of experimental animals and assessing their safety. The investigations allow to reveal the physiological systems of the organism that are most sensitive to the substances of the tested biological product, and also to assess the tolerability of the application of the studied preparation by laboratory animals. Therefore, the development of new medicines, as well as confirmation of their effectiveness and safety for humans, remains a very urgent task in medicine. This article presents experimental data of preclinical tests of the combined biopreparation «Microfit» intended for prevention and correction of intestinal microflora. The preparation consists of lactic acid bacteria of the genus *Lactobacillus*, an extract of the poplar of balsamic and adsorbing substances. The purpose of this study was to study the chronic toxicity of the biopreparation «Microfit» on the biochemical indicators of laboratory animals with the course intragastric administration.

When studying the chronic toxicity of the biopreparation «Microfit» biochemical and pharmacological methods of research. According to the results of the studies within one month of the introduction of the biopreparation and one month (30 days) after the end of the injection, it was established that the biopreparation «Microfit» with course intragastric administration of white outbred rats at the conventional therapeutic dose (30 mg/kg) and dose, in 10 times higher than the conventional therapeutic dose (300 mg/kg) does not have a toxic effect on the main biochemical indicators. Its harmlessness at course intragastric administration and good tolerability by laboratory animals. The obtained results of studying the chronic toxicity of biochemical indicators allow us to assert the safety of the studied biopreparation «Microfit» with subsequent application in medicine.

**Key words:** chronic toxicity, biopreparation, biochemical indices.

Закарья К.<sup>1</sup>, Сармурзина З.<sup>2</sup>, Доспаева Р.<sup>3</sup>,  
Бисенова Г.<sup>4</sup>, Шульгау З.<sup>5</sup>, Гуляев А.<sup>6</sup>, Жетпісбаев Б.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>биология ғылымдарының докторы, e-mail: rkm\_kz@mail.ru

<sup>2</sup>биология ғылымдарының кандидаты, e-mail: sarmurzina@list.ru

<sup>3</sup>магистрант, e-mail: raihana\_1990@mail.ru

<sup>4</sup>ауылшаруашылық ғылымдарының кандидаты, e-mail: bissonova84@mail.ru

<sup>5</sup>медицина ғылымдарының кандидаты, e-mail: shulgau@biocenter.kz

<sup>6</sup>медицина ғылымдарының докторы, e-mail: akin@mail.ru

Микроорганизмдердің республикалық коллекциясы, Қазақстан, Астана қ.

<sup>7</sup>патологоанатомиялық бөлімінің меңгерушісі, Ұлттық нейрохирургия орталығы,  
Қазақстан, Астана қ., e-mail: zhetpisbaev@list.ru

### **«Микрофит» биопрепаратының зертханалық жануарлардың биохимиялық көрсеткіштеріне әсері**

Клиникалық практикаға жаңа препараттарды енгізу тәжірибелік (преклонды) зерттеулердің сатысында олардың нақты фармакологиялық белсенділігін және қауіпсіздігін егжей-тегжейлі зерделеу жағдайында ғана мүмкін болады. Дәрілік препараттардың қауіпсіздігін клиникалық зерттеу эксперименталды жануарлар ағзасына зиянды әсерлерін анықтауға және олардың қауіпсіздігін бағалауға бағытталған. Зерттеулер организмнің сыналған биологиялық өнімнің заттарына аса сезімтал физиологиялық жүйелерін анықтауға, сондай-ақ зерттелген дайындықты зертханалық жануарлармен қолданудың жол берілуін бағалауға мүмкіндік береді. Сондықтан жаңа дәрілерді дамыту, сондай-ақ адамдардың тиімділігі мен қауіпсіздігін растау медицинада өзекті міндет болып қала береді. Осы мақалада ішек микрофлорасының алдын-алу және түзету үшін арналған «Микрофит» бірлескен биопрепараттардың клиникалық сынақтарының тәжірибелік деректері келтірілген. Препарат бактерицидтік және адсорбциялау заттар

теректерінің сығындысы *Lactobacillus* түріндегі сүт қышқылының бактерияларынан тұрады. Зерттеудің мақсаты зертханалық жануарлардың биохимиялық индикаторларына «Микрофит» биопрепаратының созылмалы ұйыттылығын зерттеу болып табылады. Биопрепараттың созылмалы ұйыттылығын зерттеу кезінде «Микрофит» биохимиялық және фармакологиялық зертеу әдістері қолданылды. Зерттеулердің нәтижелері бойынша биопрепаратты енгізгеннен кейін бір айдың ішінде және инъекция аяқталғаннан кейін бір ай (30 күн) уақыт өткен соң, дәстүрлі терапевтік дозада (30 мг/кг) және дозада ішектің ақ түспейтін егеу құйрықтарын ішек жолымен енгізудің «Микрофит» биопрепараты анықталды. Кәдімгі терапевтік дозадан (300 мг/кг) 10 есе жоғары биохимиялық көрсеткіштерге улы әсер етпейді. Зертханалық жануарлардың интрагастриальды басқаруы және жақсы жағымдылығы оның зиянсыздығы анықталды. Алынған биохимиялық көрсеткіштердің созылмалы ұйыттылығын зерттеудің нәтижелері зерттелген биопрепараттардың «Микрофит» қауіпсіздігін қамтамасыз етуге мүмкіндік береді, кейіннен медицинада қолдануда.

**Түйін сөздер:** созылмалы ұйыттылық, биопрепарат, биохимиялық көрсеткіштер.

## Введение

Согласно современным представлениям пробиотики – это препараты из живых микроорганизмов, которые при введении в организм оказывают положительное действие на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма-хозяина посредством оптимизации состава его кишечной микрофлоры (DeVrese, 2008:1, Gupta, 2009: 202).

Пробиотики обладают комплексным действием: проявляют антагонистическую активность против патогенных и условно-патогенных микроорганизмов за счет образования антибиотиков, бактериоцинов, лизоцима, органических кислот (молочной, уксусной, янтарной, муравьиной), пероксида водорода; продуцируют аминокислоты, витамины и другие биологически активные вещества, потребляемые макроорганизмом; оказывают иммуномодулирующее действие; осуществляют деструкцию токсинов, аллергенов; снижают уровень холестерина в крови; способствуют выведению из организма тяжелых металлов (серебра, стронция, кадмия и др.) (Patel, 2015: 108, Sánchez, 2017).

Угнетая рост нежелательных микроорганизмов, пробиотики создают условия для развития нормальной микрофлоры кишечника; обеспечивает колонизационную резистентность, осуществляет пищеварительную, синтетическую, иммуномодулирующую, детоксикационную функции (Dyлаг, 2014: 1149, Nagpal, 2012: 1).

Кишечная микробиота рассматривается как самостоятельный «орган», который покрывает стенку кишечника биопленкой, препятствующей внедрению чужеродных микроорганизмов (Ушакова, 2012: 184) и играет важную роль в гомеостазе кишечника (Lin, 2017).

Создание лечебно-профилактических препаратов из пробиотических бактерий является особенно перспективным. Привлекает их сти-

мулирующее влияние на пищеварение, противоаллергенное, антитоксическое, saniрующее и общеукрепляющее воздействие на организм (Sanders, 2009: 101, Осипова, 2005: 36, Осипова, 2003: 113, Svetoch, 2005:11, Stern, 2006, Ducle, 2004, Резник, 2003:81, Сорокулова, 1998: 20, Hosoi, 1999: 59, Jadamus, 2005: 529, Белявская, 2001: 16, Oggioni, 2003: 96). Первое поколение пробиотиков создано на основе бифидобактерий (род *Bifidobacterium*) и лактобацилл (род *Lactobacillus*), которые являются представителями облигатной кишечной микрофлоры человека и животных (Collins, 1999: 1052, Никулин 2007).

С момента создания нового лекарственного препарата процесс его разработки неразрывно связан с проведением доклинических исследований. Исследования позволяют оценить эффективность того или иного вещества или их комбинации и выбрать наиболее оптимальный состав будущего лекарственного препарата. После утверждения его состава проводят доклинические исследования безопасности и эффективности (Сысуев, 2014:7, Сысуев, 2006:42).

Доклиническое исследование лекарственного средства включает в себя биологические, микробиологические, токсикологические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства (Правила проведения доклинических исследований, 2007).

В рамках реализации проекта «Разработка и опытно-промышленное производство биопрепарата «Микрофит» на основе микроорганизмов и растительных экстрактов» на базе лаборатории микробиологии микроорганизмов РГП «Республиканской коллекции микроорганизмов» из различных штаммов *Lactobacillus*, экстракта тополя бальзамического и таган сорбента разработан экспериментальный комбинирован-

ный биопрепарат «Микрофит». При разработке комбинированного биопрепарата «Микрофит» предназначенного для профилактики и коррекции микрофлоры кишечника, необходимым условием является изучение его безопасности.

Целью данного исследования являлось изучение хронической токсичности биопрепарата «Микрофит» на биохимические показатели лабораторных животных.

### Материалы и методы исследований

Хроническую токсичность биопрепарата «Микрофит» оценивали на самцах и самках белых аутбредных крыс, массой 180-240 г. Для опытов были сформированы 6 групп крыс: две группы – контрольные самцы и самки, остальные четыре – опытные, по 6 животных в каждой группе.

Исследования проводились согласно «Правилам проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан» (Правила проведения доклинических исследований 2007, СТ РК 1613-2006). В исследовании учитывались рекомендации, изложенные в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Миронов 2012, Храбриева 2005).

Доклинические исследования по изучению хронической токсичности биопрепарата «Микрофит» были проведены в лаборатории токсикологии и фармакологии РГП на ПХВ «Национального центра биотехнологии» КН МОН РК. Источник получения лабораторных животных – виварии РГП на ПХВ «Национального центра биотехнологии» КН МОН РК.

Состав биопрепарата Микрофит: порошок (в 1 г порошка содержится смесь биомассы живых бактерий вида *Lactobacillus casei* 3 В-РКМ 0008 не менее  $4,5 \times 10^7$  КОЕ/мл, вида *Lactobacillus plantarum* 8RA-3 pl+ В-РКМ 0015 не менее  $4,5 \times 10^7$  КОЕ/мл, вида *Lactobacillus sakei* 24a В-РКМ 0559 не менее  $4,5 \times 10^7$  КОЕ/мл – 500,0 мг. Общее количество живых лиофилизированных бактерий не менее  $1,5 \times 10^7$  КОЕ/мл. Экстракт почек тополя бальзамического (*Populus balsamifera* L.) – 6,5 мг. Вспомогательные вещества: таган сорбент – до 100 мг, казеин – до 395 мг.

Биопрепарат «Микрофит» для изучения хронической токсичности вводили крысам внутрижелудочно ежедневно 7 раз в неделю в условно-терапевтической дозе (30 мг/кг) и в дозе, в 10 раз превышающей условно терапевтическую

дозу (300 мг/кг) в течение 1 месяца. Пробы био-препарата «Микрофит» для введения с учетом массы тела крыс готовили непосредственно перед внутрижелудочным введением крысам. Для внутрижелудочного введения биопрепарата «Микрофит» лабораторным крысам содержимое флакона растворяли в питьевой воде. Контрольные и опытные животные содержались в одинаковых условиях.

По окончании введения биопрепарата «Микрофит» (через 1 месяц от начала введения био-препарата «Микрофит») в крови и моче лабораторных животных определяли биохимические показатели.

В сыворотке крови определяли биохимические показатели: общий белок, глюкозу, общий холестерин, мочевины, креатинин, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Для получения сыворотки кровь центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 минут (настольная центрифуга СМ-6М). Для определения концентрации субстратов и активности ферментов использовали коммерческие наборы фирмы ОАО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия.

Для определения у крыс биохимических показателей кровь забирали из нижней полой вены с помощью шприца с иглой диаметром 23G в общем объеме 5-6 мл. Забор крови осуществлялся во время эвтаназии после остановки дыхания наркотизированного в CO<sub>2</sub> камере животного (установка для CO<sub>2</sub> эвтаназии, НПК «Открытая Наука», Россия).

Сбор мочи для анализа производили следующим образом: лабораторное животное помещали на чистую сухую поверхность, ожидая акта уринации. После чего в капле мочи с помощью индикаторной тест-полоски производили анализ мочи. Анализ мочи был проведен с помощью индикаторных тест-полосок «Уриполиан-11А» для качественного и полуколичественного определения лейкоцитов, скрытой крови, кетоновых тел, белка, нитритов, билирубина, уробилиногена, глюкозы, pH, удельного веса и аскорбиновой кислоты (ООО «Биосенсор» АН, Россия).

Обеспечение водой и едой лабораторных животных осуществлялось по принципу *ad libitum* (по желанию лабораторного животного), то есть у животного имелся постоянный доступ к воде и пище. За 2 часа до сбора мочи и забора крови (в 8 утра) у животных отнимали пищу, в 10 утра производили сбор мочи и забор крови.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ «Statistica



6,0», Microsoft Excel 97. Распределения описывались средним (M) и стандартной ошибкой среднего значения (SEM) для всех животных в группе (M±SEM). Межгрупповые отличия оценивали параметрическим критерием t-test. Уровень значимости рассчитывали, используя программное обеспечение Statistica 6,0, Microsoft Excel 97. Уровень значимости  $p < 0,05$  свидетельствовал о достоверности различий сравниваемых параметров по сравнению с соответствующим значением в контрольной группе животных (Лакин 1990, Гланц 1999).

## Результаты исследования и их обсуждение

Исследование сыворотки крови показало, что биопрепарат в дозах 30 мг/кг и 300 мг/кг не оказывает негативного влияния на биохимические показатели крови. Во всех опытных группах лабораторных крыс биохимические показатели крови (общий белок, глюкоза, общий холестерин, мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ)) соответствовали контрольным значениям (таблица 1).

**Таблица 1** – Влияние биопрепарата «Микрофит» при курсовом внутрижелудочном введении в дозах 30 мг/кг и 300 мг/кг в течение 1 месяца (30 дней) на биохимические показатели сыворотки крови

Исследуемые параметры	Исследуемая группа					
	Самцы контроль, n=6	Самцы 30 мг/кг, n=6	Самцы 300 мг/кг, n=6	Самки контроль, n=6	Самки 30 мг/кг, n=6	Самки 300 мг/кг, n=6
Белок, г/л	67,3±1,3	65,6±0,8 p=0,271	64,8±1,3 p=0,205	72,9±1,7	72,3±1,4 p=0,788	68,7±1,6 p=0,106
Глюкоза, ммоль/л	7,79±0,28	7,15±0,25 p=0,119	7,01±0,24 p=0,062	6,36±0,46	6,24±0,42 p=0,854	6,20±0,55 p=0,829
Холестерин, ммоль/л	1,13±0,06	1,14±0,07 p=0,864	1,08±0,03 p=0,449	1,17±0,11	1,22±0,20 p=0,825	1,15±0,13 p=0,926
Мочевина, ммоль/л	10,2±0,4	10,1±0,3 p=0,855	10,3±0,5 p=0,936	11,9±0,8	12,3±0,6 p=0,718	12,1±0,7 p=0,869
Креатинин, мкмоль/л	83,1±5,6	76,3±3,2 p=0,310	76,9±5,7 p=0,452	91,9±2,1	98,1±5,4 p=0,308	88,1±1,9 p=0,214
АЛТ, мкмоль/с*л	0,220±0,036	0,202±0,047 p=0,756	0,225±0,034 p=0,928	0,197±0,022	0,264±0,026 p=0,078	0,233±0,036 p=0,407
АСТ, мкмоль/с*л	0,325±0,016	0,329±0,012 p=0,861	0,312±0,010 p=0,515	0,358±0,019	0,368±0,015 p=0,689	0,383±0,017 p=0,326

Примечания:  
n – число животных в группе;  
p – уровень значимости по сравнению с соответствующим значением в контрольной группе животных

Исследования биохимических показателей сыворотки крови лабораторных животных показали, что уровень креатинина в первой и второй опытной группе самцов снижался относительно контроля. Показатель активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) повышался относительно контрольной группы как в первой опытной группе, так и во второй опытной группе самок. По остальным биохимическим показателям крови все находилось в пределах физиологической нормы и явных изменений в сравнении с контрольной группой не наблюдалось (таблица 1).

По результатам анализа лабораторных данных не отмечается выраженного негативного влияния биопрепарата «Микрофит» в применяемых дозах 30 мг/кг и 300 мг/кг на биохимические показатели крови.

Согласно результатам общего анализа крови курсовое введение биопрепарата «Микрофит» в исследуемых дозах не приводило к изменению гемограммы, гематологические параметры находились в пределах физиологической нормы, характерной для лабораторных крыс (таблица 2).

**Таблица 2** – Влияние биопрепарата «Микрофит» при курсовом внутрижелудочном введении в дозах 30 мг/кг и 300 мг/кг в течение 1 месяца (30 дней) на гематологические параметры крови

Исследуемая группа	Исследуемые параметры		
	Общее количество лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	Общее количество эритроцитов, 10 <sup>12</sup> /л	Гемоглобин, г/л
Самцы контроль, n=6	11,8±1,6	9,8±0,9	183,4±7,3
Самцы 30 мг/кг, n=6	13,3±1,7 p=0,550	9,2±0,7 p=0,563	178,4±2,3 p=0,531
Самцы 300 мг/кг, n=6	14,2±1,1 p=0,255	8,5±0,4 p=0,200	182,3±6,2 p=0,910
Самки контроль, n=6	15,4±0,5	8,9±0,3	162,5±3,7
Самки 30 мг/кг, n=6	15,0±0,6 p=0,644	8,2±0,3 p=0,199	165,4±7,0 p=0,722
Самки 300 мг/кг, n=6	12,8±1,6 p=0,149	8,9±1,6 p=0,149	159,5±6,4 p=0,694

Примечания:  
 n – число животных в группе;  
 p – уровень значимости по сравнению с соответствующим значением в контрольной группе животных

При изучении биохимических показателей мочи не было выявлено каких-либо отклонений от нормальных физиологических значений, характерных для лабораторных аутбредных крыс.

Исследуемые показатели в обеих опытных группах не отличались от соответствующих значений в контрольной группе лабораторных животных (таблица 3).

**Таблица 3** – Влияние биопрепарата «Микрофит» при курсовом внутрижелудочном введении в дозах 30 мг/кг и 300 мг/кг в течение 1 месяца (30 дней) на биохимические показатели мочи

Исследуемые параметры	Исследуемая группа					
	Самцы контроль, n=6	Самцы 30 мг/кг, n=6	Самцы 300 мг/кг, n=6	Самки контроль, n=6	Самки 30 мг/кг, n=6	Самки 300 мг/кг, n=6
Лейкоциты, ед./мкл	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	5/6 – Отрицат. 1/6 – 70 ед./мкл	5/6 – Отрицат. 1/6 – 125 ед./мкл	4/6 – Отрицат. 1/6 – 70 ед./мкл; 1/6 – 125 ед./мкл	5/6 – Отрицат. 1/6 – 70 ед./мкл
Эритроциты, ед./мкл	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.
Кетоны, ммоль/л	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.
Белок, г/л	5/6 – Отрицат. 1/6 – 1,0 г/л	4/6 – Отрицат. 2/6 – 1,0 г/л	5/6 – Отрицат. 1/6 – 0,1 г/л	4/6 – Отрицат. 2/6 – 1,0 г/л	4/6 – Отрицат. 2/6 – 0,3 г/л	6/6 – Отрицат.
Нитриты (отрицат./положит.)	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.
Билирубин, мкмоль/л	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.
Уробилиноген, мкмоль/л	6/6 – 3,5 мкмоль/л	6/6 – 3,5 мкмоль/л	6/6 – 3,5 мкмоль/л	6/6 – 3,5 мкмоль/л	6/6 – 3,5 мкмоль/л	6/6 – 3,5 мкмоль/л
Глюкоза, ммоль/л	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.	6/6 – Отрицат.

Исследуемые параметры	Исследуемая группа					
	Самцы контроль, n=6	Самцы 30 мг/кг, n=6	Самцы 300 мг/кг, n=6	Самки контроль, n=6	Самки 30 мг/кг, n=6	Самки 300 мг/кг, n=6
pH	6,00±0,00	6,00±0,00 p=1,000	6,17±0,17 p=0,3409	6,17±0,17	6,00±0,00 p=0,3409	6,50±0,22 p=0,2596
Удельный вес	1,019±0,006	1,015±0,007 p=0,6423	1,015±0,005 p=0,5943	1,015±0,005	1,019±0,004 p=0,5199	1,013±0,003 p=0,7822
Аскорбиновая кислота, мг/дл	6/6 – Отрицат	6/6 – Отрицат	6/6 – Отрицат	6/6 – Отрицат	6/6 – Отрицат	6/6 – Отрицат

Примечания:  
 n – число животных в группе;  
 p – уровень значимости по сравнению с соответствующим значением в контрольной группе животных;  
 Дроби: знаменатель – общее количество значений в исследуемой группе (соответствует общему количеству животных), числитель – встречаемость данного признака в группе (у скольких животных в данной группе наблюдается исследуемый признак).

По окончании введения исследуемого препарата исследовали степень обратимости возможных вызываемых биопрепаратом «Микрофит» повреждений. Для этого часть животных (по 4 крысы из каждой исследуемой группы) после окончания введения биопрепарата «Микрофит» оставляли в живых. За животными, оставленными в живых, наблюдали в течение 1 месяца (30 дней), после чего их обследовали.

Через 1 месяц (30 дней) после окончания введения биопрепарата «Микрофит» было проведено повторно биохимическое исследование сыворотки крови у лабораторных животных. Биохимическое исследование сыворотки крови не выявило каких-либо отклонений от нормальных физиологических значений, характерных

для лабораторных аутбредных крыс. Исследуемые показатели в обеих опытных группах не отличались от соответствующих значений в контрольной группе лабораторных животных (таблица 4).

Через 1 месяц (30 дней) после окончания введения биопрепарата «Микрофит» было проведено биохимическое исследование мочи у лабораторных животных. Биохимическое исследование мочи не выявило каких-либо отклонений от нормальных физиологических значений, характерных для лабораторных аутбредных крыс. Исследуемые показатели в обеих опытных группах не отличались от соответствующих значений в контрольной группе лабораторных животных (таблица 5).

**Таблица 4** – Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных крыс через 1 месяц (30 дней) после окончания введения биопрепарата «Микрофит»

Исследуемые параметры	Исследуемая группа					
	Самцы контроль, n=4	Самцы 30 мг/кг, n=4	Самцы 300 мг/кг, n=4	Самки контроль, n=4	Самки 30 мг/кг, n=4	Самки 300 мг/кг, n=4
Белок, г/л	65,8±0,4	68,4±4,1 p=0,545	62,6±2,2 p=0,212	70,8±2,6	67,3±1,8 p=0,307	68,6±0,9 p=0,441
Глюкоза, ммоль/л	8,53±0,24	8,22±0,24 p=0,402	8,23±0,22 p=0,400	9,04±0,67	8,92±0,19 p=0,870	9,82±0,56 p=0,405
Холестерин, ммоль/л	0,79±0,04	0,95±0,06 p=0,061	0,99±0,19 p=0,329	1,20±0,04	1,03±0,06 p=0,055	0,83±0,17 p=0,079
Мочевина, ммоль/л	6,9±0,3	6,7±0,4 p=0,679	7,7±0,4 p=0,194	7,8±0,5	8,6±0,5 p=0,307	8,9±0,6 p=0,220
Креатинин, мкмоль/л	75,0±2,5	84,1±7,0 p=0,265	81,5±2,0 p=0,084	103,7±6,6	90,0±3,9 p=0,124	93,3±3,1 p=0,202



Исследуемые параметры	Исследуемая группа					
	Самцы контроль, n=4	Самцы 30 мг/кг, n=4	Самцы 300 мг/кг, n=4	Самки контроль, n=4	Самки 30 мг/кг, n=4	Самки 300 мг/кг, n=4
АЛТ, мкмоль/с*л	0,259±0,009	0,369±0,047 p=0,062	0,251±0,030 p=0,797	0,341±0,035	0,348±0,091 p=0,939	0,324±0,026 p=0,709
АСТ, мкмоль/с*л	0,246±0,026	0,325±0,020 p=0,054	0,284±0,005 p=0,200	0,296±0,018	0,307±0,011 p=0,626	0,300±0,013 p=0,883
Примечания: n – число животных в группе; p – уровень значимости по сравнению с соответствующим значением в контрольной группе животных						

**Таблица 5** – Биохимические показатели мочи лабораторных крыс через 1 месяц (30 дней) после окончания введения био-препарата «Микрофит»

Исследуемые параметры	Исследуемая группа					
	Самцы контроль, n=4	Самцы 30 мг/кг, n=4	Самцы 300 мг/кг, n=4	Самки контроль, n=4	Самки 30 мг/кг, n=4	Самки 300 мг/кг, n=4
Лейкоциты, ед./мкл	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.
Эритроциты, ед./мкл	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.
Кетоны, ммоль/л	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.
Белок, г/л	3/4 – Отрицат. 1/4 – 3,0 г/л	3/4 – Отрицат. 1/4 – 1,0 г/л	3/4 – Отрицат. 1/4 – 0,3 г/л	2/4 – Отрицат. 2/4 – 3,0 г/л	3/4 – Отрицат. 1/4 – 3,0 г/л	3/4 – Отрицат. 1/4 – 3,0 г/л
Нитриты (отрицат./положит.)	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.
Билирубин, мкмоль/л	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.
Уробилиноген, мкмоль/л	4/4 – 3,5 мкмоль/л	4/4 – 3,5 мкмоль/л	4/4 – 3,5 мкмоль/л	4/4 – 3,5 мкмоль/л	4/4 – 3,5 мкмоль/л	4/4 – 3,5 мкмоль/л
Глюкоза, ммоль/л	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.
pH	5,5±0,29	5,0±0,00 p=0,1340	5,5±0,50 p=1,000	5,0±0,00	5,5±0,29 p=0,1340	5,5±0,29 p=0,1340
Удельный вес	1,019±0,007	1,026±0,004 p=0,3903	1,024±0,006 p=0,6183	1,029±0,001	1,026±0,004 p=0,5504	1,019±0,004 p=0,0656
Аскорбиновая кислота, мг/дл	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.	4/4 – Отрицат.
Примечания: n – число животных в группе; p – уровень значимости по сравнению с соответствующим значением в контрольной группе животных; Дробь: знаменатель – общее количество значений в исследуемой группе (соответствует общему количеству животных), числитель – встречаемость данного признака в группе (у скольких животных в данной группе наблюдается исследуемый признак).						

Полученные результаты изучения хронической токсичности комбинированного препарата позволяют сделать заключение об отсутствии токсического эффекта испытуемого биопрепарата «Микрофит» на организм подопытных животных. Таким образом, по результатам анализа лабораторных данных, не отмечается выраженного негативного влияния биопрепарата «Микрофит» в применяемых дозах 30 мг/кг и 300 мг/кг на биохимические показатели сыворотки крови и мочи в течение месяца и через один месяц (30 дней) после окончания введения биопрепарата.

### Заключение

Целью исследования являлась характеристика степени повреждающего действия биопрепарата «Микрофит» при его курсовом введении, выявление наиболее чувствительных органов и систем организма животных.

В настоящее время на рынке востребованы пробиотические препараты Бифидумбактерин (Бакуринских, 2016: 558), Лактобактерин (Лободина, 2016: 52), Линекс (Ашја, 2002: 334; D'Souza, 2002: 1361). Они избирательно стимулируют рост и биологическую активность микроорганизмов нормальной кишечной микрофлоры, положительно влияют на состав микро-

биоценоза кишечника (Ушакова, 2012: 184), они безвредны, не токсичны, не вызывают аллергий и аутоиммунных расстройств в организме (Каур, 2002: 1), способны оказывать положительное влияние на различные физиологические, биохимические, иммунологические и другие функции организма человека. Доклиническими испытаниями подтверждают свою безопасность и эффективность.

В ходе проведенных биохимических исследований препарата «Микрофит» было установлено, что в крови и моче животных все изучаемые параметры находились в пределах физиологической нормы и не подвергались существенным изменениям. Испытуемый препарат не вызывал никаких признаков патологического воздействия на лабораторных животных, что было подтверждено результатами биохимических исследований. Следовательно, комбинированный биопрепарат «Микрофит» в изученных концентрациях является безвредным и безопасным для организма лабораторных животных.

Таким образом, применение пробиотических препаратов оказывает положительный эффект при воспалительных заболеваниях кишечника, однако разработка новых пробиотических препаратов требует исследования для подтверждения эффективности и безопасности и дальнейшего использования в медицине.

### Литература

- 1 De Vrese M., Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics // *Adv. Biochem. Eng./Biotechnol.* – 2008. – Vol. 111. – P. 1-66.
- 2 Gupta V., Garg R. Probiotics // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol.27, No.3. – P. 202-209.
- 3 Patel R., DuPont H.L. New approaches for bacteriotherapy: Prebiotics, new generation probiotics, and synbiotics // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – V.60, Suppl. 2. – P. 108-121.
- 4 Sánchez B., Delgado S., Blanco-Míguez A., Lourenço A., Gueimonde M., Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease // *Mol. Nutr. Food Res.* -2017. – V.61, No1. – doi:10.1002/mnfr.201600240.
- 5 Dylag K., Hubalewska-Mazgai M., Surmiak M., Szmyd J., Brzozowski T. Probiotics in the mechanism of protection against gut inflammation and therapy of gastrointestinal disorders // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20, No 7. – P. 1149-1155.
- 6 Nagpal, R., Kumar, A., Kumar, M., Behare, P.V., Jain, S., Yadav, H. Probiotics, their health benefits and applications for developing healthier foods: A review // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2012. – Vol.334, No1. – P. 1-15.
- 7 Ушакова Н.А., Некрасов Р.В., Правдин В.Г., Кравцова Л.З., Бобровская О.И., Павлов Д.С. Новое поколение пробиотических препаратов кормового назначения // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 1. – С. 184-192.
- 8 Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases // *BMC Immunol.* – 2017. – Vol. 18, No 2. – doi: 10.1186/s12865-016-0187-3.
- 9 Sanders M.E., Morelli L., Tompkins T.A. Sporeformers as Human Probiotics: *Bacillus*, *Sporolactobacillus*, and *Brevibacterium* // *Compr. Rev. Food Sci. and Food Safety.* – 2003. – Vol. 2. – P. 101-110.
- 10 Осипова И.Г., Сорокулова И.Б., Васильев Е.А., Буданова Е.В. Доклинические испытания новых споровых пробиотиков // *Вестник РАМН.* – 2005. – № 12. – С. 36-40.
- 11 Осипова И.Г., Михайлова Н.А., Сорокулова И.Б., Васильева Е.А., Гайдеров А.А. Споровые пробиотики // *Журнал микробиологии.* – 2003. – № 3. – С. 113-119.
- 12 Svetoch E.A., Stern N., Eruslanov B.V., Kovalev Y.N., Volodina L.I., Perelygin V.V., Mitsevich E.V., Mitsevich I.P., Pokhilenko V.D., Borzenkov V.N., Levchuk V.P., Svetoch O.E., Kudriavtseva T.Y. Isolation of *Bacillus circulans* and *Paenibacillus*

lus polymyxa Strains Inhibitory to Campylo bacterjejuni and Characterization of Associated Bacteriocins // *J. Food Prot.* – 2005. – Vol. 68, No 1. – P. 11-17.

13 US Patent 6, 989, 370. January 24, 2006. Bacteriocins and novel bacterial strains / Stern N.J., Svetoch E.A., Urakov N.N., Eruslanov B.V., Volodina L.I., Kovalev Y.N., Kudryavtseva T.Y., Pereygin V.V., Pokhilenko V.D., Levchuk V.P., Borzenkov V.N., Svetoch O.E., Mitsevich E.V., Mitsevich I.P.

14 Duc le H., Hong H.A., Barbosa T.M., Henriques A.O., Cutting S.M. Characterization of Bacillus probiotics available for human use // *Appl. and Environ. Microbiol.* – 2004. – Vol. 70, No 4. – P. 2161-2171.

15 Резник С.Р., Вьюницкая В.А., Афонская С.В., Смирнов В.В. Серологический ответ макроорганизма на патогенные бактерии под влиянием пробиотика из бацилл // *Микробиол. журнал* – 1993. – Т.55. – № 5. – С. 81-83.

16 Сорокулова И.Б. Влияние пробиотиков из бацилл на функциональную активность макрофагов // *Антибиотики и химиотерапия.* – 1998. – № 2. – С. 20-23.

17 Hosoi T., Ametani A., Kiuchi K., Kaminogawa S. Changes in fecal microflora induced by intubation of mice with Bacillus subtilis (natto) spores are dependent upon dietary components // *Can. J. Microbiol.* – 1999. – Vol. 45. – P. 59-66.

18 Jadamus A., Vahjen W., Simon O. Studies on the mode of action of probiotics: effects of the sporespecific dipicolinic acid on selected intestinal bacteria // *J. Agr. Sci.* – 2005. – Vol. 143. – P. 529-535.

19 Белявская В.А., Кашперова Т.А., Бондаренко В.М., Ильичев А.А., Сорокулова И.Б., Малик Н.И. Экспериментальная оценка биобезопасности генно-инженерных бактерий на модели штамма Bacillus subtilis, продуцирующего интерферон // *Журнал микро-биол.* – 2001. – № 2. – С.16-20.

20 Oggioni M., Ciabattini A., Cuppone A.M., Pozzi G. Bacillus spores for vaccine delivery // *Vaccine.* – 2003. – Vol. 21, Suppl. 2. – P. 96-101.

21 Collins M.D., Gibson G.R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Approaches for modulating the microbial ecology of the gut // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999. – Vol. 69, No 5. – P. 1052-1057.

22 Никулин В.Н. Биологические основы применения пробиотических препаратов в сельском хозяйстве. – Оренбург: Изд. центр ОГАУ, 2007. – 112 с.

23 Сысуев Б. Б., Плетнева И. В. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификаций // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* – 2014. – № 4 (52). – С.7-12.

24 Сысуев Б. Б. Технология изготовления пероральной жидкой лекарственной формы с бишофитом и методы ее анализа // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* – 2006. – № 4. – С. 42-46.

25 Правила проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан, приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 июля 2007 года № 442.

26 СТ РК 1613-2006.Надлежащая лабораторная практика. -Введ. 2008.01.01.

27 Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.

28 Хабриева Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // 2-е издание, перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005 – 832 с.

29 Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: 1990. – 352 с.

30 Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 215 с.

31 Бакуринских А.А. Исследование фармацевтической композиции, содержащей Бифидумбактерин, в эксперименте по определению острой токсичности на лабораторных животных // *Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке.* – 2016. – Том 18. – № 2. – С.558-560.

32 Лободина Ж.В., Дементьев Е.П., Цепелева Е.В. Сравнительная оценка эффективности влияния аэроионизации и пробиотиков «Споровит» и «Лактобактерин» на естественную резистентность и интенсивность роста телят / *Вестник БГАУ / Vestnik BSAU.* – 2016. – № 3. – С. 52-56.

33 Ahuja M.C., Khamar B. Antibiotic associated diarrhoea: a controlled study comparing plain antibiotic with those containing protected lactobacilli // *J. Indian. Med. Assoc.* – 2002. – Vol. 100. – P. 334-335.

34 D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324. – P. 1361.

35 Ушакова Н.А. Новое поколение пробиотических препаратов кормового назначения // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 11. – С.184-192.

36 Kaur I.P., Chopra K., Saini A. Probiotics: potential pharmaceutical applications // *Eur J Pharm Sci.* – 2002. – Vol. 15, No 1. – P. 1-9.

## References

- 1 De Vrese M., Schrezenmeir J. (2008) Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv. Biochem. Eng./Biotechnol.*, vol. 111, pp.1-66.
- 2 Gupta V., Garg R. (2009) Probiotics. *Indian J. Med. Microbiol.*, vol. 27, no 3, pp. 202-209.
- 3 Patel R., DuPont H.L. (2015) New approaches for bacterio therapy: Prebiotics, new generation probiotics, and synbiotics. *Clin. Infect. Dis.*, vol. 60, Suppl. 2. – pp. 108-121.

- 4 Sánchez B., Delgado S., Blanco-Míguez A., Lourenço A., Gueimonde M., Margolles A. (2017) Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 61, No 1, doi:10.1002/mnfr.201600240.
- 5 Dylag K., Hubalewska-Mazgai M., Surmiak M., Szmyd J., Brzozowski T. (2014) Probiotics in the mechanism of protection against gut inflammation and therapy of gastrointestinal disorders. *Curr. Pharm. Des.*, vol. 20, No 7, pp. 1149-1155.
- 6 Nagpal R., Kumar A., Kumar M., Behare P.V., Jain S., Yadav H. (2012) Probiotics, their health benefits and applications for developing healthier foods: A review. *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 334, No 1, pp. 1-15.
- 7 Ushakova N.A., Nekrasov R.V., Pravdin V.G., Kravcova L.Z., Bobrovskaja O.I., Pavlov D.S. (2012) A new generation of probiotic forage preparations [Novoe pokolenie probioticheskikh preparatov kormovogo naznacheniya]. *Fundamental'nye issledovaniya*, № 1, pp.184-192.
- 8 Lin L., Zhang J. (2017) Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol.*, vol. 18, No 2. doi: 10.1186/s12865-016-0187-3.
- 9 Sanders M.E., Morelli L., Tompkins T.A. (2003) Sporeformers as Human Probiotics: *Bacillus*, *Sporolactobacillus*, and *Brevibacillus* *Compr. Rev. Food Sci. and Food Safety.*, vol. 2, pp. 101-110.
- 10 Osipova I.G., Sorokulova, I.B. Vasil'eva E.A., Budanova E.V. (2005). Preclinical trials of new sporulation probiotics [Doklinicheskie ispytaniya novykh sporovykh probiotikov]. *Vestnik RAMN*, № 12, pp. 36-40.
- 11 Osipova I.G., Mihajlova N.A., Sorokulova I.B., Vasil'eva E.A., Gajderov A.A. (2003) Spore Probiotics [Sporovye probiotiki]. *Zhurnal mikrobiologii*, № 3, pp. 113-119.
- 12 Svetoch E.A., Stern N., Eruslanov B.V., Kovalev Y.N., Volodina L.I., Perelygin V.V., Mitsevich E.V., Mitsevich I.P., Pokhilenko V.D., Borzenkov V.N., Levchuk V.P., Svetoch O.E., Kudryavtseva T.Y. (2005) Isolation of *Bacillus circulans* and *Paenibacillus polymyxa* Strains Inhibitory to *Campylobacter jejuni* and Characterization of Associated Bacteriocins. *J. Food Prot.*, vol. 68, N 1, pp. 11-17.
- 13 Stern N.J., Svetoch E.A., Urakov N.N., Eruslanov B.V., Volodina L.I., Kovalev Y.N., Kudryavtseva T.Y., Perelygin V.V., Pokhilenko V.D., Levchuk V.P., Borzenkov V.N., Svetoch O.E., Mitsevich E.V., Mitsevich I.P. (2006) US Patent. Bacteriocins and novel bacterial strains.
- 14 Duc le H., Hong H.A., Barbosa T.M., Henriques A.O., Cutting S.M. (2004) Characterization of *Bacillus* probiotics available for human use. *Appl. and Environ. Microbiol.*, vol. 70, N 4, pp. 2161-2171.
- 15 Reznik S.R., V'junickaja V.A., Afonskaja S.V., Smirnov, V.V. (1993) Serological response of the macroorganism to pathogenic bacteria under the influence of a probiotic from bacilli [Serologicheskij otvet makroorganizma na patogennye bakterii pod vliyaniem probiotika iz bacill]. *Mikrobiol. zhurnal*, T. 55, № 5, pp. 81-83.
- 16 Sorokulova I.B. (1998) Effect of probiotics from bacilli on the functional activity of macrophages [Vliyanie probiotikov iz bacill na funkcional'nuju aktivnost' makrofagov]. *Antibiotiki i himioterapiya*, № 2, pp. 20-23.
- 17 Hosoi T., Ametani A., Kiuchi K., Kaminogawa S. (1999) Changes in fecal microflora induced by intubation of mice with *Bacillus subtilis* (natto) spores are dependent upon dietary components. *Can. J. Microbiol.*, vol. 45, pp. 59-66.
- 18 Jadamus A., Vahjen W., Simon, O. (2005) Studies on the mode of action of probiotics: effects of the sporespecific dipicolinic acid on selected intestinal bacteria. *J. Agr. Sci.*, vol. 143, pp. 529-535.
- 19 Bel'javskaia V.A., Kashperova T.A., Bondarenko V.M., Il'ichev A.A., Sorokulova I.B., Malik N.I. (2001) Experimental evaluation of the biosafety of genetically engineered bacteria on the model of the *Bacillus subtilis* strain producing interferon [Jeksperimental'naja ocenka biobezopasnosti genno-inzhenernykh bakterij na modeli shtamma *Bacillus subtilis*, producirujushhego interferon]. *Zhurnal mikro-biol.*, № 2, pp. 16-20.
- 20 Oggioni M., Ciabattini A., Cuppone A.M., Pozzi G. (2003) *Bacillus* spores for vaccine delivery. *Vaccine*, vol. 21, Suppl. 2, pp. 96-101.
- 21 Collins M.D., Gibson G.R. (1999) Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 69, no. 5, pp. 1052-1057.
- 22 Nikulin V.N., Tarakanov B.V., Gerasimenko V.V. (2007) Biological principles of probiotic drugs in agriculture [Biologicheskie osnovy primeneniya probioticheskikh preparatov v sel'skom hozjajstve]. 112 p.
- 23 Sysuev B. B., Pletneva I. V. (2014) The current state of research studies in the field of innovative dosage forms and their modifications (Sovremennoe sostojanie issledovanij razrabotok v oblasti innovacionnykh lekarstvennykh form iihmodifikacij). *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, № 4 (52), pp. 7-12.
- 24 Sysuev B. B. (2006) Technology of manufacturing of the oral liquid dosage form with bischofite and methods for its analysis (Tehnologija izgotovleniya peroral'noj zhidkoj lekarstvennoj formy s bishofitom i metody ee analiza). *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, № 4, pp. 42-46.
- 25 Rules for preclinical research, biomedical experiments and clinical trials in the Republic of Kazakhstan (2007) (Pravila provedeniia doklinicheskikh issledovanii, mediko-biologicheskikh eksperimentov i klinicheskikh ispytanii v Respublike Kazakhstan). № 442.
- 26 ST RK 1613-2006. (2008) Good Laboratory Practice [Nadlezhashchaia laboratornaia praktika].
- 27 A guide to preclinical drug research (2012) [Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovanii lekarstvennykh sredstv]. 944 s.
- 28 Khabrieva R.U. (2005) Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv]. 832 p.
- 29 Lakin G.F. (1990) Biometrics [Biometriia]. 352 p.
- 30 Glants S. (1999) Medical and Biological Statistics [Mediko-biologicheskaja statistika]. 215 p.

31 Bakurinskih A.A. (2016) A study of a pharmaceutical composition containing Bifidumbacterin in an experiment for determining acute toxicity in laboratory animals [Issledovanie farmacevticheskoy kompozicii, sodержashhej Bifidumbakterin, v jeksperimente po opredeleniju ostroj toksichnosti na laboratornyh zhivotnyh]. Zhurnal nauchnyh statej zdorov'e i obrazovanie v XXI veke, vol.18, no 2, pp. 558-560.

32 Lobodina Zh.V., Dement'ev E.P., Cepeleva E.V. (2016) Comparative evaluation of the effectiveness of the effect of aeration and probiotics "Сporovit" and "Lactobacterin" on the natural resistance and growth rate of calves [Cravnitel'naja ocenka jeffektivnosti vlijaniya ajeroionizacii i probiotikov «Сporovit» i «Laktobakterin» na estestvennuju rezistentnost' i intensivnost' rosta teljat]. Vestnik BGAU / Vestnik BSAU, vol. 3, pp. 52-56.

33 Ahuja M.C., Khamar B. (2002) Antibiotic associated diarrhoea: a controlled study comparing plain antibiotic with those containing protected lactobacilli. J. Indian. Med. Assoc., vol. 100, pp. 334-335.

34 D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J. (2002) Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. BMJ., vol. 324, pp. 1361.

35 Ushakova N.A. (2012) A new generation of probiotic forage preparations [Novoe pokolenie probioticheskikh preparatov kormovogo naznachenija]. Fundamental'nye issledovanija, vol. 11, pp. 184-192.

36 Kaur I.P., Chopra K., Saini A. (2002) Probiotics: potential pharmaceutical applications. Eur J Pharm Sci., vol. 15, no 1, pp. 1-9.